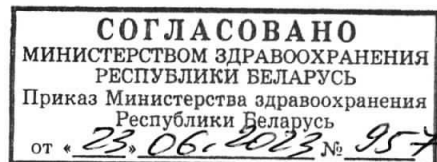


НД ВР
2677 Б - 2023



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ГЛИМЕТ, 500 мг/2,5 мг и 500 мг/5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Международное наименование: metformin and sulfonylureas.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка дозировкой 500 мг/2,5 мг содержит метформина гидрохлорида – 500 мг, глибенкламида – 2,5 мг;

каждая таблетка дозировкой 500 мг/5 мг содержит метформина гидрохлорида – 500 мг, глибенкламида – 5 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, круглые, двояковыпуклые. Таблетки дозировкой 500 мг/2,5 мг – белого или почти белого цвета; таблетки дозировкой 500 мг/5 мг – желтого цвета. На поверхности таблеток допускается неровность пленочного покрытия.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Сахарный диабет II типа у взрослых, в качестве замещения предшествующей терапии двумя лекарственными препаратами (метформином и глибенкламидом) у пациентов со стабильным и хорошо контролируемым уровнем гликемии.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Внутрь. Для применения у взрослых пациентов.

Общая информация

Как и в случае иных гипогликемических препаратов, дозу лекарственного препарата Глимет устанавливают индивидуально для каждого пациента в зависимости от индивидуальной метаболической реакции (уровня гликемии и HbA1c).

Лекарственный препарат Глимет в дозе 500 мг/5 мг рекомендуется назначать пациентам, у которых не обеспечивается адекватный контроль гликемии при приеме дозы 500 мг/2,5 мг.

Взрослые пациенты с нормальной функцией почек (СКФ $\geq$ 90 мл/мин).

Начало лечения

Начальная доза комбинированного препарата не должна превышать дневную дозу глибенкламида или метформина, применявшуюся ранее. Дозу лекарственного препарата постепенно увеличивают в зависимости от результатов измерений уровня гликемии.

Титрование дозы

В зависимости от уровня гликемии каждые 2 недели или более после начала терапии необходимо корректировать дозу препарата (с шагом в 1 таблетку).

Постепенное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечной переносимость и препятствовать развитию гипогликемии.

Максимальная рекомендуемая суточная доза

Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 3 таблетки препарата Глимет

2677 Б-2023

500 мг/5 мг (в индивидуальных случаях доза может быть повышена до 4 таблеток) или 6 таблеток препарата Глимет 500 мг/2,5 мг.

Комбинация с инсулинотерапией

Клинические данные о применении данного лекарственного препарата в сочетании с инсулинотерапией отсутствуют.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Дозу лекарственного препарата подбирают индивидуально в зависимости от состояния функции почек. Необходимо оценивать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов до начала терапии, и, по крайней мере, один раз в год. У пациентов с прогрессирующей почечной недостаточностью, а также у пациентов пожилого возраста почечная функция должна оцениваться чаще, например, каждые 3-6 месяцев.

Предпочтительно разделить максимальную суточную дозу метформина на 2-3 приема. При терапии метформином у пациентов с СКФ <60 мл/мин, необходимо учитывать факторы риска развития лактоацидоза (см. раздел 4.4).

При отсутствии необходимой дозировки лекарственного препарата Глимет необходимо использовать монопрепараты метформина и глибенкламида.

СКФ, мл/мин	Метформин	Глибенкламид
60-89	Максимальная суточная доза составляет 3000 мг. Возможно уменьшение дозы в зависимости от снижения функции почек.	Не требуется уменьшение дозы.
45-59	Максимальная суточная доза составляет 2000 мг. Начальная доза не может превышать половину максимальной дозы.	Максимальная суточная доза составляет 10,5 мг.
30-44	Максимальная суточная доза составляет 1000 мг. Начальная доза не может превышать половину максимальной дозы.	Максимальная суточная доза составляет 10,5 мг. Начало терапии не рекомендуется из-за риска развития гипогликемии.
<30	Метформин противопоказан	

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы не требуется. Применять с осторожностью (см. раздел 4.4.)

Пациенты пожилого возраста

Дозу препарата подбирают индивидуально в зависимости от состояния функции почек. Начальная доза не должна превышать 1 таблетку препарата Глимет 500 мг/2,5 мг в сутки. Необходимо регулярно контролировать состояние функции почек (см. Раздел 4.4.)

Пациенты в возрасте 65 лет и старше: с целью уменьшения риска развития гипогликемии следует провести тщательную коррекцию начальной и поддерживающей дозы глибенкламида. Лечение препаратом следует начинать с минимальной дозы, постепенно увеличивая дозу при необходимости (см. раздел 4.4.)

Дети и подростки

Препарат Глимет не рекомендован для применения у детей (см. раздел 5.1).

Способ применения

Режим дозирования зависит от индивидуального назначения.

Для дозировки препарата Глимет 500 мг/2,5 мг:

- один раз в день, утром во время завтрака, при назначении 1 таблетки в день;
- два раза в день, утром и вечером, при назначении 2 или 4 таблеток в день;
- три раза в день, утром, днем и вечером, при назначении 3, 5 или 6 таблеток в день.

Для дозировки препарата Глимет 500 мг/5 мг:

- один раз в день, утром во время завтрака, при назначении 1 таблетки в день;
- два раза в день, утром и вечером, при назначении 2 или 4 таблеток в день;
- три раза в день, утром, днем и вечером, при назначении 3 таблеток в день.

Таблетки принимают внутрь, во время еды. Режим дозирования должен подбираться в соответствии с индивидуальными предпочтениями к приему пищи. Тем не менее, каждый прием препарата должен сопровождаться приемом пищи с достаточно высоким содержанием углеводов для предотвращения возникновения гипогликемии.

В случае совместного применения с секвестрантами желчных кислот, рекомендуется принимать лекарственный препарат Глимет, по крайней мере, за 4 часа до приема секвестрантов желчных кислот с целью минимизации риска снижения абсорбции (см. раздел 4.5).

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к метформину, глибенкламиду, другим сульфаниламидам или любому другому компоненту препарата (см. раздел 6.1);
- сахарный диабет I типа (инсулинозависимый диабет), диабетическая прекома;
- острый метаболический ацидоз (например, лактоацидоз, диабетический кетоацидоз);
- тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин);
- острые состояния, которые могут приводить к нарушению функции почек: дегидратация, тяжелая инфекция, шок;
- острые или хронические заболевания, которые сопровождаются гипоксией тканей: декомпенсированная сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок;
- печеночная недостаточность, острая алкогольная интоксикация, алкоголизм;
- порфирия;
- период лактации;
- одновременный прием миконазола (см. раздел 4.5);

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Лактоацидоз

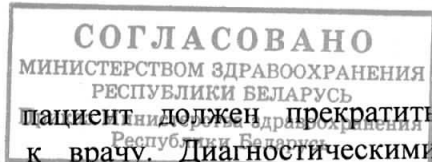
Лактоацидоз является очень редким, но серьезным метаболическим осложнением, чаще всего встречается при остром ухудшении функции почек, сердечно-легочном заболевании или сепсисе. При остром ухудшении функции почек происходит кумуляции метформина, что увеличивает риск развития лактоацидоза.

В случае обезвоживания (сильная диарея или рвота, лихорадка или уменьшение потребления жидкости) рекомендуется временно прекратить прием метформина и оказать соответствующую медицинскую помощь.

У пациентов, получающих метформин, следует с осторожностью начинать лечение препаратами, которые могут остро ухудшить функцию почек (например, антигипертензивными препаратами, мочегонными препаратами и НПВП). Другие факторы риска возникновения лактоацидоза включают чрезмерное употребление алкоголя, печеночную недостаточность, недостаточно контролируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание и любые состояния, связанные с гипоксией, а также одновременное применение лекарственных препаратов, которые могут привести к лактоацидозу (см. разделы 4.3. и 4.5.).

Пациенты и/или лица, осуществляющие за ними уход, должны быть проинформированы о риске развития лактоацидоза. Характерными признаками лактоацидоза является ацидотическая одышка, боль в животе, мышечные судороги, астения и гипотермия, в дальнейшем возможно развитие комы. В случае появления

2677Б-2023



каких-либо симптомов возникновения лактоацидоза применение метформина и немедленно обратиться к врачу. Диагностическими лабораторными показателями являются снижение рН крови ($<7,35$), повышение уровня лактата в плазме свыше 5 ммоль/л, увеличение анионного интервала и соотношения содержания лактат/пируват.

Гипогликемия

Так как лекарственный препарат Глимет содержит производное сульфонилмочевины, то прием препарата сопровождается риском возникновения гипогликемии у пациента. Постепенное титрование дозы после начала лечения может предотвратить возникновение гипогликемии. Данное лечение может быть назначено только пациенту, придерживающемуся режима регулярного приема пищи (включая завтрак). Важно, чтобы потребление углеводов было регулярным, так как риск развития гипогликемии увеличивается при позднем приеме пищи, недостаточном или несбалансированном потреблении углеводов. Развитие гипогликемии наиболее вероятно при низкокалорийной диете, после интенсивной или продолжительной физической нагрузки, при употреблении алкоголя или при приеме комбинации гипогликемических препаратов.

Диагностика

Симптомами гипогликемии являются: головная боль, чувство голода, тошнота, рвота, выраженная усталость, нарушение сна, бессонница, агрессивность, нарушение концентрации внимания и реакций, депрессия, спутанность сознания, нарушение речи, нарушение зрения, тремор, паралич и парестезия, головокружение, делирий, судороги, сонливость, бессознательное состояние, поверхностное дыхание и брадикардия. В результате компенсаторных реакций, вызванных гипогликемией, могут возникать потливость, чувство страха, тахикардия, артериальная гипертензия, учащенное сердцебиение, стенокардия и аритмия. Последние симптомы могут отсутствовать, если гипогликемия развивается медленно, в случае вегетативной невропатии или при одновременном приеме β -адреноблокаторов, клонидина, резерпина, гуанетидина или симпатомиметиков.

Лечение гипогликемии

При умеренных симптомах гипогликемии без потери сознания или неврологических проявлений необходимо сразу принять сахар. Также следует откорректировать дозу препарата и/или рацион питания. Возможны тяжелые гипогликемические реакции с комой, судорогами или другими неврологическими признаками, требующие экстренного лечения с внутривенным введением глюкозы, как только диагноз был поставлен или при подозрении на него, и до немедленной госпитализации пациента.

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 препаратами.

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 листке-вкладыше;
- недостаточное питание, нерегулярный или пропущенный прием пищи, голодание или изменения в диете;
- дисбаланс между физической нагрузкой и приемом углеводов;
- почечная недостаточность;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- передозировка препаратом Глимет;
- определенные эндокринные нарушения, такие как недостаточность функции

- щитовидной железы, гипофиза и надпочечников;
– одновременный прием определенных лекарственных препаратов (см. раздел 4.5).

Пациенты пожилого возраста

Возраст 65 лет и старше был идентифицирован как фактор риска развития гипогликемии у пациентов, принимающих препараты сульфонилмочевины. Диагностика гипогликемии у пациентов пожилого возраста представляется затруднительной. С целью уменьшения риска развития гипогликемии следует провести тщательную коррекцию начальной и поддерживающей дозы глибенкламида (см. раздел 4.2.).

Почечная и печеночная недостаточность

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

Информация для пациента

Пациенту и членам его семьи необходимо объяснить факторы риска гипогликемии, ее симптомы, лечение и информировать о состояниях, способствующих развитию гипогликемии. Следует учитывать риск развития лактоацидоза при появлении неспецифических признаков, таких как мышечные судороги, сопровождающиеся расстройствами пищеварения, болью в животе и выраженной астенией, ацидотической одышкой, гипотермией и комой.

Пациенту также необходимо объяснить важность соблюдения рекомендаций по питанию, необходимости регулярных физических нагрузок и регулярного контроля уровня глюкозы в крови.

Дисбаланс уровня глюкозы в крови

В случае хирургического вмешательства или другой причины декомпенсации диабета, рекомендуется предусмотреть временный переход на инсулинотерапию.

Симптомами гипергликемии являются учащенное мочеиспускание, выраженная жажда, сухость кожи.

Функция сердца

Пациенты с сердечной недостаточностью имеют более высокий риск развития гипоксии и почечной недостаточности. Пациентам со стабильной хронической сердечной недостаточностью метформин можно применять при регулярном мониторинге сердечной и почечной функции.

Метформин противопоказан пациентам с острой и нестабильной сердечной недостаточностью (см. раздел 4.3.)

Функция почек

Перед началом лечения и регулярно в последующем необходимо определять уровень СКФ у пациента (см. раздел 4.2). Прием метформина противопоказан пациентам с уровнем СКФ <30 мл/мин, следует временно приостановить прием метформина при наличии заболеваний, нарушающих функцию почек (см. раздел 4.3.).

Применение йодсодержащих контрастных веществ

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ в ходе радиологических исследований может вызвать контраст-индуцированную нефропатию, что приводит к накоплению метформина и увеличению риска развития лактоацидоза. Прием лекарственного препарата Глимет следует прекратить до или во время проведения исследования и возобновить его не ранее, чем через 48 часов после исследования, только после повторной оценки и установления стабильного состояния функции почек (см. разделы 4.2. и 4.5.).

Совместное применение глибенкламида с другими лекарственными препаратами

Не рекомендуется одновременный прием глибенкламида с алкоголем, фенилбутанолом или даназолом (см. раздел 4.5.)

Хирургические вмешательства

Необходимо прекратить прием лекарственного препарата Глимекс во время операции под общей, спинальной или эпидуральной анестезией. Прием препарата можно возобновить не ранее, чем через 48 часов после проведения вмешательства или получения перорального питания и только после повторной оценки и установления стабильного состояния функции почек.

Другие меры предосторожности

Всем пациентам необходимо соблюдать диету с регулярным распределением потребления углеводов в течение дня. Лицам с избыточной массой тела следует придерживаться низкокалорийной диеты.

При приеме препарата Глимекс следует регулярно выполнять физические упражнения.

Рутинные лабораторные тесты по контролю диабета (уровень гликемии, HbA1c) должны проводиться регулярно.

Метформин может снижать уровень витамина B12 в сыворотке крови. Риск снижения уровня витамина B12 повышается при применении более высоких доз препарата, длительной терапии и/или у пациентов с известными факторами риска развития дефицита витамина B12. В случае подозрения дефицита витамина B12, например, при анемии или нейропатии, необходимо мониторировать уровень витамина B12. Следует рассмотреть возможность периодического мониторинга витамина B12 у пациентов с факторами риска развития дефицита витамина B12. Терапию метформином следует продолжать при условии ее переносимости и отсутствия противопоказаний. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями необходимо проводить корректирующее лечение дефицита витамина B12.

Лечение пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы производными сульфонилмочевины может привести к развитию гемолитической анемии. Поскольку глибенкламид является представителем этого класса, необходимо с особой осторожностью применять Глимекс у пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и рассмотреть возможность альтернативного лечения без применения производных сульфонилмочевины.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**Противопоказанные комбинации****Связанные с применением глибенкламида**

Миконазол (для системного применения, гель для обработки полости рта): увеличение гипогликемического эффекта с возможным развитием гипогликемии или даже комы (см. раздел 4.3).

Нерекомендуемые комбинации**Связанные с применением производных сульфонилмочевины****Алкоголь**

Антабусная реакция (непереносимость алкоголя), особенно для хлорпропамида, глибенкламида, глипизида и толбутамида.

Усиление гипогликемического действия (посредством ингибирования компенсаторных реакций), что может способствовать развитию гипогликемической комы (см. раздел 4.4). В период лечения препаратом Глимекс следует избегать приема алкоголя и лекарственных препаратов, содержащих алкоголь.

Фенилбутазон (для системного применения)

Повышает гипогликемический эффект производных сульфонилмочевины (замещая производные сульфонилмочевины в местах связывания с белком и/или уменьшая их элиминацию). Предпочтительно использовать другие противовоспалительные препараты с меньшим взаимодействием, или предупредить пациента об усилении самоконтроля. При

необходимости дозу препарата следует корректировать во время приема и после отмены противовоспалительных препаратов.

Связанные с применением всех гипогликемических препаратов

Даназол

Если совместное применение является необходимым, следует предупредить пациента об осуществлении обязательного самостоятельного контроля уровня глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу противодиабетического препарата во время применения даназола, а также после его прекращения.

Связанные с применением метформина

Алкоголь

Риск развития лактоцидоза усиливается при острой алкогольной интоксикации, особенно в случае голодания, плохого питания или печеночной недостаточности. В период лечения препаратом Глимет следует избегать приема алкоголя и лекарственных препаратов, содержащих алкоголь,

Йодсодержащие контрастные вещества

Применение препарата Глимет следует прекратить до или во время проведения исследования и не возобновлять ранее, чем через 48 часов после исследования, только после повторной оценки и установления стабильного состояния функции почек (см. разделы 4.2. и 4.4.).

Комбинации, требующие осторожности

Связанные с применением всех гипогликемических препаратов

Хлорпромазин

В высоких дозах (100 мг/сут) вызывает повышение уровня глюкозы крови (снижение выброса инсулина).

Меры предосторожности: следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля уровня глюкозы в крови. При необходимости следует откорректировать дозу гипогликемического препарата во время приема и после отмены нейролептика.

Кортикостероиды (глюкокортикоиды) и тетракозактид (системное и местное применение)

Повышение уровня глюкозы в крови, иногда сопровождающееся кетозом (снижение толерантности к углеводам в результате приема кортикостероидов).

Меры предосторожности: следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу гипогликемических препаратов при одновременном применении кортикостероидов и после прекращения их применения.

β_2 -адреномиметики

Повышение уровня глюкозы в крови за счет стимуляции β_2 -адренорецепторов.

Меры предосторожности: необходимо предупредить пациента и установить контроль уровня глюкозы в крови, при возможности перевести пациента на терапию инсулином.

Связанные с применением метформина

Некоторые лекарственные препараты, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики, особенно петлевые диуретики, могут негативно влиять на функцию почек, увеличивая таким образом риск возникновения лактоацидоза. До начала применения вышеуказанных лекарственных препаратов в комбинации с метформином и затем при совместном применении необходимо осуществлять тщательный контроль функции почек.

Транспортеры органических катионов (ТОК)

Метформин является субстратом для транспортеров двух типов – ТОК1 и ТОК2.

Одновременное применение метформина с:

- ингибиторами ТОК1 (такими как верапамил) может снижать эффективность метформина;
- индукторами ТОК1 (такими как рифампицин) может повышать абсорбцию в желудочно-кишечном тракте и тем самым увеличивать эффективность метформина;
- ингибиторами ТОК2 (такими как циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) может снизить почечный клиренс метформина с последующим увеличением концентрации метформина в плазме крови;
- ингибиторами ТОК1 и ТОК2 (такими как кризотиниб, олапариб) может влиять на эффективность и почечный клиренс метформина.

Поэтому рекомендуется соблюдать особую осторожность при одновременном применении этих препаратов с метформином, особенно у пациентов с нарушением функции почек, поскольку концентрации метформина в плазме крови могут возрасти. При необходимости следует рассмотреть возможность коррекции дозы метформина, поскольку ингибиторы/индукторы ТОК могут повлиять на эффективность метформина.

Связанные с применением глибенкламида

β-андреноблокаторы

Все β-андреноблокаторы маскируют симптомы гипогликемии (учащенное сердцебиение и тахикардию). Большинство неселективных β-андреблокаторов повышают частоту развития и тяжесть гипогликемии. Следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови, особенно в начале лечения.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ)

Ингибиторы АПФ (например, каптоприл, эналаприл) могут снижать уровень глюкозы в крови. При необходимости следует корректировать дозу препарата Глимекс во время и после прекращения приема ингибиторов АПФ.

Флуконазол

Увеличение периода полувыведения производных сульфонилмочевины с возможным возникновением проявлений гипогликемии. Следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови; может потребоваться корректировка дозы гипогликемических препаратов во время приема и после отмены флуконазола.

Бозентан

Риск снижения гипогликемического действия глибенкламида, поскольку бозентан снижает концентрацию глибенкламида в плазме крови. При одновременном приеме глибенкламида и бозентана было отмечено повышение уровня печеночных ферментов. Следует предупредить пациента, усилить контроль уровня глюкозы в крови и уровня печеночных ферментов. При необходимости следует корректировать дозу гипогликемических лекарственных препаратов.

Секвестранты желчных кислот

При совместном применении концентрация глибенкламида в плазме снижается, что может привести к снижению гипогликемического эффекта. Этот эффект не наблюдается, если глибенкламид применяется в течение определенного периода времени до приема другого препарата. Рекомендуется осуществлять прием препарата Глимекс по крайней мере за 4 часа до приема препаратов, способствующих выведению желчных кислот.

Другие взаимодействия, которые следует принять во внимание

Связанные с применением глибенкламида

Десмопрессин

Глимекс может снижать антидиуретический эффект десмопрессина.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Доклинические и клинические данные относительно применения препарата Глимекс в

период беременности отсутствуют.

Риск, связанный с диабетом

Неконтролируемый диабет (гестационный или постоянный) повышает риск развития врожденных аномалий и перинатальной смертности. С целью снижения риска развития врожденных аномалий, диабет должен контролироваться в течение периода зачатия.

Риск, связанный с метформином (см. раздел 5.3)

В ходе исследований на животных не было выявлено негативного воздействия на течение беременности, эмбриональное развитие или развитие плода, роды или постнатальное развитие.

Ограниченное количество данных, полученных при использовании метформина у беременных женщин, не указывает на повышенный риск развития врожденных аномалий.

Риск, связанный с глибенкламидом (см. раздел 5.3)

Исследования на животных не выявили тератогенного действия. Ввиду отсутствия тератогенного действия у животных, развития мальформаций у плода при применении у человека не ожидается, поскольку к настоящему моменту в ходе надлежащих образом контролируемых исследований на животных двух видов было установлено, что вещества, известные как приводящие к развитию мальформаций у человека, обладают тератогенной активностью.

В настоящее время в клинической практике отсутствуют данные, на основе которых можно сделать оценку потенциального риска развития мальформаций или фетотоксичности вследствие применения глибенкламида во время беременности.

Тактика лечения

Адекватный контроль уровня глюкозы в крови позволяет беременности у данной категории пациентов протекать нормально. Лекарственный препарат Глимет не следует применять для лечения диабета во время беременности.

Для достижения адекватного контроля уровня глюкозы в крови во время беременности следует использовать только инсулин. Рекомендуется перевод пациентки с приема пероральных гипогликемических лекарственных препаратов на прием инсулина во время планирования беременности или на период самой беременности. Рекомендуется проведение контроля глюкозы в крови новорожденных.

Кормление грудью

Метформин проникает в грудное молоко. При применении метформина нежелательных реакций у новорожденных/младенцев, получавших такое грудное молоко, не наблюдалось.

Ввиду отсутствия данных о проникновении глибенкламида в грудное молоко, а также в связи с риском развития гипогликемии новорождённых, применение лекарственного препарата Глимет в период лактации противопоказано.

Фертильность

Метформин в дозе 600 мг/кг/день не влиял на фертильность самцов и самок крыс, что примерно в три раза превышает рекомендуемую суточную дозу у людей на основе сравнения площади поверхности тела.

Глибенкламид в дозе 100 мг/кг/день и 300 мг/кг/день не влиял на фертильность самцов и самок крыс.

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 быстрой психомоторных реакций.

4.8 Нежелательные реакции

В начале лечения наиболее частыми нежелательными реакциями являются тошнота, рвота, диарея, боль в животе и потеря аппетита, которые в большинстве случаев проходят самостоятельно. Для профилактики развития указанных симптомов суточную дозу лекарственного препарата Глимет рекомендуется принимать в 2 или 3 приема в течение дня и постепенно повышать дозу.

Также в начале лечения могут возникнуть временные нарушения зрения в результате снижения уровня глюкозы.

В ходе лечения препаратом Глимет могут наблюдаться следующие нежелательные реакции, частота которых классифицируется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Данные нарушения обратимы и исчезают после прекращения лечения.

Редко: лейкопения, тромбоцитопения.

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

Нарушения метаболизма и питания

Гипогликемия (см. раздел 4.4)

Часто: снижение уровня/дефицит витамина B12 (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.

Нарушения со стороны органа зрения

В начале лечения могут возникнуть временные нарушения зрения в результате снижения уровня глюкозы.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто: желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Чаще всего эти нежелательные реакции возникают в начале лечения и, как правило, проходят спонтанно. Для профилактики развития указанных симптомов рекомендуется принимать Глимет в 2 или 3 приема. Медленное увеличение дозы также может улучшить желудочно-кишечную переносимость.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Могут возникать перекрестные реакции на сульфаниламиды и их производные.

Редко: кожные реакции, такие как зуд, крапивница, макулопапулезная сыпь.

Очень редко: кожный или висцеральный аллергический васкулит; мультиформная эритема; эксфолиативный дерматит; фотосенсибилизация; крапивница вплоть до развития шока.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко: нарушение показателей функции печени или гепатит, требующие отмены препарата.

Лабораторные и инструментальные данные

Нечасто: среднее или умеренное повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке.

Очень редко: гипонатриемия.

Сообщения 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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

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

Длительная передозировка или наличие сопутствующих факторов риска могут привести к развитию лактоацидоза из-за наличия в составе метформина (см. раздел 4.4). 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 может увеличиваться у пациентов с заболеваниями печени. Поскольку глибенкламид активно связывается с белками, то он не выводится во время гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Препараты для лечения сахарного диабета. Гипогликемические препараты, исключая инсулины. Комбинированные препараты пероральных гипогликемических средств.

Код АТХ: A10BD02.

Метформин – бигуанид с антигипергликемическим эффектом, снижающий как базальный, так и постпрандиальный уровни глюкозы в плазме крови. Он не стимулирует секрецию инсулина и в связи с этим не вызывает гипогликемию.

Метформин имеет 3 механизма действия:

- снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза;
- улучшает захват и утилизацию периферической глюкозы в мышцах за счет повышения чувствительности к инсулину;
- задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.

Метформин стимулирует синтез внутриклеточного гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу. Он также улучшает способность всех типов мембранных транспортеров глюкозы (GLUT).

Независимо от своего действия на гликемию метформин оказывает положительный эффект на метаболизм липидов. Это было продемонстрировано при приеме терапевтических доз в рамках контролируемых, средне- и долгосрочных клинических исследований: метформин снижал уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов. В ходе клинических исследований, проведенных к настоящему моменту, такого благоприятного эффекта на липидный обмен при приеме комбинации метформина и глибенкламида показано не было.

Глибенкламид относится к группе производных сульфонилмочевины второго поколения со средним периодом полувыведения. Глибенкламид вызывает снижение уровня глюкозы в крови, стимулируя выработку инсулина поджелудочной железой.

Это действие зависит от наличия функционирующих β -клеток островков Лангерганса. Стимуляция секреции инсулина глибенкламидом в ответ на прием пищи имеет существенное значение.

Применение глибенкламида у пациентов, страдающих диабетом, вызывает усиление постпрандиальной реакции, стимулируемой инсулином. Усиленная постпрандиальная реакция в виде секреции инсулина и С-пептида сохраняются в течение не менее 6 месяцев после лечения.

Метформин и глибенкламид имеют различные механизмы действия, но взаимно дополняют гипогипергликемическую активность друг друга. Глибенкламид стимулирует выработку инсулина поджелудочной железой, а метформин снижает резистентность клеток к инсулину, воздействуя на периферическую (скелетные мышцы) и печеночную чувствительность к инсулину.

Результаты, полученные в ходе контролируемых двойных слепых клинических исследований в сравнении с референтными лекарственными препаратами при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа, неадекватно контролируемого монотерапией метформином или глибенкламидом в сочетании с диетой и физическими нагрузками, продемонстрировали, что комбинированное применение оказывало дополнительное воздействие на регуляцию уровня глюкозы.

Дети

В ходе 26-недельного активно контролируемого, двойного слепого клинического исследования, в которое были включены 167 детей в возрасте от 9 до 16 лет с сахарным диабетом 2 типа, неадекватно контролируемого диетой и физическими нагрузками, с применением пероральных лекарственных препаратов или без, фиксированная комбинация метформина гидрохлорида 250 мг и глибенкламида 1,25 мг не показала большей эффективности, чем применение отдельно метформина гидрохлорида или глибенкламида в отношении снижения HbA_{1c} по сравнению с исходным уровнем. Таким образом, лекарственный препарат Глимекс не следует применять у детей.

5.2 Фармакокинетические свойства

Связанные с применением комбинации метформина и глибенкламида

Сочетание метформина и глибенкламида в одной лекарственной форме имеет ту же биодоступность, что и при приеме таблеток, содержащих метформин или глибенкламид по отдельности. Прием пищи не влияет на биодоступность метформина в сочетании с глибенкламидом. На биодоступность глибенкламида он также не влияет, однако скорость абсорбции глибенкламида возрастает при приеме пищи.

Абсорбция

Метформин

После приема внутрь таблетки метформина, максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается примерно через 2,5 часа (t_{max}). Абсолютная биодоступность 500 мг или 850 мг таблеток метформина составляет примерно 50-60% у здоровых добровольцев. После приема внутрь примерно 20-30% метформина выводится через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) в неизменном виде.

При пероральном применении абсорбция метформина является насыщаемой и неполной. Считается, что фармакокинетика абсорбции метформина не находится в линейной зависимости.

При приеме метформина в обычных дозах и обычном режиме дозирования стойкий уровень концентрации в плазме крови достигается в течение 24 - 48 часов и составляет менее 1 мкг/мл. В ходе контролируемых клинических исследований, максимальный уровень метформина в плазме крови (C_{max}) не превышал 5 мкг/мл, даже при приеме максимальных доз.

Глибенкламид

26775-2023



При приеме внутрь абсорбция из ЖКТ составляет более 95%. Максимальная концентрация в плазме достигается в течение 4 часов.

Распределение

Метформин

Степень связывания метформина с белками плазмы крови незначительная. Метформин распределяется в эритроцитах. Максимальный уровень в крови ниже, чем в плазме и достигается приблизительно в одно и то же время. Эритроциты при распределении в основном выступают в роли вторичного компартмента. Средний объем распределения (Vd) составляет от 63 до 276 л.

Глибенкламид

Связь с белками плазмы составляет 99%, что может объяснять некоторые лекарственные взаимодействия.

Биотрансформация

Метформин

Метформин выводится с мочой в неизменном виде. В организме человека метаболитов не обнаружено.

Глибенкламид

Глибенкламид полностью метаболизируется в печени с образованием двух метаболитов. Печеночная недостаточность снижает метаболизм глибенкламида и, соответственно, замедляет его экскрецию.

Элиминация

Метформин

Почечный клиренс метформина составляет более 400 мл/мин, что указывает на выведение метформина с помощью клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После приема внутрь период полувыведения составляет приблизительно 6,5 часов.

При нарушении функции почек почечный клиренс снижается пропорционально клиренсу креатинина, и таким образом, период полувыведения увеличивается, что приводит к повышению уровня метформина в плазме крови.

Глибенкламид

Выводится из организма через 45-72 часа в виде метаболитов: с желчью (60%) и мочой (40%). Конечный период полувыведения составляет 4-11 часов.

Билиарная экскреция метаболитов увеличивается в случае почечной недостаточности (в зависимости от тяжести нарушения функции почек) до уровня клиренса креатинина - 30 мл/мин. Таким образом, почечная недостаточность не оказывает влияние на выведение глибенкламида, пока клиренс креатинина остается на уровне выше 30 мл/мин.

Особые группы пациентов

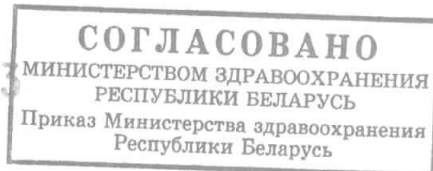
Дети

Различий в фармакокинетике метформина и глибенкламида у детей и здоровых взрослых соответствующего веса и пола не выявлено.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические исследования комбинированного препарата не проводились. Доклинические исследования метформина и глибенкламида не выявили особой опасности для людей на основе результатов стандартных исследований токсичности повторных доз, генотоксичности и канцерогенного потенциала.

Исследования на животных не показали никаких прямых или косвенных нежелательных эффектов метформина или глибенкламида в отношении беременности, развития эмбриона/плода или постнатального развития (см. раздел 4.6).



6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Повидон К-30

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат (E572)

Целлюлоза микрокристаллическая

Опадрай белый (20A) (для таблеток дозировкой 500 мг/2,5 мг)

Опадрай желтый (20A) (для таблеток дозировкой 500 мг/5 мг)

Состав опадрай белого (20A): гидроксипропилцеллюлоза (E463), титана диоксид (E171), ГПМЦ 2910/гипромеллоза.

Состав опадрай желтого (20A): ГПМЦ 2910/гипромеллоза, гидроксипропилцеллюлоза (E463), тальк (E553b), титана диоксид (E171), железа оксид желтый (E172), FC&C Голубой #2/индигокармин алюминиевый лак, железа (II, III) оксид/железа оксид черный (E172), железа оксид красный (E172).

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. Три контурные упаковки вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,

Республика Беларусь, 220007, г. Минск,

ул. Фабрициуса, 30, тел./факс: (+375 17) 220 37 16,

e-mail: medic@belmedpreparaty.com



Претензии потребителей направлять в адрес держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

НД РБ

26775-2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

