

**ИНСУКОМБ**  
INSUCOMB

*ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ*

Инсукомб, Insucomb

*МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ*

Метформин + Глибенкламид

Metformin + Glibenclamide

*ХИМИЧЕСКОЕ НАЗВАНИЕ*

*Метформина гидрохлорид*

N,N-диметилимиддикарбоимид диамид гидрохлорид

*Глибенкламид*

5-хлор-N-(4-[N-(циклогексилкарбамоил)сульфамоил]фенетил)-2-метоксибензамид

*ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА*

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Описание:*

***Инсукомб 500 мг/2,5 мг***

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «2.5» на одной стороне.

***Инсукомб 500 мг/5 мг***

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «5» на одной стороне.

*СОСТАВ*

***Инсукомб 500 мг/2,5 мг***

Таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит

*Активные вещества:* метформина гидрохлорид 500 мг, глибенкламид 2,5 мг.

*Вспомогательные вещества:* повидон К30, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, магния стеарат.

*Состав оболочки:* Опадри® II розовый 85F240091 (поливиноловый спирт, титана диоксид, макрогол, тальк, железа оксид красный).

***Инсукомб 500 мг/5 мг***

Таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит

*Активные вещества:* метформина гидрохлорид 500 мг, глибенкламид 5 мг.

*Вспомогательные вещества:* повидон К30, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, магния стеарат.

*Состав оболочки:* Опадри® II желтый 85F220095 (поливиноловый спирт, титана диоксид, макрогол, тальк, железа оксид желтый, тартразин алюминиевый лак, сансет желтый FCF алюминиевый лак).

*КОД ПРЕПАРАТА ПО АТХ*      A10BD02

*ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА*

Метформин в комбинации с производными сульфонилмочевины.

## *ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА*

### *ФАРМАКОДИНАМИКА*

**Инсукомб** - комбинированный гипогликемический препарат для перорального применения. **Инсукомб** представляет собой фиксированную комбинацию двух пероральных гипогликемических средств различных фармакологических групп.

*Метформин* относится к группе бигуанидов и снижает содержание как базальной, так и постпрандиальной глюкозы в плазме крови. Метформин не стимулирует секрецию инсулина и в связи с этим не вызывает гипогликемии. Имеет 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 из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Метформин также оказывает благоприятное действие на липидный состав крови, снижая уровень общего холестерина, ЛПНП и ТГ.

*Глибенкламид* относится к группе производных сульфонилмочевины II поколения. Содержание глюкозы при приеме глибенкламида снижается в результате стимуляции секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы.

Метформин и глибенкламид имеют различные механизмы действия, но взаимно дополняют гипогликемическую активность друг друга. Комбинация двух гипогликемических средств имеет синергический эффект в отношении снижения содержания глюкозы.

### *ФАРМАКОКИНЕТИКА*

#### *Метформин*

Метформин после приема внутрь абсорбируется из ЖКТ достаточно полно. Максимальная концентрация в плазме достигается в течение 2,5 часов. Абсолютная биодоступность составляет от 50% до 60%. Метформин быстро распределяется в тканях, практически не связывается с белками плазмы.

Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет в среднем 6,5 часов. Подвергается метаболизму в очень слабой степени и выводится почками. Примерно 20%-30% метформина выводится через ЖКТ в неизменном виде.

#### *Глибенкламид*

При приеме внутрь абсорбция из ЖКТ составляет более 95%. Максимальная концентрация в плазме достигается примерно за 4 часа. Объем распределения ( $V_d$ ) составляет около 10 л. Связывание с белками плазмы - 99%.

Глибенкламид почти полностью метаболизируется в печени с образованием двух неактивных метаболитов, которые выводятся почками (40%) и с желчью (60%).  $T_{1/2}$  составляет от 4 до 11 часов.

#### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

При нарушении функции почек почечный клиренс снижается, также как и клиренс креатинина (КК), при этом  $T_{1/2}$  увеличивается, что приводит к увеличению концентрации метформина в плазме крови. Сочетание метформина и глибенкламида в одной лекарственной форме имеет ту же биодоступность, что и при приеме таблеток, содержащих метформин или глибенкламид изолированно. На биодоступность метформина в сочетании с глибенкламидом не влияет прием пищи, также как и на биодоступность глибенкламида. Однако скорость абсорбции глибенкламида возрастает при приеме пищи.

## *ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ*

Сахарный диабет 2 типа у взрослых:

- при неэффективности диетотерапии, физических упражнений и предшествующей монотерапии метформином или глибенкламидом;
- для замещения предшествующей терапии двумя препаратами (метформином и производным сульфонилмочевины) у пациентов со стабильным и хорошо контролируемым уровнем гликемии.

### *СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*

Препарат **Инсукомб** принимают внутрь во время еды. Каждый прием препарата должен сопровождаться приемом пищи с достаточно высоким содержанием углеводов для предотвращения возникновения гипогликемии.

Дозу препарата определяет врач индивидуально для каждого пациента в зависимости от уровня гликемии. Начальная доза препарата **Инсукомб** составляет 500 мг/2,5 мг или 500 мг/5 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 500 мг метформина/5 мг глибенкламида в сутки каждые 2 или более недель для достижения адекватного контроля содержания 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 уровня гликемии.

Максимальная суточная доза составляет 4 таблетки препарата **Инсукомб** 500 мг/5 мг или 6 таблеток препарата **Инсукомб** 500 мг/2,5 мг.

Режим дозирования устанавливается индивидуально.

Для дозировки 500 мг/2,5 мг:

- 1 раз в сутки, утром во время завтрака - при назначении 1 таблетки в сутки,
- 2 раза в сутки, утром и вечером – при назначении 2 или 4 таблеток в сутки,
- 3 раза в сутки, утром, днем и вечером - при назначении 3, 5 или 6 таблеток в сутки.

Для дозировки 500 мг/5 мг:

- 1 раз в сутки, утром во время завтрака - при назначении 1 таблетки в сутки,
- 2 раза в сутки, утром и вечером - при назначении 2 или 4 таблеток в сутки,
- 3 раза в сутки, утром, днем и вечером - при назначении 3 таблеток в сутки.

Для *пациентов пожилого возраста* дозу устанавливают с учетом состояния функции почек. Начальная доза не должна превышать 1 таблетку препарата **Инсукомб** 500 мг/2,5 мг. Необходимо проводить регулярную оценку функции почек.

### *ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ*

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к другим производным сульфонилмочевины;
- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз;
- диабетическая прекома, диабетическая кома;
- почечная недостаточность или нарушение функции почек (КК менее 60 мл/мин);
- острые состояния, которые могут приводить к изменению функции почек: дегидратация, тяжелая инфекция, шок, внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных средств;
- острые или хронические заболевания, которые сопровождаются гипоксией тканей: сердечная или дыхательная недостаточность, недавний инфаркт миокарда, шок;

- печеночная недостаточность;
- порфирия;
- одновременный прием миконазола;
- обширные хирургические операции;
- хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация;
- лактацидоз (в т.ч. в анамнезе);
- соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 кал/сут);
- беременность;
- период лактации.

### *ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*

Использованные ниже параметры частоты побочных эффектов определены следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ).

*Со стороны пищеварительной системы:* 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.

*Со стороны печени:* очень редко - нарушение показателей функции печени или гепатит, требующие прекращения лечения.

*Со стороны обмена веществ:* гипогликемия; нечасто - острая печеночная порфирия и порфирия кожи; очень редко - лактацидоз. При длительном применении метформина - снижение всасывания витамина В<sub>12</sub>, что сопровождается снижением его концентрации в сыворотке крови. При обнаружении мегалобластной анемии необходимо учитывать возможность такой этиологии. Дисульфирамоподобная реакция при употреблении алкоголя.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* редко - лейкопения и тромбоцитопения; очень редко - агранулоцитоз, гемолитическая анемия, аплазия костного мозга, мегалобластная анемия и панцитопения. Данные нежелательные явления исчезают после отмены препарата.

*Со стороны органов чувств:* часто - нарушение вкуса (металлический привкус во рту). В начале лечения может возникнуть временное нарушение зрения из-за снижения содержания глюкозы в крови.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* редко - кожные реакции, такие как зуд, крапивница, розеолезная сыпь; очень редко - кожный или висцеральный аллергический васкулит, многоформная эритема, эксфолиативный дерматит, фотосенсибилизация, крапивница, приводящая к развитию шока.

*Лабораторные показатели:* нечасто - умеренное повышение уровня мочевины и креатинина в плазме крови; очень редко - гипонатриемия.

### *ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*

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

С осторожностью следует применять препарат при лихорадочном синдроме, надпочечниковой недостаточности, гипофункции передней доли гипофиза, заболеваниях щитовидной железы с некомпенсированным нарушением ее функции.

В период лечения препаратом **Инсукомб** необходимо регулярно контролировать уровень глюкозы в крови натощак и после еды.

*Лактацидоз*

Лактацидоз является крайне редким, но серьезным (высокая смертность при отсутствии неотложного лечения) осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактацидоза у пациентов, получавших метформин, возникали в основном у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. Следует учитывать и другие сопряженные факторы риска, такие как плохо контролируемый диабет, кетоз, продолжительное голодание, чрезмерное потребление алкоголя, печеночная недостаточность и любое состояние, связанное с выраженной гипоксией. Следует учитывать риск развития лактацидоза при появлении неспецифических признаков, таких как мышечные судороги, сопровождающиеся диспептическими явлениями, болью в животе и сильным недомоганием. В тяжелых случаях может отмечаться ацидотическая одышка, гипоксия, гипотермия и кома.

Диагностическими лабораторными показателями являются: низкий показатель рН крови, концентрация лактата в плазме выше 5 ммоль/л, повышенный анионный интервал и соотношение лактат/пируват.

#### *Гипогликемия*

**Инсукомб** содержит глибенкламид, поэтому 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, т.к. 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 невропатии или при одновременном приеме  $\beta$ -адреноблокаторов, клонидина, резерпина, гуанетидина или симпатомиметиков.

Другими симптомами гипогликемии у больных сахарным диабетом могут являться головная боль, голод, тошнота, рвота, выраженная усталость, расстройства сна, возбужденное состояние, агрессия, нарушение концентрации внимания и психомоторных реакций, депрессия, спутанность сознания, нарушение речи, нарушение зрения, дрожь, паралич, парестезии, головокружение, делирий, судороги, сонливость, 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 возникают повторные эпизоды гипогликемии тяжелой степени, следует рассмотреть возможность других вариантов лечения.

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;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- передозировка препарата **Инсукомб**;

- отдельные эндокринные нарушения: недостаточность функции щитовидной железы, гипофиза и надпочечников;
- одновременный прием отдельных лекарственных препаратов.

#### *Почечная и печеночная недостаточность*

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

#### *Нестабильность содержания глюкозы в крови*

В случае хирургического вмешательства или другой причины декомпенсации сахарного диабета, рекомендуется предусмотреть временный переход на инсулинотерапию. Симптомами гипергликемии являются учащенное мочеиспускание, выраженная жажда, сухость кожи.

За 48 часов до планового хирургического вмешательства или внутривенного введения йодсодержащего рентгеноконтрастного средства прием препарата **Инсукомб** следует прекратить. Лечение рекомендуется возобновить через 48 часов и только после того, как функция почек была оценена и признана нормальной.

#### *Функция почек*

Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем необходимо определять КК и/или содержание креатинина в сыворотке крови: не реже 1 раза в год у пациентов с нормальной функцией почек и 2-4 раза в год у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с КК на верхней границе нормы.

Рекомендуется соблюдать особую осторожность в случаях, когда функция почек может быть нарушена, например, у пациентов пожилого возраста, или в случае начала антигипертензивной терапии, приема диуретиков или НПВС.

#### *Другие меры предосторожности*

Пациент должен сообщить врачу о появлении бронхолегочной инфекции или инфекционного заболевания мочеполовых органов.

### *ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К ВОЖДЕНИЮ АВТОТРАНСПОРТА И УПРАВЛЕНИЮ МЕХАНИЗМАМИ*

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

### *ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ*

Применение препарата противопоказано при беременности. Пациентку следует предупредить о том, что в период лечения препаратом **Инсукомб** необходимо информировать врача о планируемой беременности и о наступлении беременности. При планировании беременности, а также в случае наступления беременности в период приема препарата **Инсукомб** препарат следует отменить и назначить лечение инсулином.

**Инсукомб** противопоказан в период грудного вскармливания, поскольку отсутствуют данные о способности активных веществ препарата проникать в грудное молоко.

### *ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕДИАТРИИ*

Препарат **Инсукомб** не рекомендован для применения у детей.

### *ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ*

При одновременном применении с препаратом **Инсукомб** миконазол способен провоцировать развитие гипогликемии (вплоть до развития комы).

В зависимости от функции почек прием препарата следует прекратить за 48 часов до или после внутривенного введения йодсодержащих контрастных средств.

В период лечения препаратом **Инсукомб** следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих алкоголь, так как при одновременном приеме алкоголя и глибенкламида может (очень редко) наблюдаться дисульфирамоподобная реакция (непереносимость алкоголя). Прием алкоголя может увеличивать гипогликемическое действие (посредством ингибирования компенсаторных реакций или задержки его метаболической инактивации), что может способствовать развитию гипогликемической комы. При острой алкогольной интоксикации, особенно в случае голодания, плохого питания или печеночной недостаточности, усиливается риск развития лактацидоза.

Фенилбутазон повышает гипогликемический эффект производных сульфонилмочевины (замещая производные сульфонилмочевины в местах связывания с белком и/или уменьшая их элиминацию). Предпочтительно использовать другие противовоспалительные средства, которые характеризуются менее выраженным взаимодействием, или предупреждать пациента о необходимости самостоятельного контроля уровня гликемии. При необходимости следует скорректировать дозу при совместном применении противовоспалительного средства и после его прекращения.

Бозентан в комбинации с глибенкламидом повышает риск гепатотоксического действия. Рекомендуется избегать одновременного приема этих препаратов. Также возможно уменьшение гипогликемического эффекта глибенкламида.

Хлорпромазин в высоких дозах (100 мг/сут) вызывает повышение уровня гликемии (снижая выброс инсулина). При одновременном применении следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови; при необходимости следует корректировать дозу гипогликемического препарата в ходе одновременного применения нейролептика и после прекращения его применения.

Глюкокортикостероиды (ГКС) и тетракозактид вызывают увеличение содержания глюкозы в крови, иногда сопровождающееся кетозом (ГКС вызывают снижение толерантности к глюкозе). При одновременном применении следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови; при необходимости следует скорректировать дозу гипогликемического средства в ходе одновременного применения ГКС и после прекращения их применения.

Даназол оказывает гипергликемическое действие. При необходимости лечения даназолом и при прекращении приема последнего требуется коррекция дозы препарата **Инсукомб** под контролем уровня гликемии.

$\beta_2$ -адреномиметики за счет стимуляции  $\beta_2$ -адренорецепторов повышают концентрацию глюкозы в крови. При одновременном применении следует предупредить пациента и установить контроль содержания глюкозы в крови, возможен перевод на инсулинотерапию.

Диуретики способны увеличивать содержание глюкозы в крови. При одновременном применении следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови; может потребоваться коррекция дозы препарата **Инсукомб** в ходе одновременного применения с диуретиками и после прекращения их применения.

Применение ингибиторов АПФ (каптоприл, эналаприл) способствует снижению содержания глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу препарата **Инсукомб** в ходе одновременного применения с ингибиторами АПФ и после прекращения их применения.

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

При одновременном применении с флуконазолом происходит увеличение  $T_{1/2}$  глибенкламида с возможным возникновением проявлений гипогликемии. Следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови; может потребоваться коррекция дозы препарата **Инсукомб** в ходе одновременного лечения флуконазолом и после прекращения его применения.

**Инсукомб** способен снижать антидиуретический эффект десмопрессина.

На фоне применения глибенкламида имеется риск развития гипогликемии при назначении антибактериальных лекарственных средств, производных сульфаниламида, фторхинолонов, антикоагулянтов (производных кумарина), ингибиторов MAO, хлорамфеникола, пентоксифиллина, гиполипидемических препаратов из группы фибратов, дизопирамида.

### *ПЕРЕДОЗИРОВКА*

*Симптомы:* возможно развитие гипогликемии из-за присутствия в составе препарата глибенкламида. Длительная передозировка или наличие сопряженных факторов риска могут спровоцировать развитие лактацидоза, т.к. в состав препарата входит метформин.

*Лечение:* легкие и умеренные симптомы гипогликемии без потери сознания и неврологических проявлений могут быть скорректированы немедленным потреблением сахара. Необходимо выполнить коррекцию дозы и/или изменить режим питания. Возникновение тяжелых гипогликемических реакций у больных сахарным диабетом, сопровождающихся комой, пароксизмом или другими неврологическими расстройствами, требует оказания неотложной медицинской помощи. Необходимо внутривенное введение раствора декстрозы сразу после установления диагноза или возникновения подозрения на гипогликемию, до госпитализации пациента. После восстановления сознания необходимо дать больному пищу, богатую легкоусвояемыми углеводами (во избежание повторного развития гипогликемии).

Лактацидоз является состоянием, требующим неотложной медицинской помощи; лечение лактацидоза должно проводиться в клинике. Наиболее эффективным методом лечения, позволяющим выводить лактат и метформин, является гемодиализ.

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

### *ФОРМА ВЫПУСКА*

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

15 таблеток в блистере.

2 или 4 блистера вместе с листком-вкладышем в картонной коробке.

### *УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ*

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

### *СРОК ГОДНОСТИ*

3 года от даты производства.

Не применять по истечении срока годности.

*УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК*  
Отпускается по рецепту.