ЛП-№(007079)-(РГ-RU) от 01.10.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Глибенфор, 2,5 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Глибенфор, 5 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: глибенкламид + метформина гидрохлорид.

Глибенфор, 2,5 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 2,5 мг глибенкламида и 500 мг метформина гидрохлорида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, натрий (см. раздел 4.4).

Глибенфор, 5 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5 мг глибенкламида и 500 мг метформина гидрохлорида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, натрий, краситель солнечный закат желтый, Е110 (см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Глибенфор, 2,5 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, продолговатые двояковыпуклые. На поперечном разрезе видны два слоя: внешний – желтого цвета, внутренний – белого или почти белого цвета.

Глибенфор, 5 мг + 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, продолговатые двояковыпуклые. На поперечном разрезе видны два слоя: внешний – оранжевого цвета, внутренний – белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Глибенфор показан к применению у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа в возрасте от 18 лет и старше:

- при неэффективности диетотерапии, физических упражнений и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

предшествующей монотерапии метформином или производными сульфонилмочевины;

- для замещения предшествующей терапии двумя препаратами (метформином и производным сульфонилмочевины) у пациентов со стабильным и адекватным гликемическим контролем.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Только для применения у взрослых.

Режим дозирования

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

Начальная доза составляет 1 таблетку препарата Глибенфор, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг + 500 мг или 5 мг + 500 мг 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 предшествующей терапии.

Рекомендуется увеличивать дозу не более чем на 1 таблетку препарата Глибенфор, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг + 500 мг в сутки и не более чем на 1 таблетку препарата Глибенфор, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 500 мг в сутки каждые 2 или более недель для достижения адекватного контроля концентрации глюкозы в крови.

Замещение предшествующей комбинированной терапии метформином и глибенкламидом

Начальная доза не должна превышать суточную дозу глибенкламида (или эквивалентную дозу другого препарата сульфонилмочевины) и метформина, применяемых ранее. Каждые 2 или более недель после начала лечения дозу препарата корректируют в зависимости от показателей гликемии.

Максимальная суточная доза составляет 3 таблетки препарата Глибенфор, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 500 мг или 6 таблеток препарата Глибенфор, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг + 500 мг.

Режим дозирования подбирается индивидуально:

Глибенфор, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг + 500 мг и 5 мг + 500 мг

- 1 раз в сутки, утром во время завтрака, при применении 1 таблетки в сутки.
- 2 раза в сутки, утром и вечером, при применении 2 таблеток в сутки.

Глибенфор, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг + 500 мг

- 3 раза в сутки, утром, днем и вечером, при применении 3 или 6 таблеток в сутки.

Глибенфор, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 500 мг

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- 3 раза в сутки, утром, днем и вечером, при применении 3 таблеток в сутки.

Постепенное увеличение дозы препарата способствует лучшей переносимости со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и предотвращению возникновения гипогликемии.

Совместное применение с инсулином

Отсутствуют клинические данные, подтверждающие эффективность и безопасность совместного применения препарата с инсулином (см. раздел 4.5).

Совместное применение с колесевеламом

При совместном применении для минимизации риска снижения абсорбции препарата рекомендуется принимать его минимум за 4 часа до приема колесевелама (см. раздел 4.5).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациенты в возрасте 65 лет и старше: следует тщательно подбирать начальную и поддерживающую дозы глибенкламида, чтобы уменьшить риск развития гипогликемии. Лечение следует начинать с самой низкой доступной дозы и постепенно ее увеличивать по необходимости. Таким пациентам не рекомендовано титрование дозы до максимальной для предотвращения риска развития гипогликемии. Необходимо проводить регулярную оценку функции почек.

Пациенты с ослабленным общим состоянием и не получающие сбалансированного питания

Не рекомендовано титрование дозы до максимальной для предотвращения риска развития гипогликемии.

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат может применяться у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 30-59 мл/мин) только в случае отсутствия состояний, которые могут увеличивать риск развития лактоацидоза.

Для пациентов с КК 45-59 мл/мин максимальная суточная доза метформина составляет 1000 мг. Функция почек должна контролироваться каждые 3-6 месяцев.

Для пациентов с КК 30-44 мл/мин не рекомендовано начинать лечение препаратом, но если пациент уже принимает препарат, максимальная суточная доза метформина не должна превышать 1000 мг, т.е. не более 2 таблеток препарата Глибенфор в сутки (для обеих дозировок). Функция почек должна строго контролироваться каждые 3 месяца.

Если КК ниже 30 мл/мин, прием препарата должен быть немедленно прекращен.

При невозможности обеспечения достаточной дозы при применении препарата

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Глибенфор следует использовать отдельные компоненты вместо комбинированного препарата с фиксированными дозами.

КК (мл/мин)	Метформин	Глибенкламид
60-89	Максимальная суточная доза составляет 3000 мг. Следует рассмотреть возможность уменьшения дозы метформина в связи с ухудшением почечной функции.	Снижение дозы не требуется.
45-59	Максимальная суточная доза составляет 2000 мг. Начальная доза должна составлять не более половины максимальной суточной дозы. Перед началом терапии метформином следует изучить факторы, повышающие риск развития лактоацидоза (см. раздел 4.4, подраздел «С осторожностью»).	Максимальная суточная доза составляет 10,5 мг.
30-44	Максимальная суточная доза составляет 1000 мг. Начальная доза должна составлять не более половины максимальной суточной дозы.	Максимальная суточная доза составляет 10,5 мг. Не рекомендуется начинать терапию из-за риска развития гипогликемии.
< 30	Прием метформина противопоказан.	Прием глибенкламида противопоказан.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Глибенфор у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, во время приема пищи.

Каждый прием препарата должен сопровождаться приемом пищи с достаточно высоким содержанием углеводов для предотвращения возникновения гипогликемии.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к метформину, глибенкламиду или другим производным сульфонилмочевины, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома;
- лактоацидоз (в том числе в анамнезе);
- клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к тканевой гипоксии (в том числе острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда);

- почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при острой или хронической диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания, шок;
- печеночная недостаточность;
- острая алкогольная интоксикация, алкоголизм;
- порфирия;
- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения в данной популяции пациентов);
- одновременный прием миконазола;
- одновременное применение с бозентаном;
- у пациентов с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии;
- применение в течение менее 48 часов до и в течение 48 часов после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодосодержащего контрастного вещества (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Глибенфор следует применять с осторожностью:

- у пациентов в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза;
- у пациентов в возрасте старше 65 лет;
- у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести;
- у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогиназы.

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, получавших метформин, возникали в основном у пациентов с сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. Следует учитывать и другие сопряженные факторы риска, такие как плохо

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

контролируемый диабет, кетоз, продолжительное голодание, чрезмерное потребление алкоголя, печеночная недостаточность, тяжелое инфекционное заболевание, любое состояние, связанное с выраженной гипоксией, совместное применение с другими лекарственными препаратами (см. раздел 4.5).

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: снижение pH крови (менее 7,35), концентрация лактата в плазме выше 5 ммоль/л, повышенный анионный интервал и соотношение лактат/пируват.

Гипогликемия

Так как в состав препарата входит глибенкламид, существует риск развития гипогликемии у пациента. Постепенное титрование дозы после начала лечения может предотвратить возникновение гипогликемии. Данное лечение может быть назначено 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 потреблении углеводов. Развитие гипогликемии наиболее вероятно при гипокалорийной диете, после интенсивной или продолжительной физической нагрузки, при употреблении алкоголя или при приеме комбинации гипогликемических средств.

Из-за компенсаторных реакций, вызванных гипогликемией, может возникать потливость, страх, 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.

Симптомами гипогликемии являются 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 парестезия, головокружение, делирий, судороги, сомноленция, бессознательное состояние, поверхностное дыхание и брадикардия.

Осторожное назначение препарата, подбор дозы и надлежащие инструкции для пациента

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 алкоголя, 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;
- печеночная недостаточность тяжелой степени;
- передозировка препарата Глибенфор;
- 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 почечной недостаточностью тяжелой степени. Возникающая у таких пациентов гипогликемия может быть продолжительной, в этом случае должно быть начато соответствующее лечение.

Нестабильность концентрации 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.

Функция почек

Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем, необходимо определять клиренс креатинина в сыворотке крови: не реже одного раза в год у пациентов с КК более 60 мл/мин, каждые 3-6 месяцев у пациентов с КК 45-59 мл/мин, каждые 3 месяца у пациентов с КК 30-44 мл/мин.

В случае если КК менее 45 мл/мин, не рекомендовано начинать терапию препаратом.

В случае если КК менее 30 мл/мин, применение препарата противопоказано.

Снижение функции почек у пожилых пациентов, как правило, протекает часто и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

бессимптомно.

Необходимо соблюдать особую осторожность в случаях, когда функция почек может быть резко нарушена: у пожилых пациентов, при дегидратации (хроническая или тяжелая диарея, многократные приступы рвоты) или в случае начала терапии препаратами, которые могут приводить к острому нарушению функции почек (например, гипотензивные препараты, диуретики или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)). При острых нарушениях, перечисленных выше, прием препарата Глибенфор должен быть немедленно прекращен.

Рекомендуется проверять функцию почек перед началом терапии препаратом Глибенфор.

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 препарата Глибенфор пациентам с острой сердечной недостаточностью и хронической сердечной недостаточностью с нестабильными показателями гемодинамики противопоказан.

Хирургические вмешательства

Прием препарата Глибенфор следует прекратить во время операции под общим, спинальным или эпидуральным наркозом. Терапия может быть возобновлена не ранее, чем через 48 часов после операции или возобновления перорального питания, при условии, что функция почек была повторно оценена и признана стабильной.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше прием производных сульфонилмочевины был определен как фактор риска развития гипогликемии. Гипогликемия может быть трудно распознаваема у пожилых пациентов, следует тщательно подбирать начальную и поддерживающую дозы глибенкламида, чтобы уменьшить риск развития гипогликемии.

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. Также пациентам следует регулярно выполнять физические упражнения.
- Рекомендуется регулярно проводить стандартные лабораторные анализы для

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

контроля сахарного диабета.

- Терапия препаратами сульфонилмочевины у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы может привести к гемолитической анемии. Поскольку глибенкламид относится к химическому классу препаратов сульфонилмочевины, рекомендуется соблюдать меры предосторожности при применении пациентами с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и рассмотреть возможность альтернативной терапии препаратом другого класса.
- Рекомендуется ежегодно контролировать концентрацию витамина B_{12} в сыворотке крови. Риск снижения концентрации витамина B_{12} возрастает по мере увеличения дозы метформина, продолжительности терапии и/или у пациентов с наличием факторов риска, вызывающих дефицит витамина B_{12} (см. раздел 4.8).

Вспомогательные вещества

Глибенфор, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг + 500 мг

Вспомогательные вещества наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, натрий.

Глибенфор, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 500 мг

Вспомогательные вещества наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, натрий, краситель солнечный закат желтый, Е 110.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Противопоказанные комбинации

Связанные с применением глибенкламида

Миконазол повышает гипогликемический эффект, может провоцировать развитие гипогликемии (вплоть до развития комы).

Бозентан в комбинации с глибенкламидом повышает риск возникновения гепатотоксичности и уменьшает гипогликемическое действие глибенкламида. Одновременный прием бозентана и глибенкламида не рекомендуется.

Связанные с применением метформина

Йодсодержащие контрастные средства: прием препарата следует прекратить за 48 часов до внутривенного введения йодсодержащих контрастных средств и можно возобновить не ранее, чем через 48 ч после введения при отсутствии ухудшения функции почек при повторном обследовании.

Нерекомендуемые комбинации

Связанные с применением производных сульфонилмочевины

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Алкоголь: очень редко наблюдается дисульфирамоподобная реакция (непереносимость алкоголя) при одновременном приеме алкоголя и глибенкламида. Прием алкоголя может увеличивать гипогликемическое действие (посредством ингибирования компенсаторных реакций или задержки его метаболической инактивации), что может способствовать развитию гипогликемической комы. В период применения комбинации глибенкламида и метформина следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих этанол.

Фенилбутазон (при системном способе введения) повышает гипогликемический эффект производных сульфонилмочевины (замещая производные сульфонилмочевины в местах связывания с белком и/или уменьшая их элиминацию). Предпочтительно применять другие противовоспалительные средства, обнаруживающие меньшие взаимодействия, или же предупреждать пациента о необходимости самостоятельного контроля показателей гликемии; при необходимости следует скорректировать дозу при совместном применении противовоспалительного средства и после его прекращения.

Связанные с применением метформина

Алкоголь: Риск развития лактоацидоза усиливается при острой алкогольной интоксикации, особенно в случае голодания, или плохого питания, или печеночной недостаточности. В период применения комбинации глибенкламида и метформина следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих этанол.

Комбинации, требующие соблюдения мер предосторожности при применении

Связанные с применением метформина

Даназол не рекомендуется одновременный прием даназола во избежание гипогликемического действия последнего. При необходимости лечения даназолом и после прекращения приема последнего требуется коррекция дозы препарата Глибенфор под контролем концентрации глюкозы в крови.

Хлорпромазин при приеме в высоких дозах (100 мг/сут) повышает концентрацию глюкозы в крови, снижая секрецию 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 проведении терапии ГКС и после ее прекращения требуется коррекция дозы препарата Глибенфор под контролем концентрации глюкозы в крови.

Диуретики: некоторые лекарственные средства могут отрицательно влиять на функцию почек, что может увеличить риск возникновения лактоацидоза, например, НПВП,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики, особенно «петлевые» диуретики. При начале приема или применении таких препаратов в сочетании с метформином необходим тщательный мониторинг почечной функции.

Назначаемые в виде инъекций бета2-адреномиметики повышают концентрацию глюкозы в крови вследствие стимуляции бета2-адренорецепторов. В этом случае необходим контроль концентрации глюкозы в крови. При необходимости рекомендуется назначение инсулина. При одновременном применении вышеперечисленных лекарственных средств может потребоваться более частый контроль концентрации глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости доза метформина может быть скорректирована в процессе лечения и после его прекращения.

Гипотензивные лекарственные средства, за исключением ингибиторов АПФ, могут снижать концентрацию глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу метформина. При одновременном применении препарата Глибенфор 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}.

Транспортеры органических катионов (ОСТ). Метформин является субстратом обоих транспортеров ОСТ1 и ОСТ2. Одновременное применение метформина с:

- ингибиторами ОСТ1 (верапамил) может уменьшать эффективность метформина;
- индукторами ОСТ1 (рифампицин) может увеличивать абсорбцию метформина в ЖКТ и его эффективность;
- ингибиторами ОСТ2 (циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, кризотиниб, олапариб, даклатасвир, вандетаниб) может уменьшать почечную элиминацию метформина и таким образом приводить к увеличению плазменной концентрации метформина.

В связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, когда эти лекарственные препараты принимаются одновременно с метформином, так как возможно повышение плазменной концентрации метформина. При необходимости может быть рассмотрен вопрос о коррекции дозы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

метформина, так как ингибиторы/индукторы ОСТ могут изменять эффективность метформина. Некоторые лекарственные средства способны оказывать гипергликемическое действие и приводить к ухудшению гликемического контроля. К таким лекарственным средствам относятся фенотиазиды, глюкагон, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, симпатомиметики, никотиновая кислота, изониазид, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гормоны щитовидной железы. При одновременном применении вышеперечисленных лекарственных средств у пациентов, получающих метформин, возможно снижение гипогликемического действия.

Связанные с применением глибенкламида

Бета-адреноблокаторы маскируют некоторые симптомы гипогликемии: ощущение сердцебиения и тахикардию; большинство неселективных бета-адреноблокаторов повышают частоту развития и тяжесть гипогликемии. Следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля концентрации глюкозы в крови, особенно в начале лечения.

Клонидин, резерпин, гуанетидин и симпатомиметики маскируют предвестники гипогликемии. Следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля концентрации глюкозы в крови, особенно в начале лечения.

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

Десмопрессин: при совместном применении комбинации глибенкламид+метформин снижается антидиуретический эффект десмопрессина.

Колесевелам: одновременное применение с препаратом Глибенфор уменьшает концентрацию глибенкламида в плазме крови, что может привести к снижению гипогликемического эффекта. Данный эффект не наблюдался, если глибенкламид принимали раздельно до приема колесевелама. Следует принимать препарат Глибенфор по меньшей мере за 4 часа до приема колесевелама.

Ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл): применение ингибиторов АПФ способствует снижению концентрации глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу препарата Глибенфор в ходе одновременного применения с ингибиторами АПФ и после прекращения их применения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В период беременности применение препарата противопоказано. Пациентка должна быть предупреждена о том, что в период лечения препаратом необходимо информировать врача о планируемой беременности и о наступлении беременности. При планировании беременности, а также в случае наступления беременности в период приема препарата Глибенфор, препарат должен быть отменен и назначено лечение инсулином.

Лактация

Препарат противопоказан при грудном вскармливании, поскольку отсутствуют данные о его способности проникать в грудное молоко.

4.7. 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 автомобилем и работе с механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

В ходе лечения препаратом Глибенфор могут наблюдаться следующие нежелательные реакции.

Частота нежелательных реакций препарата расценивается следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, но <1/10); нечасто (≥1/1000, но <1/100); редко (≥1/10000, но <1/1000); очень редко (<1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Данные нежелательные реакции 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения метаболизма и питания

Гипогликемия (см. разделы 4.4, 4.9).

Часто: недостаточность витамина B12. При обнаружении мегалобластной анемии необходимо учитывать возможность такой этиологии (см. раздел 4.4).

Нечасто: приступы печеночной порфирии и кожной порфирии.

Очень редко: лактоацидоз (см. раздел 4.4), дисульфирамоподобная реакция при употреблении алкоголя.

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.

Желудочно-кишечные нарушения

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 подкожной клетчатки

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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

реакциях государств - членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: http://roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

При передозировке возможно развитие гипогликемии из-за наличия производного сульфонилмочевины в составе препарата (см. раздел 4.4).

Длительная передозировка или наличие сопряженных факторов риска могут спровоцировать развитие лактоацидоза, так как в состав препарата входит метформин (см. раздел 4.4).

Лечение

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 пациентов 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 пациенту пищу, богатую легкоусвояемыми углеводами (во избежание повторного развития гипогликемии).

Лактоацидоз является состоянием, требующим неотложной медицинской помощи; лечение лактоацидоза должно проводиться в клинике. Наиболее эффективным методом лечения, 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 препарат не элиминируется при диализе.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения сахарного диабета; гипогликемические препараты, кроме инсулинов; комбинированные препараты пероральных гипогликемических средств

Код АТХ: A10BD02

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Препарат Глибенфор представляет собой фиксированную комбинацию двух гипогликемических средств различных фармакологических групп: глибенкламида и метформина.

Метформин относится к группе бигуанидов и снижает концентрацию 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 глюконеогенеза 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. Концентрация 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 концентрации глюкозы в крови.

5.2. Фармакокинетические свойства

Глибенкламид

Абсорбция

При приеме внутрь абсорбция из ЖКТ составляет более 95 %. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается примерно за 4 часа.

Распределение

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

Биотрансформация и элиминация

Почти полностью метаболизируется в печени с образованием двух неактивных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

метаболитов, которые выводятся почками (40 %) и через кишечник (60 %). Период полувыведения ($T_{1/2}$) – от 4 до 11 ч.

Метформин

Абсорбция

После приема внутрь метформин абсорбируется из ЖКТ достаточно полно, C_{max} 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.

Биотрансформация и элиминация

Подвергается метаболизму в очень слабой степени и выводится почками. Примерно 20-30 % метформина выводится через кишечник в неизмененном виде. $T_{1/2}$ составляет, в среднем, 6,5 ч.

Почечная недостаточность

При нарушении функции почек почечный клиренс снижается, так же, как и клиренс креатинина, при этом $T_{1/2}$ увеличивается, что приводит к увеличению концентрации метформина в 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 на биодоступность глибенкламида. Однако скорость абсорбции глибенкламида возрастает при приеме пищи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Глибенфор, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг + 500 мг

Вспомогательные вещества ядра:

повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский, тип К-17),

лактозы моногидрат (сахар молочный),

карбоксиметилкрахмал натрия (примогель, тип А),

целлюлоза микрокристаллическая (тип МЦ-102),

кальция стеарат,

кроскармеллоза натрия.

Вспомогательные вещества оболочки:

гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза),

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

лактозы моногидрат (сахар молочный),
полисорбат-80 (твин-80),
тальк (магния гидросиликат),
титана диоксид, Е171,
краситель хинолиновый желтый, Е104.

Глибенфор, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 500 мг

Вспомогательные вещества ядра:
повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский, тип К-17),
лактозы моногидрат (сахар молочный),
карбоксиметилкрахмал натрия (примогель, тип А),
целлюлоза микрокристаллическая (тип МЦ-102),
кальция стеарат, кроскармеллоза натрия.
Вспомогательные вещества оболочки:
гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза),
лактозы моногидрат (сахар молочный),
полисорбат-80 (твин-80),
тальк (магния гидросиликат),
титана диоксид, Е171,
краситель солнечный закат желтый, Е110.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (пачке картонной) при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 20 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 20, 30, 40, 60, 80 или 90 таблеток в банки полимерные из полипропилена или полиэтилена высокого или низкого давления с крышками навинчиваемыми или натягиваемыми из полипропилена или полиэтилена высокого или низкого давления, или полиэтилена суспензионного высокой плотности.

По 1 банке или по 2, 3, 4, 6, 8, 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 1, 2, 3, 4 контурных ячейковых упаковки по 20 таблеток вместе с инструкцией по

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.09.2024 № 20886
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

применению препарата помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ПАО «Биосинтез»

Пензенская обл., г. Пенза, ул. Дружбы, 4

Телефон: +7(8412) 57-72-49, 8-800-100-40-05

Факс: +7(8412) 57-72-49

Электронная почта: Biosintez.Info@sunpharma.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ПАО «Биосинтез»

Пензенская обл., г. Пенза, ул. Дружбы, 4

Телефон: +7(8412) 57-72-49, 8-800-100-40-05

Факс: +7(8412) 57-72-49

Электронная почта: Biosintez.Hotline@sunpharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Цефтриаксон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.