МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Метглиб®

МИНЗДРАВ РОССИИ
27 07 22
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: ЛП-001954

Торговое наименование: Метглиб®

Международное непатентованное наименование: глибенкламид + метформин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

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

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

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфата дигидрат 44,0 мг, крахмал кукурузный 39,0 мг, кроскармеллоза натрия 12,0 мг, макрогол (полиэтиленгликоль 6000) 12,0 мг, натрия стеарилфумарат 3,0 мг, повидон К-30 52,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 35,5 мг;

пленочная оболочка: Опадрай оранжевый 20,000 мг, в том числе: [гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) 6,750 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 6,750 мг, тальк 4,000 мг, титана диоксид 2,236 мг, краситель железа оксид красный 0,044 мг, краситель железа оксид желтый 0,220 мг].

Описание

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

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

Код АТХ: A10BD02

147433

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

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.

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 β-клетками поджелудочной железы.

Метформин и глибенкламид имеют различные механизмы действия, но взаимно дополняют гипогликемическое действие друг друга. Комбинация двух гипогликемических средств имеет синергический эффект в снижении концентрации глюкозы.

Фармакокинетика

Глибенкламид

Абсорбция

При приеме внутрь абсорбция глибенкламида из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составляет более 95%. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается примерно за 4 ч.

Распределение

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

Метаболизм и выведение

Глибенкламид почти полностью метаболизируется в печени изоферментом CYP2C9 системы цитохрома P450 (CYP3A4 стенки тонкой кишки играет вспомогательную роль) с образованием двух неактивных метаболитов, которые выводятся почками (40%) и через кишечник (60%).

Период полувыведения глибенкламида - от 4 до 11 ч.

Метформин

Абсорбция

После приема внутрь метформин абсорбируется из ЖКТ достаточно полно. Доля невсосавшегося метформина, обнаруженного в кале, составляет 20-30%. Процесс всасывания метформина характеризуется насыщаемостью. Предполагается, что фармакокинетика его всасывания нелинейна. C_{max} (примерно 2 мкг/мл или 15 мкмоль/мл) в плазме крови достигается через 2,5 ч. При применении в рекомендуемых дозах равновесная концентрация метформина в плазме крови достигается в течение 24-48 ч и, как правило, не превышает 1 мкг/мл. Абсолютная биодоступность метформина у здоровых добровольцев составляет 50-60%. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и задерживается.

Распределение

Метформин быстро распределяется в ткани, практически не связывается с белками плазмы. C_{max} в крови ниже C_{max} в плазме крови и достигается примерно за то же время. Метформин проникает в эритроциты. Вероятно, эритроциты представляют собой вторичный компартмент распределения метформина. Средний объем распределения составляет 63-276 л.

Метаболизм и выведение

Подвергается метаболизму в очень слабой степени, метаболитов в организме не обнаружено. Выводится преимущественно почками в неизмененном виде. Клиренс метформина у здоровых добровольцев составляет более 400 мл/мин (в 4 раза больше, чем клиренс креатинина), что свидетельствует о наличии активной канальциевой секреции.

Период полувыведения составляет приблизительно 6,5 ч.

Нарушение функции почек

При нарушении функции почек клиренс метформина уменьшается пропорционально клиренса креатинина, соответственно, период полувыведения увеличивается, концентрация метформина в плазме крови повышается, повышается риск его кумуляции.

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

Показания к применению

Сахарный диабет 2 типа у взрослых:

- при неэффективности диетотерапии, физических упражнений и предшествующей терапии метформином или производными сульфонилмочевины;
- для замещения предшествующей терапии двумя препаратами (метформином и

производными сульфонилмочевины) у пациентов со стабильным и адекватным гликемическим контролем.

Противопоказания

- гиперчувствительность к метформину, глибенкламиду или другим производным сульфонилмочевины и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата;
- 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;
- 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;
- 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 йодсодержащего контрастного вещества (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

С осторожностью

- у пациентов в возрасте 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;
- у пациентов с дефицитом 6-фосфатдегидрогеназы.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применении препарата Метглиб® во время беременности противопоказано. Пациентка должна быть предупреждена о том, что в период применения препарата необходимо информировать врача о планируемой беременности. При планировании беременности или диагностировании беременности, терапия препаратом Метглиб® должна быть прекращена, пациентка должна быть переведена на инсулинотерапию.

Период грудного вскармливания

Препарат противопоказан при грудном вскармливании, поскольку отсутствуют данных о способности глибенкламида проникать в грудное молоко.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Доза и режим приема препарата Метглиб®, 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 1-3 таблетки в сутки во время приема пищи. Постепенный подбор дозы рекомендуется до достижения устойчивой нормализации концентрации глюкозы в плазме крови.

Максимальная суточная доза - 6 таблеток препарата Метглиб®.

Применение в особых группах пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста доза препарата Метглиб® должна быть установлена в соответствии с почечной функцией (в начале терапии 1 таблетка препарата Метглиб®); почечная функция должна проверяться регулярно (см. раздел «Особые указания»). Пациенты в возрасте 65 лет и старше: начальная и поддерживающая дозы препарата Метглиб® должны быть тщательно скорректированы с целью снижения риска

гипогликемии. Лечение следует начинать с наименьшей возможной дозы, и при необходимости, постепенно ее повышать (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с ослабленным общим состоянием и не получающие сбалансированного питания

У ослабленных пациентов и пациентов с несбалансированным питанием начальная и поддерживающая дозы препарата Метглиб® должны быть снижены из-за риска возникновения гипогликемии.

Дети и подростки до 18 лет

Применение препарата Метглиб® у детей и подростков в возрасте до 18 лет противопоказано в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности комбинации глибенкламида и метформина в данной возрастной популяции.

Почечная недостаточность

Перед началом лечения и не реже 1 раза в год после начала лечения препаратами, содержащими метформин, необходимо определять клиренс креатинина (КК). У пациентов с повышенным риском дальнейшего усугубления почечной недостаточности, а также у пациентов пожилого возраста функцию почек необходимо проверять чаще, а именно, каждые 3-6 месяцев.

Общую максимальную суточную дозу метформина предпочтительно разделить на 2-3 приема в сутки. Перед началом лечения метформином пациентов с КК <60 мл/мин следует проанализировать факторы, которые могут повышать риск возникновения у них лактоацидоза (см. раздел «Особые указания»).

При отсутствии адекватного гликемического контроля на фоне терапии комбинацией фиксированных доз глибенкламида и метформина – препаратом Метглиб®, необходимо перевести пациента на прием монопрепаратов глибенкламида и метформина.

Клиренс креатинина (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.	Максимальная суточная доза составляет 10,5 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»).	
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

У пациентов с КК >60 и <89 мл/мин суточная доза препарата Метглиб® не должна превышать максимум 6 таблеток.

У пациентов с КК >45 и <59 мл/мин суточная доза препарата Метглиб® не должна превышать максимум 5 таблеток. У пациентов с ККФ >30 и <44 мл/мин суточная доза препарата Метглиб® не должна превышать максимум 2 таблеток. Пациентам с КК <30 мл/мин препарат Метглиб® противопоказан.

Побочное действие

На фоне терапии комбинацией глибенкламида и метформина могут наблюдаться следующие нежелательные реакции.

Частота нежелательных реакций препарата оценивается следующим образом:

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 (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Гипогликемия (см. разделы «Передозировка», «Особые указания»).

Редко: приступы печеночной порфирии и кожной порфирии.

Очень редко: лактоацидоз (см. раздел «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. Дисульфирамподобная реакция при употреблении алкоголя.

Лабораторные и инструментальные данные

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

Очень редко: гипонатриемия.

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 нервной системы

Часто: нарушение вкуса (металлический привкус во рту).

Нарушения со стороны зрения

В начале лечения может возникнуть временное нарушение зрения из-за снижения концентрации 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 кожи и подкожной клетчатки

Редко: кожные реакции – зуд, крапивница, макулопапулезная сыпь.

Очень редко: кожный или висцеральный аллергический васкулит, полиморфная эритема, эксфолиативный дерматит, фотосенсибилизация.

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: анафилактический шок.

Могут встречаться реакции перекрестной гиперчувствительности к сульфонамидам и их производным.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко: нарушение показателей функции печени или гепатит, требующие прекращения лечения.

Передозировка

Гипогликемия легкой и средней тяжести без потери сознания и неврологических проявлений может быть купирована немедленным употреблением сахара или легкоусвояемых углеводов (сладкий сок или чай, варенье, мед и др.) Необходимо выполнить корректировку дозы и/или изменить режим питания. Возникновение тяжелых гипогликемических реакций у пациентов с сахарным диабетом, сопровождающихся комой, судорогами или другими неврологическими расстройствами, требует оказания неотложной медицинской помощи. Необходимо внутривенное введение раствора декстрозы сразу после установления диагноза или возникновения подозрения на гипогликемию, до госпитализации пациента. После восстановления сознания пациенту необходимо дать пищу, богатую легкоусвояемыми углеводами (во избежание повторного развития гипогликемии).

Лактоацидоз является серьезным 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 выводится при диализе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 наблюдаются 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 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 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 гипергликемического действия последнего. При необходимости лечения даназолом и после прекращения его приема требуется коррекция дозы препарата Метглиб® 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 Метглиб® 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.

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

При одновременном применении препарата Метглиб® 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 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

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 Метглиб® 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 Метглиб® 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 Метглиб® в ходе одновременного применения с ингибиторами АПФ и после прекращения их применения.

Особые указания

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 употребление алкоголя, печеночная недостаточность, тяжелое инфекционное заболевание, любое состояние, связанное с выраженной гипоксией, совместное применение с другими лекарственными препаратами (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами").

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. Данная комбинация может применяться только у пациентов, соблюдающих регулярный прием пищи. Важно, чтобы употребление углеводов было регулярным, так как риск развития гипогликемии увеличивается при позднем приеме пищи, недостаточном или несбалансированном употреблении углеводов. Развитие гипогликемии наиболее вероятно при гипокалорийной диете, после интенсивной или продолжительной физической нагрузки, при употреблении алкоголя или при приеме комбинации гипогликемических средств.

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.

Соблюдение мер предосторожности при проведении терапии препаратом, 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 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 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 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 1 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 могут приводить к острому нарушению функции почек (например, гипотензивные препараты, диуретики или НПВП).

При острых нарушениях, перечисленных выше, прием препарата Метглиб® должен быть немедленно прекращен. Рекомендуется проверять функцию почек перед началом терапии препаратом Метглиб®.

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

Хирургические вмешательства

Прием препарата Метглиб® 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 употреблением 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-фосфат-дегидрогеназы 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Пациенты должны быть проинформированы о симптомах гипогликемии и должны соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

Форма выпуска

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

Производство и упаковка на ЗАО «Канонфарма продакшн»

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

По 30, 40, 60, 90 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств.

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

Производство и упаковка на ООО НПО «ФармВИЛАР»

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из плёнки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30, 40, 60, 90 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств.

По 3, 4, 6, 9 контурных ячейковых упаковок или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Производство и упаковка на ЗАО «Радуга Продакшн»

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

По 3, 4, 6, 9 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

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия

141100, Московская обл., Щелковский район, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

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

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону: 8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

Производитель

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия

Производство готовой лекарственной формы:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105;

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12.

Первичная упаковка:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105;

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12.

Вторичная (потребительская) упаковка:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105;

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12;

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 1.

Выпускающий контроль качества:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11.

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

www.canonpharma.ru

или

ООО НПО «ФармВИЛАР», Россия

249096, Калужская обл., Малоярославецкий район, г. Малоярославец, ул. Коммунистическая, д. 115.

Тел.: (48431) 2-27-18, (48431) 2-28-09, факс: (48431) 2-27-18, (48431) 2-28-09.

www.pharmvilar.ru

или

ЗАО «Радуга Продакшн», Россия

г. Санкт-Петербург, ул. 3-я Конная Лахта, д. 48, корп. 7, лит. А

Тел.: (812) 324-31-86, факс: (812) 324-31-87

e-mail: info@raduga-production.ru

Директор департамента по регуляторным вопросам, клиническим исследованиям и разработкам новых ЛС ЗАО «Канонфарма продакшн» О.А. Лисакович

Московская область г. Щёлково Закрытое акционерное общество «Канонфарма продакшн» "Canonpharma production" Для документов

147433

МЗ РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 5 ФГБУ НЦЭСМП