МИНЗДРАВ РОССИИ
250722
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Метформвел®

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой 500 мг, 850 мг

лекарственная форма, дозировка

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»), Россия

наименование производителя, страна

Изменение № 4

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г. 250722

Старая редакция	Новая редакция
Фармакокинетика	***Фармакокинетика***
Абсорбция и распределение	*Абсорбция*
После приема внутрь метформин абсорбируется из желудочно-кишечного тракта достаточно полно. Абсолютная биодоступность составляет 50-60 %. Максимальная концентрация (C_{max}) (примерно 2 мкг/мл или 15 мкмоль) в плазме крови достигается через 2,5 ч. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и задерживается.	После приема внутрь метформин абсорбируется из желудочно-кишечного тракта достаточно полно. Доля не всосавшегося метформина, обнаруженного в кале, составляет 20-30 %. Процесс всасывания метформина характеризуется насыщаемостью. Предполагается, что фармакокинетика его всасывания нелинейна. Максимальная концентрация (C_{max}) (примерно 2 мкг/мл или 15 мкмоль) в плазме крови достигается через 2,5 ч. При применении в рекомендуемых дозах равновесная концентрация метформина в плазме крови достигается в течение 24-48 ч и, как правило, не превышает 1 мкг/мл. Абсолютная биодоступность у здоровых добровольцев составляет 50-60 %. При одновременном
Метформин быстро распределяется в ткани, практически не связывается с белками плазмы крови.	
Метаболизм и выведение	
Подвергается метаболизму в очень слабой степени и выводится почками. Клиренс метформина у здоровых субъектов составляет 400 мл/мин (в 4 раза больше, чем	

Старая редакция	Новая редакция
клиренс креатинина), что свидетельствует о наличии активной канальцевой секреции. Период полувыведения составляет приблизительно 6,5 часов. При почечной недостаточности он возрастает, появляется риск кумуляции метформина.	приеме пищи абсорбция метформина снижается и задерживается. *Распределение* Метформин быстро распределяется в ткани, практически не связывается с белками плазмы крови. C_{max} в крови ниже C_{max} в плазме крови и достигается примерно за то же время. Метформин проникает в эритроциты. Вероятно, эритроциты представляют собой вторичный компартмент распределения метформина. Средний объем распределения составляет 63-276 л. *Метаболизм и выведение* Подвергается метаболизму в очень слабой степени, метаболитов в организме не обнаружено. Выводится преимущественно почками в неизмененном виде. Клиренс метформина у здоровых добровольцев составляет более 400 мл/мин (в 4 раза больше, чем клиренс креатинина), что свидетельствует о наличии активной канальциевой секреции. Период полувыведения составляет приблизительно 6,5 часов. *Нарушение функции почек* При нарушении функции почек клиренс метформина уменьшается пропорционально клиренсу креатинина, соответственно, период полувыведения увеличивается, концентрация метформина в плазме крови повышается, повышается риск его кумуляции. *Дети* При однократном применении в дозе

Старая редакция	Новая редакция
	500 мг у детей фармакокинетические параметры метформина были сходны с таковыми у здоровых взрослых. При многократном применении в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней у детей C_{max} и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC_{0-t}) метформина были снижены примерно на 33 % и 40 % соответственно, по сравнению со взрослыми пациентами с сахарным диабетом, которые получали метформин в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. Поскольку доза метформина подбирается индивидуально на основании показателей гликемического контроля, полученные данные имеют ограниченную клиническую значимость.
Противопоказания - повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу; - диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; - почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 45 мл/мин); - острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), тяжелые инфекционные заболевания, шок; - клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканe-	**Противопоказания** - гиперчувствительность к метформину и/или любому из вспомогательных веществ в составе препарата; - диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома; - почечная недостаточность или нарушение функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина [КК] менее 30 мл/мин); - острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), инфекционные заболевания тяжелой степени (например, дыхательных или мочевыводящих путей), шок;

Старая редакция	Новая редакция
вой гипоксии (в том числе острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); - обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. раздел «Особые указания»); - печеночная недостаточность, нарушение функции печени; - хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем; - беременность; - лактоацидоз (в том числе и в анамнезе); - применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); - соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут).	- клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); - обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. раздел «Особые указания»); - печеночная недостаточность, нарушение функции печени; - хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация; - беременность; - лактоацидоз (в том числе и в анамнезе); - применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); - соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут); - возраст до 10 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения в данной возрастной группе пациентов).

Изменение № 4 к инструкции по применению С.5

Старая редакция	Новая редакция
С осторожностью - лица старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; - пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 45-59 мл/мин); - период грудного вскармливания; - детский возраст от 10 до 12 лет.	**С осторожностью** - у пациентов в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; - у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-59 мл/мин); - период грудного вскармливания; - детский возраст от 10 до 12 лет.
Способ применения и дозы Принимают внутрь. *Взрослые:* *Монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами при сахарном диабете 2 типа:* Обычная начальная доза составляет 500 мг или 850 мг 2-3 раза в сутки после или во время приема пищи. Через каждые 10-15 дней рекомендуется корректировать дозу на основании результатов измерения концентрации глюкозы в плазме крови. Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Поддерживающая доза препарата обычно составляет 1500-2000 мг/сут. Для уменьшения побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта суточную дозу следует разделить на 2-3 приема. Максимальная доза составляет 3000 мг/сут, разделенная на три приема.	**Способ применения и дозы** Взрослые (у пациентов с нормальной функцией почек (КК ≥ 90 мл/мин)): *Монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами при сахарном диабете 2 типа:* Обычная начальная доза составляет 500 мг или 850 мг 2-3 раза в сутки. Через каждые 10-15 дней рекомендуется корректировать дозу на основании результатов определения концентрации глюкозы в плазме крови. Медленное увеличение дозы способствует снижению нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. Поддерживающая доза препарата обычно составляет 1500-2000 мг/сут. Для уменьшения нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта суточную дозу следует разделить на 2-3 приема. Максимальная доза составляет 3000 мг/сут, разделенная на 3 приема. Пациенты, принимающие метформин в

Старая редакция	Новая редакция
В случае планирования перехода с приема другого гипогликемического средства необходимо прекратить прием другого средства и начать прием метформина в дозе, указанной выше. *Комбинация с инсулином:* для достижения лучшего контроля концентрации глюкозы в крови метформин и инсулин у пациентов с сахарным диабетом 2 типа можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза метформина составляет 500 мг или 850 мг 2-3 раза в сутки, в то время как дозу инсулина подбирают на основании концентрации глюкозы в крови. *Дети и подростки:* у детей с 10-летнего возраста препарат может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с инсулином. Обычная начальная доза составляет 500 мг или 850 мг 1 раз в сутки после или во время приема пищи. Через 10-15 дней дозу необходимо скорректировать на основании концентрации глюкозы в крови. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема. *Монотерапия при предиабете:* обычная доза составляет 1000-1700 мг в сутки после или во время приема пищи, разделенная на 2 приема. Рекомендуется регулярно проводить гликемический контроль для оценки необходимости дальнейшего применения препарата.	дозах 2000-3000 мг/сут, могут быть переведены на прием препарата метформина в дозировке 1000 мг другого производителя. Максимальная рекомендованная доза составляет 3000 мг, разделенная на 3 приема. В случае планирования перехода с приема другого гипогликемического средства необходимо прекратить прием другого средства и начать прием метформина в дозе, указанной выше. *Комбинация с инсулином:* для достижения лучшего контроля концентрации глюкозы в крови метформин и инсулин у пациентов с сахарным диабетом 2 типа можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза метформина составляет 500 мг или 850 мг 2-3 раза в сутки, в то время как дозу инсулина подбирают на основании концентрации глюкозы в крови. Дети и подростки: у детей с 10-летнего возраста препарат может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с инсулином. Обычная начальная доза составляет 500 мг или 850 мг 1 раз в сутки. Через 10-15 дней дозу необходимо скорректировать на основании концентрации глюкозы в крови. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема. *Монотерапия при предиабете:* обычная доза составляет 1000-1700 мг в сутки, разделенная на 2 приема. Рекомендуется регулярно проводить опре-

Старая редакция	Новая редакция
Пациенты с почечной недостаточностью: метформин может применяться у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 45-59 мл/мин) только в случае отсутствия состояний, которые могут увеличивать риск развития лактоацидоза. У пациентов с клиренсом креатинина 45-59 мл/мин начальная доза составляет 500 мг или 850 мг один раз в сутки. Максимальная доза составляет 1000 мг в сутки, разделенная на 2 приема. Функция почек должна тщательно контролироваться (каждые 3-6 месяцев). Если клиренс креатинина ниже 45 мл/мин, прием препарата должен быть немедленно прекращен. *Пациенты пожилого возраста:* из-за возможного снижения функции почек дозу метформина необходимо подбирать под регулярным контролем показателей функции почек (определять концентрацию креатинина в сыворотке крови не менее 2-4 раз в год). *Продолжительность лечения:* препарат следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу.	деление концентрации глюкозы в крови для оценки необходимости дальнейшего применения препарата. ***Применение препарата в особых клинических группах*** *У пациентов с почечной недостаточностью:* метформин может применяться у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-59 мл/мин) только в случае отсутствия состояний/факторов риска, которые могут увеличивать риск развития лактоацидоза. Функция почек должна оцениваться до начала терапии метформином, а затем не реже 1 раза в год. У пациентов с повышенным риском прогрессирования почечной недостаточности и у пожилых людей функцию почек следует контролировать чаще (каждые 3-6 месяцев). Если клиренс креатинина ниже 30 мл/мин, прием препарата должен быть немедленно прекращен.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Максимальная суточная доза (делится на 2-3 приема в сутки)	Дополнительные сведения
60-89	3000 мг	В связи со снижением функции почек следует рассмотреть возможность уменьшения дозы метформина.

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>45-59</td><td>2000 мг</td><td rowspan="2">Перед началом терапии метформином следует изучить факторы, повышающие риск развития лактоацидоза (см. раздел «Особые указания»). Начальная доза составляет половину максимальной суточной дозы.</td></tr>
<tr><td>30-44</td><td>1000 мг</td></tr>
<tr><td>< 30</td><td>-</td><td>Прием метформина противопоказан.</td></tr>
</table>
У пациентов пожилого возраста: из-за возможного снижения функции почек дозу метформина необходимо подбирать под регулярным контролем показателей функции почек (определять концентрацию креатинина в сыворотке крови не менее 2-4 раз в год).
<u>Способ применения</u>
Принимают внутрь.
Препарат следует принимать ежедневно, без перерыва, после или во время приема пищи.
В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу.</td></tr>
<tr><td>Взаимодействие с другими лекарственными средствами
<u>Противопоказанные комбинации</u>
Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства: на фоне функциональной почечной недостаточности у пациентов с са-</td><td>Взаимодействие с другими лекарственными средствами
<u>Противопоказанные комбинации</u>
Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства: на фоне функциональной почечной недостаточности у пациентов с са-</td></tr>
</table>

Старая редакция	Новая редакция
харным диабетом радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызывать развитие лактоацидоза. Лечение метформином необходимо отменить в зависимости от функции почек за 48 ч до или на время рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств и не возобновлять ранее 48 ч после, при условии, что в ходе обследования функция почек была признана нормальной.	харным диабетом радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызывать развитие лактоацидоза. Прием метформина необходимо прекратить в зависимости от функции почек за 48 ч до или на время рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств и не возобновлять ранее 48 ч после, при условии, что в ходе обследования функция почек была признана нормальной.
Нерекомендуемые комбинации	*Нерекомендуемые комбинации*
Алкоголь: при острой алкогольной интоксикации увеличивается риск развития лактоацидоза, особенно в случае: - недостаточного питания, соблюдения низкокалорийной диеты; - печеночной недостаточности. Во время приема препарата следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих этанол.	*Алкоголь:* при острой алкогольной интоксикации увеличивается риск развития лактоацидоза, особенно в случае: - недостаточного питания, соблюдения низкокалорийной диеты; - печеночной недостаточности. Во время приема препарата следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих этанол.
Комбинации, требующие осторожности	*Комбинации, требующие осторожности*
Даназол: не рекомендуется одновременный прием даназола во избежание гипергликемического действия последнего. При необходимости лечения даназолом и после прекращения приема последнего требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы в крови. *Хлорпромазин:* при приеме в больших дозах (100 мг в день) повышает концентрацию глюкозы в крови, снижая высвобож-	*Даназол:* не рекомендуется одновременный прием даназола во избежание гипергликемического действия последнего. При необходимости лечения даназолом и после прекращения приема последнего требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы в крови. *Хлорпромазин:* при приеме в больших дозах (100 мг в день) повышает концентрацию глюкозы в крови, снижая высвобож-

Старая редакция	Новая редакция
дение инсулина. При лечении нейролептиками и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы.	дение инсулина. При лечении нейролептиками и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы в крови.
Глюкокортикостероиды (ГКС) системного и местного действия снижают толерантность к глюкозе, повышают концентрацию глюкозы в крови, иногда вызывая кетоз. При лечении ГКС и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы.	*Глюкокортикостероиды (ГКС)* системного и местного действия снижают толерантность к глюкозе, повышают концентрацию глюкозы в крови, иногда вызывая кетоз. При лечении ГКС и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы в крови.
Диуретики: одновременный прием «петлевых» диуретиков может привести к развитию лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности. Не следует назначать метформин, если клиренс креатинина ниже 60 мл/мин.	*Диуретики:* одновременный прием «петлевых» диуретиков может привести к развитию лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности. Не следует назначать метформин, если клиренс креатинина ниже 60 мл/мин.
Назначаемые в виде инъекций бета$_2$-адреномиметики: повышают концентрацию глюкозы в крови вследствие стимуляции бета$_2$-адренорецепторов. В этом случае необходим контроль концентрации глюкозы в крови. При необходимости рекомендуется назначение инсулина.	*Назначаемые в виде инъекций бета$_2$-адреномиметики:* повышают концентрацию глюкозы в крови вследствие стимуляции бета$_2$-адренорецепторов. В этом случае необходим контроль концентрации глюкозы в крови. При необходимости рекомендуется назначение инсулина.
При одновременном применении вышеперечисленных лекарственных средств может потребоваться более частый контроль концентрации глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости доза метформина может быть скорректирована в процессе лечения и после его прекраще-	При одновременном применении вышеперечисленных лекарственных средств может потребоваться более частый контроль концентрации глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости доза метформина может быть скорректирована в процессе лечения и после его прекраще-

Старая редакция	Новая редакция
ния. *Гипотензивные лекарственные средства, за исключением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента*, могут снижать концентрацию глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу метформина. При одновременном применении метформина с *производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами* возможно развитие гипогликемии. *Нифедипин* повышает абсорбцию и C_{max} метформина. *Катионные лекарственные средства* (амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм и ванкомицин), секретирующиеся в почечных канальцах, конкурируют с метформином за канальцевые транспортные системы и могут приводить к увеличению его C_{max}. Гипогликемическое действие метформина могут снижать фенотиазиды, глюкагон, эстрогены, контрацептивы, фенитоин, симпатомиметики, никотиновая кислота, изониазид, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, левотироксин натрия. Одновременное применение с *циметидином* снижает скорость выведения метформина, что может приводить к развитию лактоацидоза. У здоровых добровольцев при одновременном применении метформина и *про-*	ния. *Гипотензивные лекарственные средства, за исключением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента*, могут снижать концентрацию глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу метформина. При одновременном применении метформина с *производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами* возможно развитие гипогликемии. *Нифедипин* повышает абсорбцию и C_{max} метформина. *Катионные лекарственные средства* (амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм и ванкомицин), секретирующиеся в почечных канальцах, конкурируют с метформином за канальцевые транспортные системы и могут приводить к увеличению его C_{max}. *Субстраты транспортера органических катионов 1 и 2 (ОСТ1 и ОСТ2)* Метформин является субстратом органических транспортеров ОСТ1 и ОСТ2. Одновременное применении метформина с: - ингибиторами ОСТ1 (верапамил) может снижать эффективность гипогликемического действия метформина; - индукторами ОСТ1 (рифампицин) может увеличивать абсорбцию метформина в желудочно-кишечном тракте и его эффек-

Старая редакция	Новая редакция
пранолола, а также при применении метформина и *ибупрофена* не наблюдалось изменения их фармакокинетических показателей. Метформин может снижать действие антикоагулянтов непрямого действия. *Субстраты транспортера органических катионов 1 и 2 (ОСТ1 и ОСТ2)* Метформин является субстратом органических катионов ОСТ1 и ОСТ2. При совместном применении с метформином: - ингибиторы ОСТ1 (такие как верапамил) могут снизить гипогликемическое действие метформина; - индукторы ОСТ1 (такие как рифампицин) могут увеличить всасывание метформина в желудочно-кишечном тракте и усилить его гипогликемическое действие; - ингибиторы ОСТ2 (такие как циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) могут снизить выведение метформина почками и привести к увеличению его концентрации в плазме крови; - ингибиторы ОСТ1 и ОСТ2 (такие как кризотиниб, олапарид) могут снизить гипогликемическое действие метформина.	тивность; - ингибиторами ОСТ2 (циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, кризотиниб, олапариб, вандетаниб, даклатасвир) может уменьшать почечную элиминацию метформина и таким образом приводить к увеличению плазменной концентрации метформина. В связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, когда эти лекарственные препараты принимаются одновременно с метформином, так как возможно повышение плазменной концентрации метформина. При необходимости может быть рассмотрен вопрос о коррекции дозы метформина, так как ингибиторы/индукторы ОСТ могут изменять эффективность метформина. Некоторые лекарственные средства способны оказывать гипергликемическое действие и приводить к ухудшению гликемического контроля. К таким лекарственным средствам относятся фенотиазиды, глюкагон, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, симпатомиметики, никотиновая кислота, изониазид, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гормоны щитовидной железы. При одновременном применении вышеперечисленных лекарственных средств у пациентов, получающих метформин, возможно снижение гипогликемического действия.

Старая редакция	Новая редакция
Особые указания *Лактоацидоз* Лактоацидоз является редким, но серьезным (высокая смертность при отсутствии неотложного лечения) осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза при приеме метформина возникали в основном у пациентов с сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. Следует учитывать и другие сопряженные факторы риска, такие как некомпенсированный сахарный диабет, кетоз, продолжительное голодание, алкоголизм, печеночная недостаточность и любое состояние, связанное с выраженной гипоксией. Это может помочь снизить частоту случаев возникновения лактоацидоза. Следует учитывать риск развития лактоацидоза при появлении неспецифических признаков, таких как мышечные судороги, сопровождающиеся диспепсическими расстройствами, болью в животе и выраженной астенией. Лактоацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болью в животе и гипотермией с последующей комой. Диагностическими лабораторными показателями являются снижение pH крови (менее 7,25), концентрация лактата в плазме крови свыше 5 ммоль/л, повышенные анионный промежуток и отношение лактат/пируват. При подозрении на метаболический ацидоз необходимо прекра-	**Особые указания** *Лактоацидоз* Лактоацидоз является редким, но серьезным (высокая смертность при отсутствии неотложного лечения) осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза при приеме метформина возникали в основном у пациентов с сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. Следует учитывать и другие сопряженные факторы риска, такие как декомпенсированный сахарный диабет, кетоз, продолжительное голодание, алкоголизм, тяжелое инфекционное заболевание, печеночная недостаточность, любое состояние, связанное с выраженной гипоксией и одновременный прием препаратов, которые могут вызывать развитие лактоацидоза (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Это может помочь снизить частоту случаев возникновения лактоацидоза. Следует учитывать риск развития лактоацидоза при появлении неспецифических признаков, таких как мышечные судороги, сопровождающиеся диспепсическими расстройствами, болью в животе и выраженной астенией. Лактоацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болью в животе и гипотермией с последующей комой. Диагностическими лабораторными показателями являются снижение pH крови (менее 7,35),

Старая редакция	Новая редакция
тить прием препарата и немедленно обратиться к врачу. *Хирургические операции* Применение метформина должно быть прекращено за 48 ч до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 ч после, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной. *Функция почек* Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем необходимо определять клиренс креатинина: - не реже одного раза в год у пациентов с нормальной функцией почек; - не реже 2-4 раз в год у пожилых пациентов, а также у пациентов с клиренсом креатинина на нижней границе нормы. В случае клиренса креатинина менее 45 мл/мин применение препарата противопоказано. Следует проявлять особую осторожность при возможном нарушении функций почек у пожилых пациентов, при одновременном применении гипотензивных лекарственных средств, диуретиков или нестероидных противовоспалительных препаратов. *Сердечная недостаточность* Пациенты с сердечной недостаточностью имеют более высокий риск развития гипоксии и почечной недостаточности. Паци-	содержание лактата в плазме крови свыше 5 ммоль/л, повышенные анионный промежуток и отношение лактат/пируват. При подозрении на метаболический ацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу. *Хирургические операции* Применение метформина должно быть прекращено во время проведения хирургических операций под общей, спинальной или эпидуральной анестезией. Терапия метформином может быть продолжена не ранее чем через 48 часов после хирургической операции или возобновления приема пищи при условии, что функция почек была обследована и признана нормальной. *Функция почек* Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем, необходимо определять клиренс креатинина: - не реже 1 раза в год у пациентов с нормальной функцией почек; - каждые 3-6 раз в год у пациентов с клиренсом креатинина 45-59 мл/мин; - каждые 3 месяца у пациентов с клиренсом креатинина 30-44 мл/мин. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин применение препарата противопоказано. Следует проявлять особую осторожность при возможном нарушении функций почек у пожилых пациентов, при дегидратации

Старая редакция	Новая редакция
ентам с хронической сердечной недостаточностью следует регулярно проводить мониторинг сердечной функции и функции почек во время приема метформина. Прием метформина при сердечной недостаточности с нестабильными показателями гемодинамики противопоказан. *Дети и подростки* Диагноз сахарного диабета 2 типа должен быть подтвержден до начала лечения метформином. В ходе клинических исследований продолжительностью 1 год было показано, что метформин не влияет на рост и половое созревание. Однако в связи с отсутствием долгосрочных данных рекомендован тщательный контроль последующего влияния метформина на эти параметры у детей, особенно в период полового созревания. Наиболее тщательный контроль необходим детям в возрасте 10-12 лет. *Другие меры предосторожности* - Пациентам рекомендуется продолжать соблюдать диету с равномерным потреблением углеводов в течение дня. Пациентам с избыточной массой тела рекомендуется продолжать соблюдать гипокалорийную диету (но не менее 1000 ккал/сут). - Пациенты должны информировать врача о каком-либо проводимом лечении и любых инфекционных заболеваниях. - Рекомендуется регулярно проводить	(хроническая или тяжелая диарея, многократные приступы рвоты), при одновременном применении гипотензивных лекарственных средств, диуретиков или нестероидных противовоспалительных препаратов. *Сердечная недостаточность* Пациенты с сердечной недостаточностью имеют более высокий риск развития гипоксии и почечной недостаточности. Пациентам с хронической сердечной недостаточностью следует регулярно проводить мониторинг сердечной функции и функции почек во время приема метформина. Прием метформина при острой сердечной недостаточности с нестабильными показателями гемодинамики противопоказан. *Дети и подростки* Диагноз сахарного диабета 2 типа должен быть подтвержден до начала лечения метформином. В ходе клинических исследований продолжительностью 1 год было показано, что метформин не влияет на рост и половое созревание. Однако в виду отсутствия долгосрочных данных, рекомендован тщательный контроль последующего влияния метформина на эти параметры у детей, особенно в период полового созревания. Наиболее тщательный контроль необходим детям в возрасте 10-12 лет. *Применение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств*

Старая редакция	Новая редакция
стандартные лабораторные анализы для контроля сахарного диабета. - Метформин при монотерапии не вызывает гипогликемию, однако рекомендуется проявлять осторожность при его применении в комбинации с инсулином или другими гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины, репаглинидом и др.). Применение метформина рекомендовано для профилактики сахарного диабета 2 типа лицам с предиабетом и дополнительными факторами риска развития явного сахарного диабета 2 типа, такими как: - возраст менее 60 лет; - индекс массы тела (ИМТ) ≥35 кг/м^2; - гестационный сахарный диабет в анамнезе; - семейный анамнез сахарного диабета у родственников первой степени; - повышенная концентрация триглицеридов; - сниженная концентрация холестерина ЛПВП; - артериальная гипертензия. Симптомами гипогликемии являются слабость, головная боль, головокружение, повышенное потоотделение, учащенное сердцебиение, нарушение зрения или нарушение концентрации внимания.	Внутрисосудистое введение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может привести к развитию почечной недостаточности и кумуляции метформина, что повышает риск развития лактоацидоза. Метформин необходимо отменить, в зависимости от функции почек, за 48 ч до или во время рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств, и не возобновлять прием ранее 48 ч после него, при условии, что в ходе обследования функция почек была признана нормальной. *Другие меры предосторожности* - Пациентам рекомендуется продолжать соблюдать диету с равномерным употреблением углеводов в течение дня. Пациентам с избыточной массой тела рекомендуется продолжать соблюдать гипокалорийную диету (но не менее 1000 ккал/сут). - Рекомендуется регулярно проводить стандартные лабораторные анализы для контроля сахарного диабета. - Метформин при монотерапии не вызывает гипогликемию, однако рекомендуется проявлять осторожность при его применении в комбинации с инсулином или другими гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины, репаглинидом и др.). Применение препарата рекомендовано для профилактики сахарного диабета 2 типа лицам с предиабетом и дополнительными

Старая редакция	Новая редакция
	факторами риска развития явного сахарного диабета 2 типа, такими как: - возраст менее 60 лет; - индекс массы тела (ИМТ)≥30 кг/м^2; - гестационный сахарный диабет в анамнезе; - семейный анамнез сахарного диабета у родственников первой степени; - повышенная концентрация триглицеридов; - сниженная концентрация холестерина ЛПВП; - артериальная гипертензия. Метформин не влиял на фертильность самцов или самок крыс при применении в дозах, втрое превышающих максимальную рекомендованную суточную дозу для человека.
Форма выпуска Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 500 мг, 850 мг. 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. 10, 20, 30, 40, 50, 60 таблеток в банку полимерную из полипропилена с крышкой натягиваемой из полиэтилена высокого давления или банку полимерную из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой из полиэтилена низкого давления или с крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления.	**Форма выпуска** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 500 мг, 850 мг. 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. 10, 20, 30, 40, 50, 60 таблеток в банку полимерную из полипропилена или полиэтилена, укупоренную натягиваемой или навинчиваемой крышкой полимерной для лекарственных средств из полипропилена или полиэтилена с контролем первого вскрытия или без контроля, с уплотняющим элементом или без него.

Изменение № 4 к инструкции по применению С.18

Старая редакция	Новая редакция
Каждую банку, 1, 2, 3, 4, 5, 6 контурных ячейковых упаковок с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.	При отсутствии уплотнителя пробки свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической или амортизатором. На банку наклеивают этикетку самоклеящуюся. Каждую банку, 1, 2, 3, 4, 5, 6 контурных ячейковых упаковок с инструкцией по применению помещают в пачку из картона или другого, аналогичного качества.
Производитель/Организация, принимающая претензии Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»), Россия Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 11 Тел.: (3522) 48-60-00 e-mail: fsk@velpharm.ru Сообщить о нежелательных реакциях можно по телефону (3522) 55-51-80 или на сайте: www.velpharm.ru, в разделе «VELPHARM» - «Фармаконадзор».	**Производитель/Организация, принимающая претензии от потребителей** Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»), Россия Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 11 Тел.: (3522) 48-60-00 e-mail: fsk@velpharm.ru Сообщить о нежелательных реакциях препарата можно по телефону (3522) 55-51-80 или на сайте: www.velpharm.ru, в разделе «ПРОДУКЦИЯ» - «Фармаконадзор».

Представитель фирмы О.Г. Дегтярева