

## ИНСТРУКЦИЯ

### по медицинскому применению лекарственного препарата

## ГЛИБЕНКЛАМИД + МЕТФОРМИН

**Регистрационный номер:** ЛП-005084

**Торговое наименование:** Глибенкламид + Метформин

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** глибенкламид + метформин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав:**

***1 таблетка 2,5 мг + 500 мг содержит:***

*Действующие вещества:* глибенкламид – 2,5 мг; метформина гидрохлорид – 500,0 мг.

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101) – 80,0 мг; повидон-K25 – 54,0 мг; кроскармеллоза натрия – 30,0 мг; магния стеарат – 3,5 мг.

*Состав оболочки:* гипромеллоза – 8,4 мг; титана диоксид – 4,3 мг; макрогол-4000 – 2,1 мг; краситель железа оксид желтый – 0,2 мг.

***1 таблетка 5 мг + 500 мг содержит:***

*Действующие вещества:* глибенкламид – 5,0 мг; метформина гидрохлорид – 500,0 мг.

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101) – 77,5 мг; повидон-K25 – 54,0 мг; кроскармеллоза натрия – 30,0 мг; магния стеарат – 3,5 мг.

*Состав оболочки:* гипромеллоза – 8,4 мг; титана диоксид – 4,5 мг; макрогол-4000 – 2,1 мг.

**Описание:**

*Дозировка 2,5 мг + 500 мг.*
Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета или светло-желтого с коричневатым оттенком цвета.

*Дозировка 5 мг + 500 мг.*
Круглые двояковыпуклые таблетки с риской с одной стороны, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

На поперечном разрезе таблетки любой дозировки видны два слоя: ядро почти белого цвета и пленочная оболочка.

**Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство для перорального применения (производное сульфонилмочевины II поколения + биганид).

**Код АТХ:** А10BD02

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Препарат представляет собой фиксированную комбинацию двух пероральных гипогликемических средств различных фармакологических групп: метформина и глибенкламида. Метформин относится к группе биганидов и снижает содержание как базальной, так и постпрандиальной глюкозы в плазме крови. Метформин не стимулирует секрецию инсулина и в связи с этим не вызывает гипогликемии. Имеет 3 механизма действия:

- снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогнеза и гликогенолиза;
- повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину, потребление и утилизацию глюкозы клетками в мышцах;
- задерживает всасывание глюкозы в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).

Метформин также оказывает благоприятное действие на липидный состав крови, снижая концентрацию общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов.

Глибенкламид относится к группе производных сульфонилмочевины II поколения. Содержание глюкозы при приеме глибенкламида снижается в результате стимуляции секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы. Метформин и глибенкламид имеют различные механизмы действия, но взаимно дополняют гипогликемическую активность друг друга. Комбинация двух гипогликемических средств имеет синергический эффект в отношении снижения содержания глюкозы в крови.

**Фармакокинетика**

**Глибенкламид**

*Абсорбция*

При приеме внутрь абсорбция из ЖКТ составляет более 95%. Максимальная концентрация (С<sub>max</sub>) в плазме крови достигается примерно за 4 ч.

*Распределение*

Связь с белками плазмы составляет 99%. Объем распределения - около 10 л.

*Метаболизм и выведение*

Почти полностью метаболизируется в печени с образованием двух неактивных метаболитов, которые выводятся почками (40%) и через кишечник (60%). Период полувыведения (Т<sub>1/2</sub>) – от 4 до 11 ч.

**Метформин**

*Абсорция*

После приема внутрь метформин абсорбируется из ЖКТ достаточно полно, С<sub>max</sub> в плазме крови достигается в течение 2,5 ч. Абсолютная биодоступность составляет от 50 до 60%.

*Распределение*

Метформин быстро распределяется в тканях, практически не связывается с белками плазмы.

*Метаболизм*

Подвергается метаболизму в очень слабой степени и выводится почками. Примерно 20-30% метформина выводится через кишечник в неизменном виде. Т<sub>1/2</sub> составляет, в среднем, 6,5 ч.

При нарушении функции почек почечный клиренс снижается, так же как и клиренс креатинина, при этом Т<sub>1/2</sub> увеличивается, что приводит к увеличению концентрации метформина в плазме крови.

Сочетание метформина и глибенкламида в одной таблетке имеет ту же биодоступность, что и при одновременном приеме таблеток, содержащих метформин или глибенкламид по отдельности. На биодоступность метформина в сочетании с глибенкламидом не влияет прием пищи, так же, как и на биодоступность глибенкламида. Однако скорость абсорбции глибенкламида возрастает при приеме пищи.

**Показания к применению**

Сахарный диабет 2 типа у взрослых:

- при неэффективности диетотерапии, физических упражнений и предшествующей монотерапии метформинном или производными сульфонилмочевины;
- для замещения предшествующей терапии двумя препаратами (метформином и производным сульфонилмочевины) у пациентов со стабильным и хорошо контролируемым уровнем гликемии.

**Противопоказания**

- повышенная чувствительность к метформину, глибенкламиду или другим производным сульфонилмочевины, а также к вспомогательным веществам;
- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома;
- почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин);
- лейкопения;
- тяжелая недостаточность коры надпочечников;
- острые состояния, которые могут приводить к изменению функции почек: дегидратация, тяжелая инфекция, шок;
- применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества;
- острые или хронические заболевания, которые сопровождаются гипоксией тканей: сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок;
- печеночная недостаточность;
- порфирия;
- беременность, период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет;

- одновременный прием миконазола;
- обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. раздел «Особые указания»);
- нарушения всасывания пищи и лекарственных препаратов в ЖКТ (в том числе, кишечная непроходимость, парез кишечника);
- хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация;
- лактоацидоз (в т.ч. в анамнезе);
- соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут);
- одновременное применение с бозентаном.

**С осторожностью**

У лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; при лихорадочном синдроме, заболеваниях щитовидной железы (с нарушением функции), недостаточности функции передней доли гипофиза или коры надпочечников; у пациентов пожилого возраста из-за опасности развития гипогликемии; при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; в первые недели лечения (повышенный риск развития гипогликемии); при наличии факторов риска развития гипогликемии.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**
Применение препарата противопоказано в период беременности. Пациентка должна быть предупреждена о том, что в период качдения препаратом Глибенкламид + Метформин необходимо информировать врача о планируемой беременности и о наступлении беременности. При планировании беременности, а также в случае наступления беременности в период приема препарата Глибенкламид + Метформин, препарат должен быть отменен, и назначена инсулинотерапия.
Препарат Глибенкламид + Метформин противопоказан при грудном вскармливании, поскольку отсутствуют данные о способности глибенкламида проникать в грудное молоко.

**Способ применения и дозы**

Дозу препарата определяет врач индивидуально для каждого пациента в зависимости от уровня гликемии.

Начальная доза составляет 1 таблетку (2,5 мг + 500 мг или 5 мг + 500 мг) препарата Глибенкламид + Метформин 1 раз в сутки. Во избежание гипогликемии начальная доза не должна превышать суточную дозу глибенкламида (или эквивалентную дозу другого ранее принимаемого препарата сульфонилмочевины) или метформина, если они применялись в качестве терапии первой линии. Рекомендуется увеличивать дозу не более чем на 5 мг глибенкламида + 500 мг метформина в сутки каждые 2 или более недель для достижения адекватного гликемического контроля.
*Замещение предвсуществующей комбинированной терапии метформином и злибенкламидом:* начальная доза не должна превышать дневную дозу глибенкламида (или эквивалентную дозу другого препарата сульфонилмочевины) и метформина, принимаемых ранее. Каждые 2 или более недель после начала лечения дозу препарата корректируют в зависимости от уровня гликемии.

Максимальная суточная доза составляет 4 таблетки препарата Глибенкламид + Метформин в дозировке 5 мг + 500 мг или 6 таблеток в дозировке 2,5 мг + 500 мг.

*Режим дозирования*

Режим дозирования зависит от индивидуального назначения:

*Для дозировок 2,5 мг + 500 мг и 5 мг + 500 мг:*

Один раз в день, утром во время завтрака, при применении 1 таблетки в день.

Два раза в день, утром и вечером, при применении 2 или 4 таблеток в день.

*Для дозирок 2,5 мг + 500 мг:*

Три раза в день, утром, днем и вечером, при применении 3, 5 или 6 таблеток в день.

*Для дозировки 5 мг+500 мг:*

Три раза в день, утром, днем и вечером, при применении 3 таблеток в день.

Таблетки следует принимать во время еды. Каждый прием препарата должен сопровождаться приемом пищи с достаточо высоким содержанием углеводов для предотвращения возникновения гипогликемии.

*Применение у пожилых пациентое*

Доза препарата подбирается исходя из состояния функции почек. Начальная доза не должна превышать 1 таблетку препарата Глибенкламид + Метформин (2,5 мг + 500 мг). Необходимо проводить регулярную оценку функции почек.

*Применение у детей*

Применение препарата Глибенкламид + Метформин противопоказано у детей.

**Побочное действие**

Частота побочных эффектов препарата расценивается следующим образом:

Очень частые: ≥ 1/10

Частые: ≥ 1/100, < 1/10

Нечастые: ≥ 1/1000, < 1/100

Редкие: ≥ 1/10 000, < 1/10000

Очень редкие: < 1/10 000

Частота не известна: не могут оцениваться при имеющихся данных.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко:* лейкопения и тромбоцитопения; *очень редко:* агранулоцитоз, гемолитическая анемия, аплазия костного мозга и панцитопения (данные нежелательные явления исчезают после отмены препарата).
*Нарушения со стороны иммунной системы: очень редко:* анафилактический шок; реакции перекрестной гиперчувствительности к сульфонамидам и их производным.

*Нарушения со стороны обмена веществ е и питания: часто:* гипогликемия (симптомы: головная боль, чувство голода, тошнота, рвота, выраженная усталость, расстройства сна, возбужденное состояние, агрессия, нарушение концентрации внимания и психомоторных реакций, депрессия, спутанность сознания, нарушение речи, нарушение зрения, тремор, паралич и парестезия, головокружение, делирий, судороги, смонлечение, бессознательное состояние, поверхностное дыхание и брадикардия). Из-за компенсаторных реакций, вызванных гипогликемией, может возникать повышенное потоотделение, чувство страха, тахикардия, артериальная гипертензия, ощущение сердцебиения, стенокардия и аритмия. Последние симптомы могут отсутствовать, если гипогликемия развивается медленно, в случае вегетативной нейропатии или при одновременном приеме бета-адреноблокаторов, клонидина, резерпина, гуанетидина или симпатомиметиков.

*Редко:* печеночная или кожная порфирия; *очень редко:* лактоацидоз; снижение всасывания витамина В12 при длительном применении метформина, сопровождающееся снижением его концентрации в сыворотке крови (при обнаружении мегалобластной анемии необходимо учитывать возможность такой этиологии); дисульфирамоподобная реакция при употреблении алкоголя (рвота, ощущение «жара» в лице и в верхней части туловища, тахикардия, головокружение, головная боль).

*Нарушения со стороны нервной системы: часто:* нарушение вкуса («металлический» привкус во рту).

*Нарушения со стороны органа зрения:* в начале лечения может возникнуть временное нарушение зрения из-за снижения содержания глюкозы в крови.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто:* тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита. Данные симптомы чаще встречаются в начале лечения и в большинстве случаев проходят самостоятельно. Для профилактики развития указанных симптомов рекомендуется принимать препарат в 2 или 3 приема; медленное

повышение дозы препарата также улучшает его переносимость.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко:* нарушение активности «печеночных» ферментов, холестаз или гепатит, требующие прекращения лечения.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко:* кожные реакции такие, как зуд, крапивница, макулопапулезная сыпь, *очень редко:* кожный или системный аллергический васкулит, полиморфная эритема, экфолиативный дерматит, фотосенсибилизация.

*Лабораторные и инструментальные данные: нечасто:* увеличение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови; *очень редко:* гипонатриемия.

**Передозировка**

При передозировке возможно развитие гипогликемии из-за наличия глибенкламида в составе препарата.

Легкие и умеренные симптомы гипогликемии без потери сознания и неврологических проявлений могут быть скорректированы немедленным употреблением сахара. Необходимо выполнить коррекцию дозы и/или изменить режим питания. Возникновение тяжелых гипогликемических реакций у пациентов сахарным диабетом, сопровождающихся комой, судорогами или другими неврологическими расстройствами, требует оказания неотложной медицинской помощи. Необходимо внутривенное введение раствора декстрозы сразу после установления диагноза или возникновения подозрения на гипогликемию, до госпитализации пациента. После восстановления сознания необходимо дать пациенту пищу, богатую легкоусвояемыми углеводами (во избежание повторного развития гипогликемии).

Длительная передозировка или наличие сопряженных факторов риска могут спровоцировать развитие лактоацидоза, так как в состав препарата входит метформин.

Лактоацидоз является состоянием, требующим неотложной медицинской помощи; лечение лактоацидоза должно проводиться в клинике. Наиболее эффективным методом, позволяющим выводить лактат и метформин, является гемодиализ.

Клиренс глибенкламида в плазме крови может увеличиваться у пациентов с заболеваниями печени. Поскольку глибенкламид активно связывается с белками крови, то он не выводится при диализе.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

**Противопоказанные комбинации**

*Связанные с применением злибенкламида*

Миконазол может провоцировать развитие гипогликемии (вплоть до развития комы).

*Связанные с применением метформина*

Йодсодержащие контрастные средства: в зависимости от функции почек прием препарата следует прекратить за 48 ч до и в течение 48 ч после внутривенного введения йодсодержащих контрастных средств.

**Нерекомендуемые комбинации**

*Связанные с применением производных сульфонилмочевины*

*Алкоголь:* очень редко наблюдается дисульфирамоподобная реакция (непереносимость алкоголя) при одновременном приеме алкоголя и глибенкламида.

Прием алкоголя может увеличить гипогликемическое действие (посредством ингибирования компенсаторных реакций или задержки его метаболической инактивации), что может способствовать развитию гипогликемической комы. В период лечения препаратом следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих этанол.

*Фенилбутазон* повышает гипогликемический эффект производных сульфонилмочевины (замещая производные сульфонилмочевины в местах связывания с белком и/или уменьшая их выведение). Предпочтительно применять другие противоспалительные средства, обнаруживающие меньшее взаимодействие, или же предупреждать пациента о необходимости самостоятельного контроля уровня гликемии; при необходимости, следует скорректировать дозу при совместном применении противоспалительного средства и после его прекращения.

*Связанные с применением злибенкламида*

*Бозентан* в комбинации с глибенкламидом повышает риск гепатотоксического действия. Также может снижаться гипогликемический эффект глибенкламида. Не рекомендуется одновременное применение этих препаратов.

*Связанные с применением метформина*

*Алкоголь:* риск развития лактоацидоза увеличивается при острой алкогольной интоксикации, особенно в случае голодания, недостаточного питания или печеночной недостаточности. В период лечения препаратом следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих этанол.

**Комбинации, требующие осторожности**

*Связанные с применением всех гипогликемических средств*

*Хлорпромазин:* в высоких дозах (100 мг/сут) вызывает повышение уровня гликемии (снижая секрецию инсулина).

Меры предосторожности: следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови; при необходимости, следует скорректировать дозу препарата при одновременном применении с ГКС и после прекращения их применения.

*Даназол* оказывает гипергликемическое действие. При необходимости лечения даназолом и при прекращении приема последнего требуется коррекция дозы препарата под контролем уровня гликемии.

*Бета2-адреномиметики:* за счет стимуляции бета2-адренорецепторов повышают концентрацию глюкозы в крови. Меры предосторожности: необходимо предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови; возможен перевод на инсулинотерапию.

*Диуретики:* увеличение содержания глюкозы в крови. Меры предосторожности: следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови; может потребоваться коррекция дозы препарата при одновременном применении с диуретиками и после прекращения их применения.

*Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (каптоприл, эналаприл):* применение ингибиторов АПФ способствует снижению содержания глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу препарата при одновременном применении с ингибиторами АПФ и после прекращения их применения.

*Связанные с применением метформина*

*Диуретики:* лактоацидоз, возникающий при приеме метформина на фоне функциональной почечной недостаточности, вызванной приемом диуретиков, в особенности «петлевых».

*Связанные с применением злибенкламида*

*Бета-адреноблокаторы, клонидин, резерпин, гуанетидин и симпатомиметики* маскируют некоторые симптомы гипогликемии: ощущение сердцебиения и тахикардия; большинство неселективных бета-адреноблокаторов повышают частоту развития и тяжесть гипогликемии.

Следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови, особенно в начале лечения.
*Флуокназол:* увеличение Т<sub>1/2</sub> глибенкламида с возможным развитием гипогликемии. Следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови; может потребоваться коррекция дозы препарата в ходе одновременного применения с флуокназолом и после прекращения его применения.

**Другие взаимодействия: комбинации, которые следует принять во внимание:**

*Связанные с применением глибенкламида*

*Десмопрессин:* Глибенкламид + Метформин может снижать антидиуретический эффект десмопрессина.

*Антибактериальные лекарственные средства (ЛС) из группы сульфаниламидов, фторхинолоны, антикоагулянты (производные кумарина), ингибиторы моноаминоксидазы, хлорамфеникол, пентоксифиллин, гиполитидемические ЛС из группы фибратов, дилоприамид* - риск развития гипогликемии на фоне применения глибенкламида.

**Особые указания**

На фоне применения препарата Глибенкламид + Метформин необходимо регулярно контролировать уровень гликемии натощак и после еды.

*Лактоацидоз*

Лактоацидоз является крайне редким, но серьезным (высокая смертность при отсутствии неотложного лечения) осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза у пациентов, получающих метформин, возникали в основном у пациентов сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. Следует учитывать и другие сопряженные факторы риска, такие как плохо контролируемый диабет, кетоз, продолжительное голодание, чрезмерное потребление алкоголя, печеночная недостаточность и любое состояние, связанное с выраженной гипоксией.

Следует учитывать риск развития лактоацидоза при появлении неспецифических признаков, таких как мышечные судороги, сопровождающиеся диспепсическими расстройствами, болью в животе и сильным недомоганием. В тяжелых случаях может отмечаться ацидотическая одышка, гипоксия, гипотермия и кома.

Диагностическими лабораторными показателями являются: низкий показатель рН крови, концентрация лактата в плазме выше 5 ммоль/л, повышеный анионный интервал и соотношение лактат/пируват.

*Гипогликемия*

Так как препарат Глибенкламид + Метформин содержит глибенкламид, то прием препарата сопровождается риском возникновения гипогликемии у пациента. Постепенное повышение дозы препарата после начала лечения может предотвратить возникновение гипогликемии. Данный препарат может быть назначен только пациентам, придерживающимся режима регулярного приема пищи (включая завтрак). Важно, чтобы потребление углеводов было регулярным, так как риск развития гипогликемии увеличивается при позднем приеме пищи, недостаточном или несбалансированном употреблении углеводов. Развитие гипогликемии наиболее вероятно при гипокалорийной диете, после интенсивной или продолжительной физической нагрузки, при употреблении алкоголя или при приеме комбинации гипогликемических средств. Осторожное применение препарата, подбор дозы и надлежащие инструкции для пациента являются важными для снижения риска развития гипогликемии. Если у пациента повторяются эпизоды гипогликемии, которые являются либо тяжелыми, либо связанными с незнанием симптомов, следует рассмотреть возможность лечения другими гипогликемическими средствами.

Факторы, способствующие развитию гипогликемии:

- одновременное употребление алкоголя, особенно при голодании;
- отказ или (особенно касается пожилых пациентов) неспособность пациента взаимодействовать с врачом и следовать рекомендациям, изложенным в инструкции по применению;
- недостаточное питание, нерегулярный прием пищи, голодание или изменения в диете;
- дисбаланс между физической нагрузкой и приемом углеводов;
- почечная недостаточность;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- язвезирозка препарата Глибенкламид + Метформин;
- отдельные эндокринные нарушения: недостаточность функции щитовидной железы, гипофиза или надпочечников;
- одновременный прием отдельных ЛС.

*Печеная и печеночная недостаточность*

Фармакокинетика и/или фармакодинамика препарата могут меняться у пациентов с печеночной недостаточностью или тяжелой почечной недостаточностью. Возникающая у таких пациентов гипогликемия может быть продолжительной, в этом случае должно быть начато соответствующее лечение.

*Нестабильность содержания глюкозы в крови*

В случае хирургического вмешательства или другой причины декомпенсации сахарного диабета, рекомендуется предупредить временный переход на инсулинотерапию. Симптомами гипергликемии являются учащенное мочеиспускание, выраженная жажда, сухость кожи. За 48 ч до планового хирургического вмешательства или внутривенного введения йодсодержащего рентгеноконтрастного средства прием препарата Глибенкламид + Метформин следует прекратить. Лечение рекомендуется возобновить через 48 ч, и только после того, как функция почек была оценена и признана нормальной.

*Функция почек*

Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения, и регулярно в последующем, необходимо определять клиренс креатинина и/или содержание креатинина в сыворотке крови: 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 верхней границе нормы.

Рекомендуется соблюдать особую осторожность в случаях, когда функция почек может быть нарушена, например, у пожилых пациентов, или в случае начала гипотензивной терапии, приема диуретиков или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

*Другие меры предосторожности*

Пациент должен сообщить врачу о появлении бронхолегочной инфекции или инфекционного заболевания мочеполовых органов.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Пациенты должны быть информированы о риске возникновения гипогликемии и должны соблюдать меры предосторожности при управлении транспортными средствами и работе с механизмами, требующим повышенного концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций.

**Форма выпуска**

Таб