

# პროდუქტის ზოგადი დახასიათება

## 1. სამკურნალო საშუალების დასახელება

სიოფორი® XR 750

750 მგ გახანგრძლივებული გამოთავისუფლების ტაბლეტები

## 2. თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

გახანგრძლივებული გამოთავისუფლების ერთი ტაბლეტი შეიცავს 750 მგ მეტფორმინის ჰიდროქლორიდს, რაც შეესაბამება 585 მგ მეტფორმინს.

დამხმარე ნივთიერებების სრული ჩამონათვალი იხილეთ ნაწილში 6.1.

## 3. სამკურნალოწამლო ფორმა

გახანგრძლივებული გამოთავისუფლების ტაბლეტი.

თეთრი ან თითქმის თეთრი ფერის კაფსულის ფორმის ტაბლეტი, წარწერით „SR 750“ ერთ მხარეს და გლუვი მეორე მხარეს.

ტაბლეტის ზომები: სიგრძე – 19.60 მმ, სიგანე – 9.30 მმ, სისქე – 6.90 მმ.

## 4. კლინიკური მახასიათებლები

### 4.1 თერაპიული ჩვენება

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მკურნალობა მოზრდილებში, განსაკუთრებით ჭარბწონიან პაციენტებში, როდესაც მხოლოდ დიეტა და ვარჯიში არ უზრუნველყოფს გლიკემიის ადეკვატურ კონტროლს. სიოფორი® XR 750-ის გამოყენება შეიძლება მონოთერაპიის სახით ან დიაბეტის საწინააღმდეგო სხვა პერორალურ პრეპარატებთან ან ინსულინთან კომბინაციაში.

### 4.2 დოზირება და გამოყენების წესი

#### დოზირება

მოზრდილები თირკმელების ნორმალური ფუნქციით (გფს  $\geq 90$  მლ/წთ)

შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მონოთერაპია და დიაბეტის საწინააღმდეგო სხვა პერორალურ საშუალებებთან კომბინაცია:

- სიოფორი® XR 750 მგ განკუთვნილია პაციენტებისთვის, რომლებიც უკვე იღებენ მეტფორმინის ტაბლეტებს (გახანგრძლივებული ან დაუყოვნებელი გამოთავისუფლების ტაბლეტებს).
- სიოფორი® XR 750 მგ-ის დოზა უნდა იყოს მეტფორმინის (გახანგრძლივებული ან დაუყოვნებელი გამოთავისუფლების) ტაბლეტების სადღეღამისო დოზის ტოლი, მაქსიმალური დოზა 1500 მგ-მდე უნდა მიიღოს ვახშმის დროს.
- 10-15 დღის შემდეგ რეკომენდებულია შემოწმდეს, რომ სიოფორი® XR 750 მგ-ის დოზა საკმარისია სისხლში გლუკოზის დონის გაზომვის შედეგების მიხედვით.

- დიაბეტის საწინააღმდეგო სხვა პერორალური საშუალებიდან გადასვლის შემთხვევაში, სიოფორი® XR 750 მგ-ზე გადასვლამდე დოზის ტიტრაცია უნდა დაიწყოს სიოფორი® XR 500 მგ-ის მიღებით.

### კომბინაცია ინსულინთან

სისხლში გლუკოზის დონის უკეთესი კონტროლისთვის მეტფორმინის ჰიდროქლორიდის და ინსულინის გამოყენება შეიძლება კომბინირებული მკურნალობის სახით.

პაციენტებში, რომლებიც უკვე იღებენ მეტფორმინს და ინსულინს კომბინირებული თერაპიის სახით, სიოფორი® XR 750-ის დოზა უნდა იყოს მეტფორმინის ტაბლეტების სადღეღამისო დოზის ტოლი, მაქსიმალურ 1500 მგ-მდე, რომელიც მიიღება ვახშმის დროს, ხოლო ინსულინის დოზის კორექტირებას ახორციელებენ სისხლში გლუკოზის დონის გაზომვის შედეგების მიხედვით.

### ხანდაზმულები

იმის გამო, რომ ხანდაზმულ პირებში შეიძლება პოტენციურად დაქვეითებული იყოს თირკმელების ფუნქცია, მეტფორმინის დოზის კორექტირება უნდა განხორციელდეს თირკმელების ფუნქციის მაჩვენებლების საფუძველზე. საჭიროა თირკმელების ფუნქციის რეგულარულად კონტროლი (იხ. ნაწილი 4.4).

### თირკმელების უკმარისობა

მეტფორმინის შემცველი პრეპარატებით მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობის დაწყების შემდეგ სულ მცირე წელიწადში ერთხელ, საჭიროა გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარის (გფს) განსაზღვრა. პაციენტებში თირკმელების უკმარისობის შემდგომი გაუარესების მომატებული რისკით, ასევე ხანდაზმულ პირებში, თირკმელების ფუნქცია უნდა შემოწმდეს უფრო ხშირად, მაგალითად, ყოველ 3-6 თვეში.

გფს (მლ/წთ)	მაქსიმალური საერთო სადღეღამისო დოზა	დამატებითი მითითება
60-89	2000 მგ	დოზის შემცირება შეიძლება თირკმელების ფუნქციის დაქვეითების გათვალისწინებით
45-59	2000 მგ	მეტფორმინით მკურნალობის დაწყებამდე საჭიროა განხილული იქნას ფაქტორები, რომლებმაც შეიძლება გაზარდოს ლაქტატაციდოზის განვითარების რისკი (იხ. ნაწილი 4.4). საწყისი დოზა შეადგენს არაუმეტეს მაქსიმალური დოზის ნახევარს.
30-44	1000 მგ	
<30	-	მეტფორმინი უკუნაჩვენებია.

### პედიატრიული პოპულაცია

ხელმისაწვდომი მონაცემების არარსებობის გათვალისწინებით ბავშვებში სიოფორი® XR 750 არ გამოიყენება.

### გამოყენების წესი

ტაბლეტები მიიღება მთლიანად წყლის მიყოლებით. არ დალექოთ და არ დაფშვანათ ტაბლეტები.

### **4.3 უკუზღვევა**

- ჰიპერმგრძობელობა მეტფორმინის ან ნებისმიერი დამხმარე ნივთიერების მიმართ, რომელიც ჩამოთვლილია ნაწილში 6.1.
- ნებისმიერი ტიპის მწვავე მეტაბოლური აციდოზი (მაგალითად, ლაქტატაციდოზი, დიაბეტური კეტოაციდოზი)
- დიაბეტური პრეკომა
- თირკმელების მძიმე უკმარისობა (გფს <30 მლ/წთ);
- მწვავე მდგომარეობები, რომლებსაც შეუძლია გავლენა იქონიოს თირკმელების ფუნქციაზე, მაგალითად:
  - გაუწყლოება,
  - მძიმე ინფექცია,
  - შოკი
- დაავადება, რომელსაც შეუძლია გამოიწვიოს ქსოვილოვანი ჰიპოქსია (განსაკუთრებით მწვავე დაავადება ან ქრონიკული დაავადების გაუარესება), როგორცაა:
  - გულის დეკომპენსირებული უკმარისობა,
  - სუნთქვის უკმარისობა,
  - მიოკარდიუმის ახლახანს გადატანილი ინფარქტი,
  - შოკი
- ღვიძლის უკმარისობა, მწვავე ალკოჰოლური ინტოქსიკაცია, ალკოჰოლიზმი

### **4.4 განსაკუთრებული მითითებები და სიფრთხილის ზომები გამოყენებისას**

#### **ლაქტატაციდოზი**

ლაქტატაციდოზი არის ნივთიერებათა ცვლის ძალიან იშვიათი, მაგრამ სერიოზული დარღვევა, რომელიც ყველაზე ხშირად ვლინდება თირკმელების ფუნქციის მწვავე გაუარესების, კარდიოპულმონალური დაავადების ან სეფსისის ფონზე. მეტფორმინის დაგროვება ხდება თირკმელების ფუნქციის მწვავე გაუარესების ფონზე და ზრდის ლაქტატაციდოზის განვითარების რისკს.

გაუწყლოების შემთხვევაში (მძიმე დიარეა ან ღებინება, ცხელება ან სითხის მიღების შემცირება) მეტფორმინით მკურნალობა დროებით უნდა შეწყდეს და რეკომენდებულია ჯანდაცვის სისტემის სპეციალისტთან მიმართვა.

მეტფორმინის მიღების დროს საჭიროა სიფრთხილის ზომების დაცვა ისეთი

პრეპარატებით მკურნალობის დაწყებისას, რომლებსაც შეუძლია მკვეთრად გააუარესოს თირკმელების ფუნქცია (როგორცაა, ჰიპოტენზიური საშუალებები, დიურეზიკები და აასს). ლაქტატაციდოზის გამოვლენის სხვა რისკ-ფაქტორებს წარმოადგენს ალკოჰოლის ჭარბი რაოდენობით მოხმარება, ღვიძლის უკმარისობა, დიაბეტის არასაკმარისი კონტროლი, კეტოზი, ხანგრძლივი შიმშილობა და ჰიპოქსიით გამოწვეული ნებისმიერი მდგომარეობა, ასევე, ლაქტატაციდოზის გამომწვევ სამკურნალო საშუალებებთან თანმხლები გამოყენება (იხ. ნაწილები 4.3 და 4.5).

პაციენტები ან/და პაციენტის მომვლელი პირები უნდა იყვნენ ინფორმირებული ლაქტატაციდოზის გამოვლენის რისკის შესახებ. ლაქტატაციდოზი ხასიათდება აციდოზური ქოშინით, ტკივილით მუცლის არეში, კუნთების კრუნჩხვით, ასთენიით და ჰიპოთერმიით, რომელიც გადადის კომაში. საექვო სიმპტომების გამოვლენის შემთხვევაში პაციენტმა უნდა შეწყვიტოს მეტფორმინის მიღება და დაუყოვნებლივ მიმართოს სამედიცინო დახმარებისთვის. დიაგნოზის დადასტურების საფუძველს წარმოადგენს ისეთი ლაბორატორიული მაჩვენებლები, როგორცაა სისხლის pH-ის (<7.35) შემცირება, პლაზმაში ლაქტატის დონის მომატება (>5 მმოლი/ლ), ანიონური ინტერვალის და ლაქტატ/პირუვატის თანაფარდობის გაზრდა.

ექიმმა უნდა გააფრთხილოს პაციენტი ლაქტატაციდოზის განვითარების რისკის და მისი სიმპტომების შესახებ.

### პაციენტები დადასტურებული მიტოქონდრიული დაავადებებით ან მათზე ექვის არსებობით

პაციენტებში დადასტურებული მიტოქონდრიული დაავადებებით, როგორცაა მიტოქონდრიული ენცეფალოპათია ლაქტატაციდოზთან ერთად და ინსულტის მსგავსი ეპიზოდის (MELAS) სინდრომი და დედის მხრიდან მემკვიდრეობითი დიაბეტი და სიყრუე (MIDD), მეტფორმინი არ არის რეკომენდებული ლაქტატაციდოზის გამწვავების და ნევროლოგიური გართულებების განვითარების რისკის გამო, რომლებიც შეიძლება იწვევდეს დაავადების გაუარესებას.

მეტფორმინის მიღების შემდეგ MELAS სინდრომზე ან MIDD-ზე მანიშნებელი სიმპტომების განვითარების შემთხვევაში მეტფორმინით მკურნალობა უნდა შეწყდეს და დაუყოვნებლივ ჩატარდეს დიაგნოსტიკური შეფასება.

### თირკმელების ფუნქცია

მკურნალობის დაწყებამდე და რეგულარულად მკურნალობის დაწყების შემდეგ საჭიროა გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარის (გფს) შემოწმება, იხ. ნაწილი 4.2.

- წელიწადში სულ მცირე ერთხელ პაციენტებში თირკმელების ნორმალური ფუნქციით,
- წელიწადში სულ მცირე 2-4-ჯერ პაციენტებში კრეატინინის კლირენსით ნორმის ქვედა ზღვართან, ასევე, ხანდაზმულ პირებში.

მეტფორმინი უკუნაჩვენებია პაციენტებში გფს-ით <30 მლ/წთ, და მისი მიღება დროებით უნდა შეჩერდეს ისეთი მდგომარეობების არსებობისას, რომლებიც გავლენას ახდენს თირკმელების ფუნქციაზე, იხ. ნაწილი 4.3.

#### გულის ფუნქცია

გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში უფრო მაღალია ჰიპოქსიისა და თირკმელების უკმარისობის განვითარების რისკი. გულის სტაბილური ქრონიკული უკმარისობის მქონე პაციენტებში მეტფორმინის გამოყენება საჭიროა გულისა და თირკმელების ფუნქციის რეგულარული შემოწმებით.

გულის მწვავე და არასტაბილური უკმარისობის მქონე პაციენტებში მეტფორმინი უკუნაჩვენებია (იხ. ნაწილი 4.3).

#### იოდის შემცველი კონტრასტული ნივთიერებების შეყვანა

იოდის შემცველი კონტრასტული ნივთიერებების სისხლძარღვში შეყვანა შეიძლება იწვევდეს კონტრასტული ნივთიერებით გამოწვეულ ნეფროპათიას, რის შედეგადაც ორგანიზმში გროვდება მეტფორმინი და იზრდება ლაქტატაციდოზის განვითარების რისკი. მეტფორმინის მიღება უნდა შეწყდეს პროცედურის დროს ან მის ჩატარებამდე და მისი გაგრძელება არ შეიძლება პროცედურის დასრულებიდან სულ მცირე 48 საათის განმავლობაში, თირკმელების ფუნქციის კონტროლის განმეორებით ჩატარების პირობით, რის შედეგადაც დადგენილია თირკმელების ფუნქციის სტაბილურობა, იხ. ნაწილები 4.2 და 4.5.

#### ქირურგიული ჩარევა

მეტფორმინის გამოყენება უნდა შეწყდეს ზოგადი, სპინალური ან ეპიდურული ანესთეზიის დროს. მკურნალობა შეიძლება გაგრძელდეს ქირურგიული ჩარევიდან არანაკლებ 48 საათის შემდეგ ან პერორალური კვების დაწყების შემდეგ, თირკმელების ფუნქციის კონტროლის განმეორებით ჩატარების პირობით, რის შედეგადაც დადგენილია თირკმელების ფუნქციის სტაბილურობა.

#### სიფრთხილის სხვა ზომები

ყველა პაციენტისთვის რეკომენდებულია გააგრძელოს დიეტის დაცვა დღის განმავლობაში ნახშირწყლების მიღების თანაბრად განაწილებით. ჭარბწონიანმა პაციენტებმა უნდა გააგრძელონ დაბალკალორიული დიეტის დაცვა.

საჭიროა დიაბეტის კონტროლისთვის ლაბორატორიული სტანდარტული გამოკვლევების რეგულარულად ჩატარება.

მეტფორმინმა შეიძლება გამოიწვიოს სისხლის შრატში ვიტამინ B<sub>12</sub>-ის დონის დაქვეითება. ვიტამინ B<sub>12</sub>-ის დონის დაქვეითების რისკი იზრდება მეტფორმინის დოზის გაზრდის, მკურნალობის გახანგრძლივების შემთხვევაში ან/და პაციენტებში ისეთი რისკ-ფაქტორების არსებობისას, რომლებიც იწვევს ვიტამინ B<sub>12</sub>-ის დეფიციტს. ვიტამინ B<sub>12</sub>-ის დეფიციტზე ეჭვის არსებობის შემთხვევაში (მაგალითად, ანემია ან

ნეიროპათია) საჭიროა სისხლის შრატში ვიტამინ B<sub>12</sub>-ის დონის შემოწმება. ვიტამინ B<sub>12</sub>-ის დეფიციტთან დაკავშირებული რისკ-ფაქტორების არსებობისას შეიძლება საჭირო იყოს პაციენტებში მისი დონის პერიოდულად კონტროლი. მეტფორმინით თერაპია უნდა გაგრძელდეს მანამ, სანამ ის აიტანება და არ არსებობს მისი გამოყენების უკუჩვენება, ხოლო ვიტამინ B<sub>12</sub>-ის დეფიციტის კორექციისკენ მიმართული შესაბამისი მკურნალობა უნდა ჩატარდეს მოქმედი კლინიკური რეკომენდაციების შესაბამისად.

მეტფორმინით მონოთერაპია არ იწვევს ჰიპოგლიკემიას, მაგრამ პრეპარატის ინსულინთან ან დიაბეტის საწინააღმდეგო სხვა პერორალურ პრეპარატებთან (მაგალითად, სულფონილმარდოვანას პრეპარატებთან ან მეგლიტინიდთან) ერთად გამოყენებისას რეკომენდებულია სიფრთხილის ზომების დაცვა.

შეიძლება შენიშნოთ ტაბლეტების გარსის ნარჩენები განავალში. პაციენტი უნდა იყოს ინფორმირებული, რომ ეს ნორმალური მდგომარეობაა.

მოცემული პრეპარატის ერთი ტაბლეტი შეიცავს 1 მმოლზე (23 მგ) ნაკლებ ნატრიუმს, ე.ი. შეიძლება ჩავთვალოთ, რომ პრაქტიკულად „არ შეიცავს ნატრიუმს“.

#### **4.5 ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები**

ერთდროულად გამოყენება რეკომენდებული არ არის ალკოჰოლი

ალკოჰოლური ინტოქსიკაცია დაკავშირებულია ლაქტატაციდოზის განვითარების მომატებულ რისკთან, განსაკუთრებით შიმშილის, არასათანადო კვების ან ღვიძლის უკმარისობის დროს.

თავი უნდა შეიკავოთ ალკოჰოლისა და სპირტის შემცველი სამკურნალო საშუალებების მიღებისგან.

იოდის შემცველი კონტრასტული საშუალებები

მეტფორმინის მიღება უნდა შეწყდეს ვიზუალიზაციის პროცედურის დროს ან მის ჩატარებამდე, და მისი ხელახლა დაწყება შეიძლება პროცედურის დასრულებიდან არანაკლებ 48 საათის შემდეგ თირკმელების ფუნქციის კონტროლის განმეორებით ჩატარების პირობით, რის შედეგადაც დადგენილია თირკმელების ფუნქციის სტაბილურობა, იხ. ნაწილები 4.2 და 4.4.

იოდის შემცველი კონტრასტული საშუალებების სისხლძარღვში შეყვანა შეიძლება იწვევდეს თირკმელების უკმარისობას, რის შედეგადაც ორგანიზმში გროვდება მეტფორმინი და იზრდება ლაქტატაციდოზის განვითარების რისკი.

კომბინაციები, რომლებიც საჭიროებს სიფრთხილის ზომების დაცვას გამოყენებისას

ზოგიერთ სამკურნალო საშუალებას, მაგალითად, აასს-ს, მათ შორის, ციკლოქსიგენაზა (ცოგ) 2-ის სელექციურ ინჰიბიტორებს, აფგ ინჰიბიტორებს, ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტებს და დიურეზულებს, განსაკუთრებით მარყუჟოვან დიურეზულებს, შეუძლია უარყოფითი გავლენა იქონიოს თირკმელების ფუნქციაზე, რამაც შეიძლება გაზარდოს ლაქტატაციდოზის განვითარების რისკი. მეტფორმინთან კომბინაციაში ასეთი პრეპარატებით მკურნალობის დასაწყისში და მკურნალობის პერიოდში საჭიროა თირკმელების ფუნქციის გულდასმით კონტროლი.

სამკურნალო საშუალებები, რომლებსაც შეუძლია გამოიწვიოს ჰიპერგლიკემია (მაგალითად, გლუკოკორტიკოიდები (სისტემური და ადგილობრივი გამოყენებისთვის) და სიმპათომიმეტიკები).

შეიძლება საჭირო გახდეს სისხლში გლუკოზის დონის უფრო ხშირი კონტროლი, განსაკუთრებით მკურნალობის დასაწყისში. საჭიროების შემთხვევაში, დააკორექტირეთ მეტფორმინის დოზა სხვა პრეპარატით მკურნალობის პერიოდში და მათი მოხსნის შემდეგ.

ორგანული კათიონების გადამტანები (OCT)

მეტფორმინი წარმოადგენს ორივე გადამტანის: OCT1 და OCT2-ის სუბსტრატს.

მეტფორმინის

- OCT1 ინჰიბიტორებთან (როგორცაა, ვერაპამილი) ერთად გამოყენებისას შეიძლება შესუსტდეს მეტფორმინის ეფექტი.
- OCT1 ინდუქტორებთან (როგორცაა, რიფამპიცინი) ერთად გამოყენებისას შეიძლება გაიზარდოს მეტფორმინის შეწოვა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში, ასევე, მისი ეფექტი.
- OCT2 ინჰიბიტორებთან (როგორცაა, ციმეტიდინი, დოლუტეგრავირი, რანოლაზინი, ტრიმეტოპრიმი, ვანდეტანიბი, იზავუკონაზოლი) ერთად გამოყენებისას შეიძლება დაქვეითდეს მეტფორმინის გამოყოფა თირკმელებით, და შესაბამისად, გაიზარდოს სისხლის პლაზმაში მეტფორმინის კონცენტრაცია.
- OCT1 და OCT2 ინჰიბიტორებთან (როგორცაა, კრიზოტინიბი, ოლაპარბი) ერთად გამოყენებისას შეიძლება შეიცვალოს მეტფორმინის ეფექტი, ასევე, მისი გამოყოფა თირკმელებით.
- მეტფორმინის (1000 მგ ორჯერ დღე-ღამეში) პლაზმური ზემოქმედება 1.4 და 1.8-ჯერ იზრდება შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე პირებში 500 მგ და 1000 მგ რანოლაზინთან ერთად დღე-ღამეში ორჯერ მიღებისას. ჩვეულებრივ ჯანმრთელ შვიდ მოხალისეში ჩატარებულ კვლევაში ნაჩვენებია, რომ ორჯერ დღე-ღამეში 400 მგ დოზით ციმეტიდინის მიღება 50%-ით ზრდის მეტფორმინის სისტემურ ზემოქმედებას (AUC) და 81%-ით ზრდის Cmax მაჩვენებელს.

შესაბამისად, ამ სამკურნალო საშუალებებთან ერთად მეტფორმინის გამოყენებისას თირკმელების უკმარისობის მქონე პაციენტებში საჭიროა სიფრთხილის ზომების დაცვა, რადგან სისხლის პლაზმაში მეტფორმინის კონცენტრაცია შეიძლება გაიზარდოს. საჭიროებისას, უნდა განხორციელდეს მეტფორმინის დოზის კორექტირება, რადგან

OCT ინჰიბიტორები/ინდუქტორები შეიძლება გავლენას ახდენდეს მეტფორმინის ეფექტიანობაზე.

#### **4.6 ფერტილობა, ორსულობა და ლაქტაცია**

##### ორსულობა

არაკონტროლირებული ჰიპერგლიკემია, განვითარებული პრეკონცეფციურ პერიოდში და ორსულობის დროს, დაკავშირებულია თანდაყოლილი ანომალიების რისკის მომატებასთან, მუცლის მოშლასთან, ორსულობით გამოწვეულ ჰიპერტენზიასთან, პრეეკლამპსიასთან და პერინატალურ სიკვდილობასთან.

ორსულობის პერიოდში დედისთვის და ბავშვისთვის ჰიპერგლიკემიით გამოწვეული არასასურველი შედეგების რისკის შესამცირებლად მნიშვნელოვანია სისხლში გლუკოზის დონის შენარჩუნება რაც შეიძლება ახლოს ნორმალურ მნიშვნელობასთან.

მეტფორმინი კვეთს პლაცენტას დედისთვის უფრო მაღალი კონცენტრაციით.

რეგისტრირებული კოჰორტული კვლევის და გამოქვეყნებული ლიტერატურის (მეტანალიზები, კლინიკური კვლევები და რეგისტრები) საფუძველზე მიღებული დიდი რაოდენობის მონაცემები ორსულებში (1000-ზე მეტი გამოვლენილი შედეგი) არ მიუთითებს თანდაყოლილი ანომალიებისა თუ ფეტო/ნეონატალური ტოქსიკურობის რისკის გაზრდაზე მეტფორმინის ზემოქმედების შემდეგ პრეკონცეფციურ პერიოდში და/ან ორსულობის დროს.

მუცლად ყოფნის პერიოდში ზემოქმედების ქვეშ მყოფ ბავშვებში წონის ხანგრძლივ კლებაზე მეტფორმინის გავლენის მონაცემები შეზღუდული და არასაკმარისია. როგორც ჩანს, მეტფორმინი არ ახდენს გავლენას 4 წლამდე ასაკის ბავშვების მოტორიკისა და სოციალურ განვითარებაზე მუცლად ყოფნის პერიოდში ზემოქმედების შემთვევაში, თუმცა ხანგრძლივი შედეგების შესახებ მონაცემები შეზღუდულია. ორსულობის დროს და პრეკონცეფციურ პერიოდში მეტფორმინის გამოყენება განიხილება კლინიკური საჭიროების მიხედვით ინსულინზე დამატების ან ინსულინის ალტერნატივის სახით.

##### ძუძუთი კვება

მეტფორმინი გამოიყოფა დედის რძეში. ძუძუთი კვებაზე მყოფ ახალშობილებში/ჩვილებში რაიმე არასასურველი ეფექტები გამოვლენილი არ იყო. მაგრამ, ვინაიდან ამ შემთხვევაში პრეპარატის გამოყენების მონაცემები მიღებულია მცირე რაოდენობით, მეტფორმინით მკურნალობისას ძუძუთი კვება რეკომენდებული არ არის. ძუძუთი კვების შეწყვეტის შესახებ გადაწყვეტილება უნდა იქნას მიღებული ბავშვისთვის ძუძუთი კვების სარგებელისა და პრეპარატის არასასურველი მოვლენების პოტენციური რისკის გათვალისწინებით.

##### ფერტილობა

მეტფორმინი არ ახდენს გავლენას ძუ და ხვადი ვირთაგვების ფერტილობაზე ისეთი მაღალი დოზებით შეყვანისას, როგორცაა 600 მგ/კგ/დღე-ღამეში, რაც დაახლოებით სამჯერ აღემატება ადამიანისთვის მაქსიმალურ რეკომენდებულ სადღეღამისო დოზას, სხეულის ზედაპირის ფართობზე გაანგარიშებით.

#### **4.7 ზემოქმედება სატრანსპორტო საშუალებების მართვის და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე**

მეტფორმინით მონოთერაპია არ იწვევს ჰიპოგლიკემიას და შესაბამისად, არ ახდენს ზემოქმედებას სატრანსპორტო საშუალებების მართვის და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე.

მიუხედავად ამისა, საჭიროა პაციენტების გაფრთხილება ჰიპოგლიკემიის განვითარების რისკის შესახებ მეტფორმინის დიაბეტის საწინააღმდეგო სხვა პრეპარატებთან (მაგალითად, სულფონილმარდოვანას წარმოებულებთან, ინსულინთან ან მეგლინიტიდებთან) კომბინაციაში მიღებისას.

#### **4.8 არასასურველი ეფექტები**

რეგისტრაციის შემდგომ პერიოდში და კონტროლირებული კლინიკური კვლევების შედეგად მიღებული შეტყობინებები არასასურველი მოვლენების შესახებ, რომლებიც გამოვლინდა გახანგრძლივებული გამოთავისუფლების მეტფორმინით მკურნალობისას ხასიათით და სიმძიმის ხარისხით იყო დაუყოვნებელი გამოთავისუფლების მეტფორმინის მიღებისას გამოვლენილი არასასურველი მოვლენების მსგავსი.

მკურნალობის დასაწყისში ყველაზე გავრცელებულ არასასურველ რეაქციებს წარმოადგენს გულისრევა, ღებინება, დიარეა, ტკივილი მუცლის არეში და მადის დაკარგვა, რომლებიც უმრავლეს შემთხვევაში ქრება დამოუკიდებლად.

სიოფორი® XR 750-ით მკურნალობისას შეიძლება ადგილი ჰქონდეს შემდეგ გვერდით რეაქციებს.

სიხშირე განისაზღვრება შემდეგი წესით:

ძალიან ხშირად:  $\geq 1/10$

ხშირად:  $\geq 1/100, < 1/10$

ზოგჯერ:  $\geq 1/1000, < 1/100$

იშვიათად:  $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$

ძალიან იშვიათად:  $< 1/10\ 000$

უცნობია: არსებული მონაცემების საფუძველზე სიხშირის შეფასება შეუძლებელია

სიხშირის თითოეულ ჯგუფში არასასურველი რეაქციები წარმოდგენილია მათი სიმძიმის ხარისხის კლების მიხედვით.

#### **ნივთიერებათა ცვლისა და კვების დარღვევები**

ხშირად:

- ვიტამინ B<sub>12</sub>-ის დონის დაქვეითება/უკმარისობა (იხ. ნაწილი 4.4).

ძალიან იშვიათად:

- ლაქტატაციდოზი (იხ. ნაწილი 4.4)

#### **დარღვევები ნერვული სისტემის მხრივ**

ხშირად:

- გემოს დარღვევა

დარღვევები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ

ძალიან ხშირად:

- კუჭ-ნაწლავური დარღვევები, როგორცაა გულისრევა, ღებინება, დიარეა, ტკივილი მუცლის არეში და მადის დაკარგვა. ეს არასასურველი ეფექტები ყველაზე ხშირად ვლინდება მკურნალობის დასაწყისში და უმრავლეს შემთხვევაში ქრება დამოუკიდებლად. დოზის ნელა გაზრდისას შეიძლება გაუმჯობესდეს პრეპარატის ასატანობა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ.

დარღვევები ღვიძლის და სანაღვლე გზების მხრივ

ძალიან იშვიათად:

- ცალკეული შეტყობინებები ღვიძლის ფუნქციის მაჩვენებლების შეცვლის ან ჰეპატიტის შესახებ, რომლებიც გადის მეტფორმინის მიღების შეწყვეტის შემდეგ.

დარღვევები კანისა და კანქვეშა ქსოვილების მხრივ

ძალიან იშვიათად:

- კანის რეაქციები, როგორცაა ერითემა, ქავილი, ჭინჭრის ციება.

შეტყობინება საექვო არასასურველი რეაქციების შესახებ

პრეპარატის რეგისტრაციის შემდეგ საექვო არასასურველი რეაქციების შესახებ შეტყობინების გაგზავნა მნიშვნელოვანია. ეს გვაძლევს შესაძლებლობას გავაგრძელოთ დაკვირვება „სარგებელი/რისკის“ თანაფარდობაზე ამ სამკურნალო საშუალებასთან დაკავშირებით. ჯანდაცვის სისტემის მუშაკებს მოეთხოვებათ შეტყობინების გაგზავნა ნებისმიერი საექვო არასასურველი რეაქციის შესახებ შეტყობინებათა ეროვნული სისტემის საშუალებით.

**4.9 დოზის გადაჭარბება**

85 გ-მდე დოზით მეტფორმინის გამოყენებისას ჰიპოგლიკემია არ აღინიშნებოდა, მაგრამ განვითარდა ლაქტატაციდოზი. ლაქტატაციდოზი შეიძლება გამოწვეული იყოს მეტფორმინის დოზის მნიშვნელოვანი გადაჭარბებით ან თანმხლები რისკ-ფაქტორებით. ლაქტატაციდოზის დროს საჭიროა სასწრაფო სამედიცინო დახმარება სტაციონარის პირობებში. ლაქტატისა და მეტფორმინის გამოყოფის ყველაზე ეფექტიანი საშუალება არის ჰემოდიალიზი.

**5. ფარმაკოლოგიური თვისებები**

**5.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები**

ფარმაკოთერაპიული ჯგუფი: სისხლში გლუკოზის დონის დამაქვეითებელი საშუალებები, ინსულინის გარდა, ბიგუანიდები, ათქ კოდი: A10BA02

მეტფორმინი მიეკუთვნება ჰიპოგლიკემიური მოქმედების მქონე ბიგუანიდების ჯგუფს და პლაზმაში გლუკოზის დონეს აქვეითებს როგორც უზმოზე, ასევე ჭამის შემდეგ. პრეპარატი არ ახდენს ინსულინის გამომუშავების სტიმულირებას, ამიტომ არ იწვევს ჰიპოგლიკემიას.

### მოქმედების მექანიზმი

მეტფორმინის მოქმედება განპირობებულია სამი მექანიზმით:

- ღვიძლში გლუკოზის გამომუშავების დაქვეითება გლუკონეოგენეზისა და გლიკოგენოლიზის დათრგუნვის ხარჯზე
- კუნთებში ინსულინის მიმართ მგრძნობელობის მომატება, პერიფერიულ ქსოვილებში გლუკოზის მიტაცების და უტილიზაციის გაძლიერება
- ნაწლავში გლუკოზის შეწოვის შენელება.

მეტფორმინი ასტიმულირებს გლიკოგენის სინთეზს გლიკოგენსინთაზაზე ზემოქმედებით.

მეტფორმინი ზრდის მემბრანული გლუკოზის ყველა გადამტანის (GLUT) გამტარობის უნარს.

### ფარმაკოდინამიკური ეფექტები

კლინიკურ კვლევებში მეტფორმინის ძირითად არაგლიკემიურ ეფექტს წარმოადგენდა წონის შენარჩუნება ან ზომიერი დაკლება.

მიუხედავად გლიკემიაზე ზემოქმედებისა, ადამიანში დაუყოვნებელი გამოთავისუფლების მეტფორმინი ახდენს სასიკეთო ზემოქმედებას ლიპიდების ცვლაზე. ეს ნაჩვენებია თერაპიული დოზების გამოყენებისას საშუალო და ხანგრძლივ კონტროლირებულ კლინიკურ კვლევებში: დაუყოვნებელი გამოთავისუფლების მეტფორმინი ამცირებს საერთო ქოლესტერინის, დსლპ ქოლესტერინის და ტრიგლიცერიდების დონეს. მსგავსი მოქმედება არ აღინიშნა პროლონგირებული მოქმედების სამკურნაწლამლო ფორმების გამოყენებისას, სავარაუდოდ სადამოს საათებში მიღების ან ტრიგლიცერიდების კონცენტრაციის შესაძლო მომატების გამო.

### კლინიკური ეფექტიანობა

პროსპექტული რანდომიზებული კვლევის (UKPDS) პერიოდში დადგენილი იქნა სისხლში გლუკოზის დონის რეგულარული კონტროლის ხანგრძლივი სარგებელი დიაბეტი ტიპი 2-ის მქონე ჭარბწონიან პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ დაუყოვნებელი გამოთავისუფლების მეტფორმინს პირველი რიგის პრეპარატის სახით, მას შემდეგ, რაც დიეტოთერაპია მათთვის იყო არაეფექტიანი. ჭარბწონიან პაციენტებში მიღებულმა მონაცემების ანალიზმა, რომლებიც იღებდნენ მეტფორმინს მას შემდეგ, რაც დიეტოთერაპია მათთვის იყო არაეფექტიანი, აჩვენა:

- დიაბეტური გართულებების განვითარების აბსოლუტური რისკის მნიშვნელოვანი დაქვეითება ავადმყოფებში, რომლებიც იღებდნენ მეტფორმინს (29.8 შემთხვევა/1000 პაციენტი-წელი), პაციენტების იმ ჯგუფთან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ მხოლოდ დიეტოთერაპიას (43.3 შემთხვევა/1000 პაციენტი-წელი),  $p=0.0023$ , და პაციენტების გაერთიანებულ ჯგუფთან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ სულფონილმარდოვანას წარმოებულებს ან ინსულინს მონოთერაპიის სახით (40.1 შემთხვევა/1000 პაციენტი-წელი),  $p=0.0034$ .
- დიაბეტთან დაკავშირებული სიკვდილობის აბსოლუტური რისკის მნიშვნელოვანი დაქვეითება: მეტფორმინი - 7.5 შემთხვევა/1000 პაციენტი-წელი, მხოლოდ დიეტოთერაპია - 12.7 შემთხვევა/1000 პაციენტი-წელი,  $p=0.017$ ;

- საერთო სიკვდილობის აბსოლუტური რისკის მნიშვნელოვანი დაქვეითება: მეტფორმინი - 13.5 შემთხვევა/1000 პაციენტი-წელი, მხოლოდ დიეტოთერაპიასთან შედარებით - 20.6 შემთხვევა/1000 პაციენტი-წელი ( $p=0.011$ ), და პაციენტების გაერთიანებულ ჯგუფთან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ სულფონილმარდოვანას წარმოებულებს ან ინსულინს მონოთერაპიის სახით - 18.9 შემთხვევა/1000 პაციენტი-წელი ( $p=0.021$ );
- მოკარდიუმის ინფარქტის განვითარების აბსოლუტური რისკის მნიშვნელოვანი დაქვეითება: მეტფორმინი - 11 შემთხვევა/1000 პაციენტი-წელი; მხოლოდ დიეტოთერაპია - 18 შემთხვევა/1000 პაციენტი-წელი ( $p=0.01$ ).

სულფონილმარდოვანას წარმოებულთან კომბინაციაში მეორე რიგის პრეპარატის სახით მეტფორმინის გამოყენების კლინიკური სარგებელი დადასტურებული არ არის.

დიაბეტი ტიპი 1-ის მქონე ზოგ პაციენტში იყენებდნენ მეტფორმინის და ინსულინის კომბინაციას, თუმცა ასეთი კომბინირებული თერაპიის კლინიკური უპირატესობა ოფიციალურად დადგენილი არ არის.

## 5.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

### შეწოვა

750 მგ მეტფორმინის (გახანგრძლივებული გამოთავისუფლების) 1500 მგ-ის პერორალურად ერთჯერადი მიღების შემდეგ სისხლის პლაზმაში 1193 ნგ/მლ-ის საშუალო მაქსიმალური კონცენტრაცია მიიღწევა საშუალო მაჩვენებლით 5 საათი და 4-12 საათის ინტერვალში.

ნაჩვენებია, რომ 750 მგ მეტფორმინი (გახანგრძლივებული გამოთავისუფლების) 500 მგ მეტფორმინის (გახანგრძლივებული გამოთავისუფლების) ბიოეკვივალენტურია 1500 მგ დოზის მიღებისას  $C_{max}$  და AUC-ის თვალსაზრისით ჯანმრთელ პირებში საკვების მიღების შემდეგ და უზმოზე.

წონასწორულ მდგომარეობაში, დაუყოვნებელი გამოთავისუფლების ფორმის მსგავსად,  $C_{max}$  და AUC მნიშვნელობა არ იზრდება მიღებული ნივთიერების დოზის პროპორციულად. გახანგრძლივებული გამოთავისუფლების ტაბლეტების სახით მეტფორმინის 2000 მგ დოზით შიგნით ერთჯერადად მიღების შემდეგ პლაზმაში კონცენტრაცია-დროის მრუდის (AUC) მნიშვნელობა დაუყოვნებელი გამოთავისუფლების ტაბლეტების ფორმით მეტფორმინის 1000 მგ დოზით ორჯერ დღე-ღამეში მიღების ანალოგიურია.

პლაზმაში მაქსიმალური კონცენტრაცია ( $C_{max}$ ) და AUC მნიშვნელობის ინდივიდუალური ვარიაბელურობა მეტფორმინის გახანგრძლივებული გამოთავისუფლების ტაბლეტების ფორმით მიღების და დაუყოვნებელი გამოთავისუფლების ტაბლეტების ფორმით მიღების შემდეგ ანალოგიურია.

უზმოდ გახანგრძლივებული გამოთავისუფლების ტაბლეტების მიღებისას AUC მნიშვნელობა მცირდება 30%-ით ( $C_{max}$  და  $T_{max}$  მნიშვნელობები უცვლელი რჩება).

გახანგრძლივებული გამოთავისუფლების ტაბლეტების მიღებისას მეტფორმინის შეწოვის საშუალო მნიშვნელობა პრაქტიკულად არ იცვლება მიღებული საკვების შემადგენლობის მიხედვით.

გახანგრძლივებული გამოთავისუფლების ტაბლეტების ფორმით მეტფორმინის 2000 მგ-მდე დოზით მრავალჯერადი მიღებისას კუმულაცია არ აღინიშნება.

### განაწილება

პლაზმის ცილებთან შეკავშირების ხარისხი უმნიშვნელოა. მეტფორმინი აღწევს ერთროციტებში. სისხლში პრეპარატის მაქსიმალური კონცენტრაცია პლაზმაში მის მაქსიმალურ კონცენტრაციაზე უფრო დაბალია და მიიღწევა დაახლოებით იმავე დროს. სავარაუდოდ, სისხლის წითელი უჯრედები წარმოადგენს განაწილების მეორეულ კამერას. განაწილების საშუალო მოცულობა ( $V_d$ ) არის 63-276 ლ-ის ფარგლებში.

### ბიოტრანსფორმაცია

მეტფორმინი უცვლელი სახით გამოიყოფა შარდში. ადამიანის ორგანიზმში მეტაბოლიტები გამოვლენილი არ არის.

### გამოყოფა

მეტფორმინის თირკმლისმიერი კლირენსი აღემატება 400 მლ/წთ-ს, რაც მოწმობს მის გამოყოფაზე გორგლოვანი ფილტრაციისა და მილაკოვანი სეკრეციის საშუალებით. შიგნით მიღების შემდეგ ნახევარგამოყოფის მოჩვენებითი საბოლოო პერიოდი შეადგენს დაახლოებით 6.5 საათს.

თირკმელების ფუნქციის დარღვევისას თირკმლისმიერი კლირენსი მცირდება კრეატინინის კლირენსის პროპორციულად, რაც იწვევს ნახევარგამოყოფის პერიოდის გახანგრძლივებას და პლაზმაში მეტფორმინის დონის მომატებას.

### დახასიათება პაციენტების ცალკეულ ჯგუფებში

თირკმელების ფუნქციის დარღვევა

თირკმელების ზომიერი უკმარისობის მქონე პაციენტებში მეტფორმინის გამოყენების შესახებ არსებული მონაცემები შეზღუდულია, და ამ ქვეჯგუფში მეტფორმინის სისტემური ზემოქმედების ზუსტი შეფასება თირკმელების ნორმალური ფუნქციის მქონე პაციენტებთან შედარებით ვერ კეთდება. შესაბამისად, დოზის კორექტირება უნდა განხორციელდეს კლინიკური ეფექტიანობის/ასატანობის მიხედვით (იხ. ნაწილი 4.2).

### **5.3 უსაფრთხოების წინაკლინიკური მონაცემები**

ფარმაკოლოგიური უსაფრთხოების, განმეორებით მიღებისას ტოქსიკურობის, გენოტოქსიურობის, კანცეროგენული პოტენციალის და რეპროდუქციული ორგანოების მიმართ ტოქსიკურობის სტანდარტულ წინაკლინიკურ კვლევებში მიღებული მონაცემები არ მიუთითებს ადამიანისთვის რაიმე განსაკუთრებულ რისკზე.

## **6. ფარმაცევტული მახასიათებლები**

### **6.1 დამხმარე ნივთიერებების ჩამონათვალი**

მაგნიუმის სტეარატი  
სილიციუმის დიოქსიდი კოლოიდური უწყლო  
კარმელოზას ნატრიუმის მარილი  
ჰიპრომელოზა  
წყალი

## **6.2 შეუთავსებლობა**

ხელმისაწვდომი არ არის.

## **6.3 ვარგისობის ვადა**

3 წელი

## **6.4 შენახვისას სიფრთხილის განსაკუთრებული ზომები**

მოცემული სამკურნალო საშუალება შენახვის განსაკუთრებულ პირობებს არ საჭიროებს.

## **6.5 შეფუთვის აღწერა და შიგთავსი**

30, 60 ან 120 გახანგრძლივებული გამოთავისუფლების ტაბლეტი ალუმინის ფოლგისა და პვე ბლისტერებში.

შესაძლოა, გაყიდვაში ყველა ზომის შეფუთვა არ იყოს წარმოდგენილი.

## **6.6 სიფრთხილის სპეციალური ზომები პრეპარატის უტილიზაციისას და სხვა მითითებები გამოყენებასთან დაკავშირებით**

ნებისმიერი გამოყენებელი პრეპარატისა და მისი ნარჩენების უტილიზაცია უნდა განხორციელდეს ადგილობრივი მოთხოვნების შესაბამისად.

გაცემის რეჟიმი:

ფარმაცევტული პროდუქტის II ჯგუფი, გაიცემა ფორმა №3 რეცეპტით (გადაუდებელი დახმარებისას გაიცემა ურეცეპტოდ)

## **7. სავაჭრო ლიცენზიის მფლობელი**

ბერლინ-ჰემი აგ  
გლინიკერ ვეგ 125  
12489 ბერლინი, გერმანია

## **8 სავაჭრო ლიცენზიის ნომერი(ნომრები)**

## **9 პირველი რეგისტრაციის /ხელახალი რეგისტრაციის თარიღი**

## **10 ტექსტის რედაქტირების თარიღი**

04/2025