ЛП-№(001217)-(РГ-RU) от 16.09.2022

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.09.2022 № 21233
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: глибенкламид + метформина гидрохлорид

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

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

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

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

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

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

Капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

- при неэффективности диетотерапии, физических упражнений и предшествующей монотерапии метформином или производными сульфонилмочевины;
- для замещения предшествующей терапии двумя препаратами (метформином и производным сульфонилмочевины) у пациентов со стабильным и адекватным гликемическим контролем.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.09.2022 № 21233
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Дозу препарата определяет врач индивидуально для каждого пациента в зависимости от показателей концентрации глюкозы в крови.

Начальная доза составляет: 1 таблетка препарата Глибенфаж 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 терапии первой линии. Рекомендуется увеличивать дозу не более чем на 5 мг глибенкламида и 500 мг метформина 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, принимаемых ранее. Каждые 2 или более недель после начала лечения дозу препарата корректируют в зависимости от показателей концентрации глюкозы в крови.

Максимальная суточная доза составляет 4 таблетки препарата Глибенфаж 5 мг + 500 мг или 6 таблеток препарата Глибенфаж 2,5 мг + 500 мг.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Пациенты в возрасте 65 лет и старше: следует тщательно подбирать начальную и поддерживающую дозы глибенкламида для уменьшения риска гипогликемии. Лечение следует начинать с самой низкой доступной дозы и увеличивать ее постепенно. Доза препарата подбирается исходя из состояния функции почек. Начальная доза не должна превышать 1 таблетку препарата Глибенфаж 2,5 мг + 500 мг в сутки. Необходимо проводить регулярную оценку функции почек.

У пациентов с ослабленным общим состоянием и не получающих сбалансированного питания

Не рекомендуется титрование дозы до максимальной для предотвращения гипогликемии.

Пациенты с почечной недостаточностью

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.09.2022 № 21233
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 Глибенфаж в сутки в обеих дозировках. 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 Глибенфаж следует использовать отдельные препараты глибенкламида и метформина вместо комбинированного препарата с фиксированными дозами.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Метформин	Глибенкламид
60-89	Максимальная суточная доза составляет 3000 мг. Следует рассмотреть возможность уменьшения дозы метформина в связи с ухудшением почечной функции.	Снижения 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 «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 гипогликемии.
< 30	Прием метформина противопоказан.	Прием глибенкламида противопоказан.

Дети

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.09.2022 № 21233
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Применение препарата Глибенфаж у детей и подростков в возрасте до 18 лет противопоказано в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности комбинации глибенкламид+метформин в данной возрастной группе.

Способ применения

Внутрь, во время приема пищи.

Для предотвращения возникновения гипогликемии каждый прием препарата должен сопровождаться приемом пищи с достаточно высоким содержанием углеводов.

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

- 1 раз утром во время завтрака, при назначении 1 таблетки с сутки.
- 2 раза в сутки: утром и вечером, при назначении 2 или 4 таблеток в сутки.

Для дозировки 2,5 мг + 500 мг

- 3 раза в сутки: утром, днем и вечером, при назначении 3, 5 или 6 таблеток в сутки.

Для дозировки 5 мг + 500 мг

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к метформину, глибенкламиду или другим производным сульфонилмочевины и/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 показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда);
- почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина (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;
- порфирия;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.09.2022 № 21233
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- 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;
- большие хирургические вмешательства, травмы, обширные ожоги и другие состояния, требующие проведения 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).
- хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация;
- соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- у пациентов в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития лактоацидоза;
- у пациентов в возрасте старше 65 лет;
- у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30–59 мл/мин);
- у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогиназы.

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 пациентов с 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, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.09.2022 № 21233
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 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 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, сердцебиение, 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.09.2022 № 21233
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 Глибенфаж;
- 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 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.09.2022 № 21233
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

могут приводить к острому нарушению функции почек (например, гипотензивные препараты, диуретики или НПВП). При острых нарушениях, перечисленных выше, прием препарата Глибенфаж должен быть немедленно прекращен.

Рекомендуется проверять функцию почек перед началом терапии препаратом Глибенфаж.

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

Хирургические вмешательства

Прием препарата Глибенфаж 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 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 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.09.2022 № 21233
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

рекомендуется соблюдать меры предосторожности при применении пациентами с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и рассмотреть возможность альтернативной терапии препаратом другого класса.

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 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 часов после введения при отсутствии ухудшения функции почек при повторном обследовании.

Нерекомендуемые комбинации

Связанные с применением производных сульфонилмочевины

Алкоголь: очень редко наблюдается дисульфирамоподобные реакции (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 метморфина 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.09.2022 № 21233
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 гипергликемического действия последнего. При необходимости лечения даназолом и после прекращения приема последнего требуется коррекция дозы препарата Глибенфаж под контролем концентрации глюкозы в крови.

Хлорпромазин: при приеме в больших дозах (100 мг в сутки) 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 проведении терапии ГКС и после ее прекращения требуется коррекция дозы препарата Глибенфаж под контролем концентрации глюкозы в крови.

Диуретики: некоторые лекарственные средства могут отрицательно влиять на функцию почек, что может увеличить риск лактоацидоза, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) II, 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 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 концентрации глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости доза метформина может быть скорректирована в процессе лечения и после его прекращения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.09.2022 № 21233
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

При одновременном применении препарата Глибенфаж 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 метморфина, так как ингибиторы/индукторы ОСТ могут изменять эффективность метморфина. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.09.2022 № 21233
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

β-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 Глибенфаж 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 Глибенфаж 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 Глибенфаж в ходе одновременного применения с ингибиторами АПФ и после прекращения их применения.

4.6. Фертильность, беременность и лактация.

Беременность

В период беременности применение комбинации глибенкламида и метформина противопоказано. Пациентка должна быть предупреждена о том, что в период лечения препаратом Глибенфаж 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.

Лактация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.09.2022 № 21233
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Комбинация глибенкламида и метформина противопоказана при грудном вскармливании, поскольку отсутствуют данные о его способности проникать в грудное молоко. При необходимости применения лекарственного препарата в период грудного вскармливания пациентку следует перевести на инсулинотерапию или прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Отсутствуют данные о влиянии комбинации глибенкламиба и метформина на фертильность.

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 транспортным средством и работе с механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, возможные на фоне терапии комбинацией глибенкламида и метформина, распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ:

Очень часто: ≥ 1/10

Часто: ≥ 1/100, < 1/10

Нечасто: ≥ 1/1000, < 1/100

Редко: ≥ 1/10 000, < 1/1000

Очень редко: < 1/10 000

Частота неизвестна: частота не может быть определена на основе имеющихся данных.

Табличное резюме нежелательных реакций

Системно-органный класс	**Нежелательная реакция**
Категория частоты	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*	
Редко	Лейкопения, тромбоцитопения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.09.2022 № 21233
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Системно-органный класс	**Нежелательная реакция**
Категория частоты	
Очень редко	Агранулоцитоз, гемолитическая анемия, аплазия костного мозга, панцитопения.
Нарушения со стороны иммунной системы:	
Очень редко	Анафилактический шок. Могут встречаться реакции перекрестной гиперчувствительности к сульфонамидам и их производным.
Нарушения метаболизма и питания:	
Часто	Недостаточность витамина B_{12}. При обнаружении мегалобластной анемии необходимо учитывать возможность такой этиологии.
Нечасто	Приступы печеночной порфирии и кожной порфирии.
Очень редко	Лактоацидоз. Дисульфирамподобная реакция при употреблении алкоголя.
Частота неизвестна	Гипогликемия
Нарушения со стороны нервной системы:	
Часто	Нарушение вкуса (металлический привкус во рту).
Нарушения со стороны органа зрения:	
Частота неизвестна	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**.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.09.2022 № 21233
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Системно-органный класс	**Нежелательная реакция**
Категория частоты	
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	Небольшое или средней степени увеличение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови.
Очень редко	Гипонатриемия.

* Данные нежелательные реакции исчезают после отмены препарата.

** 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.

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 реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.09.2022 № 21233
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (499) 578-06-70, +7 (499) 578-02-20

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor. gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

При передозировке возможно развитие гипогликемии из-за наличия производного сульфонилмочевины в составе препарата, вплоть до возникновение тяжелых гипогликемических реакций у пациентов с сахарным диабетом, сопровождающихся комой, судорогами или другими неврологическими расстройствами (см. раздел 4.4).

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.

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

Лечение

Симптомы гипогликемии легкой и средней степени тяжести без потери сознания и неврологической симптоматики могут быть купированы немедленным приемом легкоусвояемых углеводов. Необходима корректировка дозы препарата и/или изменение режима питания. Возникновение тяжелых гипогликемических реакций у пациентов с сахарным диабетом 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 принять пищу, богатую легкоусвояемыми углеводами (во избежание повторного развития гипогликемии).

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.09.2022 № 21233
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Код АТХ: A10BD02

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Фиксированная комбинация двух пероральных 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). Препарат 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 бета-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 концентрации глюкозы.

5.2. Фармакокинетические свойства

Глибенкламид

Абсорбция

При приеме внутрь абсорбция из ЖКТ составляет более 95%. Время достижения максимальной концентрации - 4 часа, объем распределения - около 10 л.

Распределение

Связь с белками плазмы крови высокая (99%).

Биотрансформация и элиминация

Почти полностью метаболизируется в печени с образованием двух неактивных метаболитов, которые выводятся почками (40%) и через кишечник (60%). Период полувыведения - от 4-х до 11 часов.

Метформин

Абсорбция

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.09.2022 № 21233
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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%.

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. Период полувыведения составляет в среднем 6,5 часов.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

При нарушении функции почек почечный клиренс метформина 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 таблетке 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Для дозировки 2,5 мг +500 мг, 5 мг + 500 мг:

Ядро:

Гипромеллоза

Кроскармеллоза натрия

Натрия стеарилфумарат

Повидон К30

Повидон (коллидон F90)

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза Е15

Макрогол 6000 (полиэтиленгликоль 6000)

Титана диоксид

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.09.2022 № 21233
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Полисорбат 80 (Твин 80)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке производителя при температуре не выше 25 ºС.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

По 30, 40, 60, 90, 100 или 120 таблеток в банку полимерную из полиэтилена с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

По 1, 2, 3, 4, 6, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

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

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

Юридический адрес: 625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2

Тел.: +7(3452) 69-45-10

Адрес производственной площадки: 625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 09.09.2022 № 21233
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2

Тел.: 8-800-100-1550

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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