МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РФ
ЛП 001954 - 251212
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Метглиб®

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер

Торговое название

Метглиб®

Международное непатентованное или группировочное название

метформин + глибенкламид

Лекарственная форма

таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 400 мг + 2,5 мг содержит:

активные вещества: метформина гидрохлорид 400 мг, глибенкламид 2,5 мг;

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат 50 мг, крахмал кукурузный 45 мг, кроскармеллоза натрия 12 мг, натрия стеарилфумарат 3 мг, повидон 52 мг, целлюлоза микрокристаллическая 35,5 мг;

пленочная оболочка: Опадрай оранжевый 20 мг, в том числе: [гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 6,75 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 6,75 мг, тальк 4 мг, титана диоксид 2,236 мг, краситель железа оксид красный 0,044 мг, краситель железа оксид желтый 0,22 мг].

Описание

Таблетки круглые, двояковыпуклые, покрытые плёночной оболочкой коричневато-оранжевого цвета. На поперечном разрезе – почти белого цвета.

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

Код АТХ: A10BD02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Фиксированная комбинация двух пероральных гипогликемических средств различных фармакологических групп: метформина и глибенкламида.

Метформин относится к группе бигуанидов 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 4 механизма действия:

- снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза;
- повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину, потребление и утилизацию глюкозы клетками в мышцах;
- задерживает всасывание глюкозы в желудочно-кишечном тракте;
- стабилизирует или снижает массу тела у пациентов с сахарным диабетом.

Препарат также оказывает благоприятное действие на липидный состав крови, снижая содержание 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 снижении содержания глюкозы.

Фармакокинетика

Глибенкламид. При приеме внутрь абсорбция из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составляет более 95 %. Максимальная концентрация в плазме достигается примерно за 4 часа, объем распределения - около 10 л. Связь с белками плазмы составляет 99 %. Почти полностью метаболизируется в печени с образованием двух неактивных метаболитов, которые выводятся почками (40 %) и с желчью (60 %). Период полувыведения — от 4 до 11 часов.

Метформин после приема внутрь абсорбируется из ЖКТ достаточно полно, максимальная концентрация в плазме достигается в течение 2,5 часов. Абсолютная биодоступность составляет от 50 до 60 %.

Метформин быстро распределяется в тканях, практически не связывается с белками плазмы. Подвергается метаболизму в очень слабой степени и выводится почками. Примерно 20-30 % метформина выводится через ЖКТ в неизменном виде. Период полувыведения составляет в среднем 6,5 часов. При нарушении функции почек, почечный клиренс снижается, так же как и клиренс креатинина, при этом период полувыведения увеличивается, что приводит к увеличению концентрации метформина в плазме крови. Сочетание метформина и глибенкламида в одной лекарственной форме имеет ту же биодоступность, что и при приеме таблеток, содержащих метформин или глибенкламид изолированно. 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 метформином или производными сульфонилмочевины;
- для замещения предшествующей терапии двумя препаратами (метформином и производным сульфонилмочевины) у больных со стабильным и хорошо контролируемым уровнем гликемии.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к метформину, глибенкламиду или другим производным сульфонилмочевины, а также к другим компонентам препарата;
- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома;
- почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин);
- острые состояния, которые могут приводить к изменению функции почек: дегидратация, тяжелая инфекция, шок, внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных средств (см. «Особые указания»);
- острые или хронические заболевания, которые сопровождаются гипоксией тканей: сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда;

- печеночная недостаточность;
- порфирия;
- беременность, период грудного вскармливания;
- одновременный прием миконазола;
- инфекционные заболевания, большие хирургические вмешательства, травмы, обширные ожоги и другие состояния, требующие проведения инсулинотерапии;
- хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация;
- лактоацидоз (в т.ч. в анамнезе);
- соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут);
- детский возраст до 18 лет.

Не рекомендуется применять препарат у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза.

С осторожностью

- лихорадочный синдром;
- надпочечниковая недостаточность;
- гипофункции передней доли гипофиза;
- заболеваниях щитовидной железы (с некомпенсированным нарушением ее функции);
- у лиц пожилого возраста старше 70 лет из-за опасности развития гипогликемии.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

В период беременности применение препарата Метглиб® противопоказано. Пациент должен быть предупрежден о том, что в период лечения препаратом Метглиб® необходимо информировать врача о планируемой беременности и о наступлении беременности. При планировании беременности, а также в случае наступления беременности в период приема препарата, он должен быть отменен и назначена инсулинотерапия.

Метглиб® противопоказан при грудном вскармливании, поскольку отсутствуют данные о его способности проникать в грудное молоко. При необходимости применения препарата в период грудного вскармливания следует перейти на инсулинотерапию или прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Доза и режим приема препарата, а также продолжительность лечения устанавливаются лечащим врачом, прежде всего, в соответствии с состоянием углеводного обмена пациента, в зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови. Как правило, начальная доза составляет 1-2 таблетки в сутки с основным приемом пищи, при постепенном подборе дозы до достижения устойчивой нормализации концентрации глюкозы в плазме крови. Максимальная суточная доза препарата Метглиб® составляет 6 таблеток, разделенных на 3 приема.

Побочное действие

В ходе лечения препаратом Метглиб® могут наблюдаться следующие побочные эффекты.

Классификация ВОЗ частоты развития побочных эффектов:

очень часто - ≥1/10 назначений (>10%)

часто - от ≥1/100 до < 1/10 назначений (>1% и <10%)

нечасто - от ≥1/1000 до <1/100 назначений (>0.1% и <1%)

редко - от ≥1/10000 до <1/1000 назначений (>0.01% и <0.1%)

очень редко - <1/10000 назначений (<0.01%)

Классификация нежелательных побочных реакций в соответствии с поражением органов и систем органов (медицинский словарь для нормативно-правовой деятельности Med-DRA).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Данные нежелательные явления исчезают после отмены препарата.

Редко: лейкопения и тромбоцитопения.

Очень редко: агранулоцитоз, гемолитическая анемия, аплазия костного мозга и панцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Очень редко: анафилактический шок.

Могут встречаться реакции перекрестной гиперчувствительности к сульфонамидам и их производным.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Гипогликемия (См. «Передозировка», «Особые указания»).

Редко: приступы печеночной порфирии и кожной порфирии.

Очень редко: лактоацидоз (См. «Особые указания»).

Снижение всасывания витамина B_{12}, сопровождавшееся снижением его концентрации в сыворотке крови при длительном применении метформина. При обнаружении мегалобластной анемии необходимо учитывать возможность такой этиологии. Дисульфирамоподобная реакция при употреблении этанола.

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 показателей функции печени 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 висцеральный аллергический васкулит, полиморфная эритема, эксфолиативный дерматит, фотосенсибилизация.

Лабораторные и инструментальные данные:

Нечасто: увеличение концентраций мочевины и креатинина в сыворотке крови от средней до умеренной степени.

Очень редко: гипонатриемия.

Передозировка

При передозировке возможно развитие гипогликемии из-за наличия производного сульфонилмочевины в составе препарата (см. «Особые указания»).

Легкие и умеренные симптомы гипогликемии без потери сознания и неврологических проявлений могут быть скорректированы немедленным потреблением сахара. Необходимо выполнить корректировку дозы и/или изменить режим питания. Возникновение тяжелых гипогликемических реакций у больных сахарным диабетом, сопровождающихся комой, пароксизмом 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 больному пищу, богатую легкоусвояемыми углеводами (во избежание повторного развития гипогликемии).

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

Длительная передозировка или наличие сопряженных факторов риска могут спровоцировать развитие лактоацидоза, так как в состав препарата входит метформин (см. «Особые указания»).

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противопоказанные комбинации

Связанные с применением глибенкламида

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 часов до или после внутривенного введения йодсодержащих контрастных средств.

Нерекомендуемые комбинации

Связанные с применением производных сульфонилмочевины

Этанол: очень редко наблюдается дисульфирамоподобная реакция (непереносимость этанола) при одновременном приеме этанола и глибенкламида. Этанол может увеличивать гипогликемическое действие (посредством ингибирования компенсаторных реакций или задержки его метаболической инактивации), что может способствовать развитию гипогликемической комы. В период лечения препаратом Метглиб® следует избегать приема спиртных напитков 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 противовоспалительные средства, обнаруживающие меньшие взаимодействия, или же предупреждать пациента о необходимости самостоятельного контроля уровня гликемии; при необходимости, следует скорректировать дозу при совместном применении противовоспалительного средства и

после его прекращения.

Связанные с применением глибенкламида

Бозентан в комбинации с глибенкламидом повышает риск гепатотоксического действия. Рекомендуется избегать одновременного приема этих препаратов. Также может снижаться гипогликемический эффект глибенкламида.

Связанные с применением метформина

Этанол: Риск развития лактоацидоза усиливается при острой алкогольной интоксикации, особенно в случае голодания, или плохого питания, или печеночной недостаточности. В период лечения препаратом Метглиб® следует избегать приема спиртных напитков 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 выброс инсулина).

Меры предосторожности: следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови; при необходимости, скорректируйте дозу гипогликемического средства в ходе одновременного применения нейролептика и после прекращения его применения.

Глюкокортикостероиды (ГКС) и тетракозактид: увеличение в крови содержания глюкозы, иногда сопровождающееся кетозом (ГКС вызывают снижение толерантности к глюкозе).

Меры предосторожности: следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови; при необходимости, следует скорректировать дозу гипогликемического средства в ходе одновременного применения 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.

β_2-адреномиметики: за счет стимуляции β_2-адренорецепторов повышают концентрацию глюкозы в крови. Меры предосторожности: необходимо предупредить пациента и установить контроль 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 гипогликемического средства в ходе одновременного применения 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 в ходе одновременного применения 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 глибенкламида

β-адреноблокаторы, клонидин, резерпин, гуанетидин и симпатомиметики маскируют некоторые симптомы гипогликемии: сердцебиение и тахикардию; большинство неселективных β-адреноблокаторов повышают частоту развития и тяжесть гипогликемии. Следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови, особенно в начале лечения.

Флуконазол: Увеличение периода полувыведения глибенкламида с возможным возникновением проявлений гипогликемии. Следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови; может потребоваться корректировка дозы гипогликемических препаратов в ходе одновременного лечения флуконазолом и после прекращения его применения.

Другие взаимодействия: комбинации, которые следует принять во внимание:

Связанные с применением глибенкламида.

Десмопрессин: Метглиб® может снижать антидиуретический эффект десмопрессина.

Антибактериальные ЛС из группы сульфаниламидов, фторхинолоны, антикоагулянты (производные кумарина), ингибиторы МАО, хлорамфеникол, пентоксифиллин, гиполипидемические ЛС из группы фибратов, дизопирамид - риск развития гипогликемии на фоне применения глибенкламида.

Особые указания

Лечение препаратом Метглиб® проводится только под наблюдением врача!

При приеме препарата необходимо неукоснительно соблюдать рекомендации врача по соблюдению диеты и самоконтролю концентрации глюкозы в крови. Необходимо регулярно контролировать уровень гликемии натощак и после еды.

Лактоацидоз

Лактоацидоз является крайне редким, но серьёзным (высокая смертность при отсутствии неотложного лечения) осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза у пациентов, получавших метформин, возникали в основном у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. Следует учитывать и другие сопряженные факторы риска, такие как плохо контролируемый сахарный диабет, кетоз, продолжительное голодание, чрезмерное потребление спиртных напитков, 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 pH крови, концентрация лактата в плазме выше 5 ммоль/л, повышенный анионный интервал и соотношение лактат/пируват.

Гипогликемия

Так как Метглиб® содержит глибенкламид, то прием препарата сопровождается риском возникновения гипогликемии у пациента. Постепенное титрование дозы после начала лечения может предотвратить возникновение гипогликемии. Данное лечение может быть назначено только пациенту, придерживающемуся 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 потребление углеводов. Развитие гипогликемии наиболее вероятно при гипокалорийной диете, после интенсивной или продолжительной физической нагрузки, при употреблении спиртных напитков или при приеме комбинации гипогликемических средств.

Из-за компенсаторных реакций, вызванных гипогликемией, может возникать повышенное потоотделение, чувство страха, тахикардия, гипертензия, ощущение сердцебиения, стенокардия и аритмия. Последние симптомы могут отсутствовать, если гипогликемия развивается медленно, в случае вегетативной нейропатии или при одновременном приеме β-адреноблокаторов, клонидина, резерпина, гуанетидина или симпатомиметиков.

Другими симптомами гипогликемии у больных сахарным диабетом могут являться головная боль, голод, тошнота, рвота, выраженная усталость, расстройства сна, возбужденное состояние, агрессия, нарушение концентрации внимания и психомоторных

реакций, депрессия, спутанность сознания, нарушение речи, нарушение зрения, дрожь, паралич и парестезии, головокружение, делирий, судороги, сомноленция, бессознательное состояние, поверхностное дыхание и брадикардия.

Осторожное назначение препарата, подбор дозы и надлежащие инструкции для пациента являются важными для снижения риска развития гипогликемии. Если у пациента повторяются приступы гипогликемии, которые являются либо тяжелыми, либо связанными с незнанием симптомов, следует рассмотреть возможность лечения другими гипогликемическими средствами.

Факторы, способствующие развитию гипогликемии:

- Одновременное употребление спиртных напитков, особенно при голодании;
- Отказ или (особенно касается пожилых пациентов) неспособность пациента взаимодействовать с врачом и следовать рекомендациям, изложенным в инструкции по применению;
- Плохое питание, нерегулярный прием пищи, голодание или изменения в диете;
- Дисбаланс между физической нагрузкой и приемом углеводов;
- Почечная недостаточность;
- Тяжелая печеночная недостаточность;
- Передозировка препарата Метглиб®;
- Отдельные эндокринные нарушения: недостаточность функции щитовидной железы, гипофиза и надпочечников;
- Одновременный прием отдельных лекарственных препаратов.

Почечная и печеночная недостаточность

Фармакокинетика и/или фармакодинамика может 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 предусмотреть временный переход на инсулинотерапию. Симптомами гипергликемии являются учащенное мочеиспускание, выраженная жажда, сухость кожи. За 48 часов до планового хирургического вмешательства или внутривенного введения йодсодержащего рентгеноконтрастного средства прием

препарата Метглиб® следует прекратить. Лечение рекомендуется возобновить через 48 часов, 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 антигипертензивной терапии, приема диуретиков или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Другие меры предосторожности

Пациент должен сообщить врачу о появлении бронхо-легочной инфекции или инфекционного заболевания мочеполовых органов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Пациенты должны быть информированы о риске возникновения гипогликемии и должны соблюдать меры предосторожности при управлении транспортным средством и работе с механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 400 мг + 2,5 мг.

По 10 или 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 2, 4, 6 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель/организация, принимающая претензии

ЗАО «Канонфарма продакшн»

Россия, 141100, Московская область, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63

www.canonpharma.ru

Начальник отдела регистрации и лицензирования
ЗАО «Канонфарма продакшн» **Г.У. Сетдекова**