МИНЗДРАВ РОССИИ
П N014600/01- 060716
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 С.Л., Испания/Мерк Сантэ с.а.с., Франция /ООО «Нанолек», Россия

наименование производителя, страна

Изменение № 4

Дата внесения Изменения «____» 060716 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакотерапевтические свойства **Фармакодинамика** Глюкофаж® снижает гипергликемию, не приводя к развитию гипогликемии. В отличие от производных сульфонилмочевины, не стимулирует секрецию инсулина и не оказывает гипогликемического эффекта у здоровых лиц. Повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками. Снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза. Задерживает	**Фармакотерапевтические свойства** **Фармакодинамика** Метформин снижает гипергликемию, не приводя к развитию гипогликемии. В отличие от производных сульфонилмочевины, не стимулирует секрецию инсулина и не оказывает гипогликемического эффекта у здоровых лиц. Повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками. Снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза. Задерживает

Старая редакция	Новая редакция
всасывание глюкозы в кишечнике. Метформин стимулирует синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу. Увеличивает транспортную емкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы. Кроме того, оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. На фоне приема метформина масса тела пациента либо остается стабильной, либо умеренно снижается. **Фармакокинетика** После приема внутрь метформин абсорбируется из желудочно-кишечного тракта достаточно полно.	всасывание глюкозы в кишечнике. Метформин стимулирует синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу. Увеличивает транспортную емкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы. Кроме того, оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. На фоне приема метформина масса тела пациента либо остается стабильной, либо умеренно снижается. Клинические исследования показали также эффективность препарата Глюкофаж® для профилактики сахарного диабета у пациентов с предиабетом с дополнительными факторами риска развития явного сахарного диабета 2 типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля. **Фармакокинетика** *Абсорбция и распределение* После приема внутрь метформин абсорбируется из желудочно-

Старая редакция	Новая редакция
Абсолютная биодоступность составляет 50-60%. Максимальная концентрация (Cmax) (примерно 2 мкг/мл или 15 мкмоль) в плазме достигается через 2,5 ч. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и задерживается. Метформин быстро распределяется в ткани, практически не связывается с белками плазмы. Подвергается метаболизму в очень слабой степени и выводится почками. Клиренс метформина у здоровых субъектов составляет 400 мл/мин (в 4 раза больше, чем клиренс креатинина), что свидетельствует о наличии активной канальциевой секреции. Период полувыведения составляет приблизительно 6,5 часов. При почечной недостаточности он возрастает, появляется риск кумуляции препарата.	кишечного тракта достаточно полно. Абсолютная биодоступность составляет 50-60%. Максимальная концентрация (Cmax) (примерно 2 мкг/мл или 15 мкмоль) в плазме достигается через 2,5 ч. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и задерживается. Метформин быстро распределяется в ткани, практически не связывается с белками плазмы. *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 клиренс креатинина), что свидетельствует о наличии активной канальциевой секреции. Период полувыведения составляет приблизительно 6,5 часов. При почечной недостаточности он возрастает, появляется риск кумуляции препарата.
Показания к применению Сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с ожирением, при	**Показания к применению** Сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с ожирением, при

Старая редакция	Новая редакция
неэффективности диетотерапии и физических нагрузок: • у взрослых в качестве монотерапии или в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами, или с инсулином; • у детей с 10 лет в качестве монотерапии или в сочетании с инсулином.	неэффективности диетотерапии и физических нагрузок: • у взрослых в качестве монотерапии или в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами, или с инсулином; • у детей с 10 лет в качестве монотерапии или в сочетании с инсулином. Профилактика сахарного диабета 2 типа у пациентов с предиабетом с дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля.
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);	**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);

Старая редакция	Новая редакция
• 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 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	• 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 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, острое отравление алкоголем; • беременность; • лактоацидоз (в т.ч. и в анамнезе); • применение в течение менее 48 ч до

Старая редакция	Новая редакция
рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); • соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут).	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).
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.	**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 **45**–59 мл/мин); • в период грудного вскармливания.
Применение во время беременности и в период грудного вскармливания Декомпенсированный сахарный диабет во время беременности связан с повышенным риском возникновения врожденных пороков и перинатальной	**Применение во время беременности и в период грудного вскармливания** Декомпенсированный сахарный диабет во время беременности связан с повышенным риском возникновения врожденных пороков и перинатальной

Старая редакция	Новая редакция
смертности. Ограниченное количество данных свидетельствует о том, что прием метформина у беременных женщин не увеличивает риск развития врожденных пороков у детей. При планировании беременности, а также в случае наступления беременности на фоне приема метформина, препарат должен быть отменен, и назначена инсулинотерапия. Необходимо поддерживать содержание глюкозы в плазме крови на уровне, наиболее близком к норме для снижения риска возникновения пороков развития плода. Метформин выводится с грудным молоком. Побочные эффекты у новорожденных при грудном вскармливании на фоне приема метформина не наблюдались. Однако в связи с ограниченным количеством данных, применение препарата в период кормления грудью не рекомендовано. Решение о прекращении кормления грудью должно быть принято с учетом пользы от грудного вскармливания и	смертности. Ограниченное количество данных свидетельствует о том, что прием метформина у беременных женщин не увеличивает риск развития врожденных пороков у детей. При планировании беременности, а также в случае наступления беременности на фоне приема метформина при предиабете и сахарном диабете 2 типа, препарат должен быть отменен, и в случае сахарного диабета 2 типа назначена инсулинотерапия. Необходимо поддерживать содержание глюкозы в плазме крови на уровне, наиболее близком к норме для снижения риска возникновения пороков развития плода. Метформин проникает в грудное молоко. Побочные эффекты у новорожденных при грудном вскармливании на фоне приема метформина не наблюдались. Однако в связи с ограниченным количеством данных, применение препарата в период грудного вскармливания не рекомендовано. Решение о прекращении грудного вскармливания

Старая редакция	Новая редакция
потенциального риска возникновения побочных эффектов у ребенка.	должно быть принято с учетом пользы от грудного вскармливания и потенциального риска возникновения побочных эффектов у ребенка.
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. Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. • Поддерживающая доза препарата обычно составляет 1500-2000 мг/сут. Для уменьшения	**Способ применения и дозы** Применяют 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

Старая редакция	Новая редакция
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. • 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 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®	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. • 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 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 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа можно применять в виде комбинированной терапии.

Старая редакция	Новая редакция
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 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. *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	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. *Дети и подростки*: у детей с 10-летнего возраста препарат 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. ***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.

Старая редакция	Новая редакция
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 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	*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. • 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). Если клиренс креатинина ниже 45 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	креатинина в сыворотке крови не менее 2-4 раз в год). **Продолжительность лечения** Препарат Глюкофаж® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами *Противопоказанные комбинации* *Йодсодержащие 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	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** *Противопоказанные комбинации* *Йодсодержащие 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 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	обследования функция почек была признана нормальной.
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.	*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	*Комбинации, требующие осторожности* *Даназол:* не рекомендуется одновременный прием даназола во

Старая редакция	Новая редакция
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, 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. *Диуретики:* одновременный прием	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, 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. *Диуретики:* одновременный прием

Старая редакция	Новая редакция
«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$_2$-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	«петлевых» диуретиков может привести к развитию лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности. Не следует назначать препарат Глюкофаж®, 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. 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

Старая редакция	Новая редакция
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 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}.	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 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	**Особые указания** *Лактоацидоз* Лактоацидоз является редким, но серьезным (высокая смертность при отсутствии неотложного лечения) осложнением, которое может

Старая редакция	Новая редакция
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, 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	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, 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

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	нижней границе нормы.
В случае клиренса креатинина менее 30 мл/мин применение препарата противопоказано.	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.	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	*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 сердечной недостаточности с нестабильными

Старая редакция	Новая редакция
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. *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).	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. *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).

Старая редакция	Новая редакция
• 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.).	• 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 Глюкофаж® 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) $\geq$ 35 кг/м^2; - гестационный сахарный диабет в анамнезе; - семейный анамнез сахарного диабета у родственников первой степени; - повышенная концентрация триглицеридов; - сниженная концентрация холестерина ЛПВП;

Старая редакция	Новая редакция
	- артериальная гипертензия.

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