МИНЗДРАВ РОССИИ
№ П014600/01- 080915
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Глюкофаж®

наименование лекарственного препарата

таблетки покрытые пленочной оболочкой, 500 мг, 850 мг, 1000 мг

лекарственная форма, дозировка

Мерк Сантэ с.а.с., Франция / Мерк С.Л., Испания

наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 080915 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Противопоказания • Повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу; • диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; • почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин); • острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), тяжелые инфекционные заболевания, шок; • клинически выраженные проявления острых или	**Противопоказания** • Повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу; • диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; • почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина менее **30** мл/мин); • острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), тяжелые инфекционные заболевания, шок; • клинически выраженные проявления острых или

Старая редакция	Новая редакция
хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе, сердечная или 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 т.ч. 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).	хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе, **нестабильная** сердечная недостаточность, 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 т.ч. 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).

Старая редакция	Новая редакция
С осторожностью Применять препарат у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; в период грудного вскармливания.	**С осторожностью** Применять препарат • у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; • у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–59 мл/мин); • в период грудного вскармливания.
Способ применения и дозы Применяют внутрь. *Взрослые:* *Монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами*: • Обычная начальная доза составляет 500 мг или 850 мг 2-3 раза в сутки после или во время приема пищи. Возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы в зависимости от концентрации глюкозы в крови.	**Способ применения и дозы** Применяют внутрь. *Взрослые:* *Монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами*: • 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.**

Старая редакция	Новая редакция
	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.	• 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.
• Медленное увеличение дозы может способствовать улучшению желудочно-кишечной переносимости.	
• Пациенты, принимающие метформин в дозах 2000-3000 мг/сут, могут быть переведены на прием препарата Глюкофаж® 1000 мг. Максимальная рекомендованная доза составляет 3000 мг/сут, разделенная на 3 приема.	• Пациенты, принимающие метформин в дозах 2000–3000 мг/сут, могут быть переведены на прием препарата Глюкофаж® 1000 мг. Максимальная рекомендованная доза составляет 3000 мг/сут, разделенная на 3 приема.
В случае планирования перехода с приема другого гипогликемического средства: необходимо прекратить	В случае планирования перехода с приема другого гипогликемического средства необходимо прекратить

Старая редакция	Новая редакция
прием другого средства и начать прием препарата Глюкофаж® в дозе, указанной выше. *Комбинация с инсулином:* Для достижения лучшего контроля глюкозы в крови метформин и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза препарата Глюкофаж® составляет 500 мг или 850 мг 2-3 раза в сутки, в то время как дозу инсулина подбирают на основании концентрации глюкозы в крови. <u>*Дети и подростки*</u>: у детей с 10-летнего возраста Глюкофаж® 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 крови. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема.	прием другого средства и начать прием препарата Глюкофаж® в дозе, указанной выше. *Комбинация с инсулином:* Для достижения лучшего контроля глюкозы в крови метформин и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза препарата Глюкофаж® составляет 500 мг или 850 мг 2–3 раза в сутки, в то время как дозу инсулина подбирают на основании концентрации глюкозы в крови. <u>*Дети и подростки*</u>: у детей с 10-летнего возраста Глюкофаж® 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.

Старая редакция	Новая редакция
	Пациенты 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, которые могут увеличивать риск развития лактоацидоза.** **• Пациенты 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).** **• Пациенты с клиренсом креатинина 30–44 мл/мин: не рекомендуется начинать применение препарата. Прием препарата может быть сохранен у пациентов, уже получающих препарат, при условии, что**

Старая редакция	Новая редакция
	максимальная суточная доза составляет не более 1000 мг. Функция почек должна тщательно контролироваться каждые 3 месяца. **Если клиренс креатинина ниже 30 мл/мин, прием препарата должен быть немедленно прекращен.**
<u>*Пациенты пожилого возраста*</u>: 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>*Пациенты пожилого возраста*</u>: 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 Глюкофаж® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу.	**Продолжительность лечения** Глюкофаж® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами *Противопоказанные комбинации* *Йодсодержащие*	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** *Противопоказанные комбинации* *Йодсодержащие*

Старая редакция	Новая редакция
рентгеноконтрастные средства: на фоне функциональной почечной недостаточности у больных сахарным диабетом радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызывать развитие лактоацидоза. Лечение препаратом Глюкофаж® 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 почечная функция была признана нормальной.	*рентгеноконтрастные средства:* на фоне функциональной почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызывать развитие лактоацидоза. **Лечение препаратом Глюкофаж® необходимо отменить за 48 ч до рентгенологического исследования у пациентов с клиренсом креатинина менее 45 мл/мин при внутривенном введении йодсодержащих рентгеноконтрастных средств или у пациентов с клиренсом креатинина менее 60 мл/мин с применением внутриартериальных йодсодержащих рентгеноконтрастных средств. Лечение препаратом Глюкофаж® может быть возобновлено не ранее 48 ч после рентгенологического исследования, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной.**

Старая редакция	Новая редакция
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. *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 препарата Глюкофаж® под контролем концентрации глюкозы в крови. *Хлорпромазин:* при приеме в больших дозах (100 мг в день) повышает концентрацию глюкозы в крови,	*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. *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 препарата Глюкофаж® под контролем концентрации глюкозы в крови. *Хлорпромазин:* при приеме в больших дозах (100 мг в день) повышает концентрацию глюкозы в крови,

Старая редакция	Новая редакция
снижая высвобождение инсулина. При лечении нейролептиками и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы препарата под контролем концентрации глюкозы в крови.	снижая высвобождение инсулина. При лечении нейролептиками и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы препарата 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 препарата Глюкофаж® 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 препарата Глюкофаж® 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 Глюкофаж®, 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 Глюкофаж®, если клиренс креатинина ниже 60 мл/мин.
Назначаемые в виде инъекций бета$_2$-адреномиметики: повышают концентрацию глюкозы в крови вследствие стимуляции бета$_2$-	*Назначаемые в виде инъекций бета$_2$-адреномиметики:* повышают концентрацию глюкозы в крови вследствие стимуляции бета$_2$-

Старая редакция	Новая редакция
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 содержания глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости доза метформина может быть скорректирована в процессе лечения и после его прекращения. *Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и другие антигипертензивные лекарственные средства* могут снижать концентрацию глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу метформина. При одновременном применении препарата Глюкофаж® с *производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами* возможно развитие гипогликемии. *Нифедипин* повышает абсорбцию и	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 содержания глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости доза метформина может быть скорректирована в процессе лечения и после его прекращения. *Гипотензивные лекарственные средства, за исключением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента,* могут снижать концентрацию глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу метформина. При одновременном применении препарата Глюкофаж® с *производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами* возможно развитие гипогликемии. *Нифедипин* повышает абсорбцию и

Старая редакция	Новая редакция
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}.	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}.
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 больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. Следует учитывать и другие сопряженные факторы риска, такие как декомпенсированный сахарный диабет, кетоз, продолжительное	**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

Старая редакция	Новая редакция
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), 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	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), 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

Старая редакция	Новая редакция
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, и 2-4 раза в год у пожилых пациентов, а также у пациентов с клиренсом креатинина на нижней границе нормы.	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 или в пределах 45–59 мл/мин;** • **не реже 4 раз в год у пациентов с клиренсом креатинина 30–44 мл/мин.** **В случае клиренса креатинина менее 30 мл/мин применение препарата противопоказано.**

Старая редакция	Новая редакция
Следует проявлять особую осторожность при возможном нарушении функций почек у пожилых пациентов, при одновременном применении антигипертензивных препаратов, диуретиков или нестероидных противовоспалительных препаратов.	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. Пациентам с хронической сердечной недостаточностью следует регулярно проводить мониторинг сердечной функции и функции почек во время приема метформина.** **Прием метформина при нестабильной сердечной недостаточности противопоказан.**
Дети и подростки Диагноз сахарного диабета 2 типа должен быть подтвержден до начала лечения метформином. В ходе клинических исследований	*Дети и подростки* Диагноз сахарного диабета 2 типа должен быть подтвержден до начала лечения метформином. В ходе клинических исследований

Старая редакция	Новая редакция
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. *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). • Рекомендуется регулярно проводить стандартные лабораторные анализы для контроля сахарного диабета. • Метформин при монотерапии не вызывает гипогликемию, однако рекомендуется проявлять осторожность при его применении в	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. *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). • Рекомендуется регулярно проводить стандартные лабораторные анализы для контроля сахарного диабета. • Метформин при монотерапии не вызывает гипогликемию, однако рекомендуется проявлять осторожность при его применении в

Старая редакция	Новая редакция
комбинации с инсулином или другими гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины, репаглинидом и др.).	комбинации с инсулином или другими гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины, репаглинидом и др.).
Претензии потребителей направлять по адресу: **ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»** 119048, Москва, ул. Усачева, д.2, стр.1 Телефон: (495) 933 55 11; факс: (495) 502 16 25, Электронная почта: russia@takeda.com Адрес в интернете: www.nycomed.ru	**Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** **ООО «Мерк»** 115054 Москва, ул. Валовая, д.35 Тел.: +7 495 937 33 04, Факс: +7 495 937 33 05, E-mail: safety@merck.ru

Руководитель отдела по регуляторным вопросам
по России и странам СНГ Д.Г.Терёшин