

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ГЛІБЕНКЛАМІД (GLIBENCLAMIDE)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* глібенкламід;

1 таблетка містить глібенкламід 5 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль картопляний, натрію кроскармелоза, повідон, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, індигокармін (Е 132).

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* одношарові таблетки круглої форми, з плоскими верхньою і нижньою поверхнями, зі скошеними краями та штрихом, від світло-блакитного до блакитного кольору. На поверхні таблеток допускаються вкраплення. На розламі під лупою видно відносно однорідну структуру.

**Фармакотерапевтична група.** Травна система та метаболізм. Лікарські засоби, що застосовуються при діабеті. Гіпоглікемізуючі препарати, за винятком інсулінів. Сульфонілсечовина. Глібенкламід. Код АТХ А10В В01.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

##### Механізм дії

Глібенкламід чинить гіпоглікемічну дію, обумовлену підвищенням секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами острівців підшлункової залози як у осіб з нормальним обміном речовин, так і у хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет (тип 2, ІНЦД). Ця дія залежить від концентрації глюкози в середовищі, що оточує  $\beta$ -клітини острівців.

При дуже високій концентрації глюкози в крові, при якій стимуляція секреції глюкозою максимальна, додаткового вивільнення інсуліну у великих кількостях у зв'язку з прийомом глібенкламід не очікується. Клінічна значущість такого спостереження, проведеного за участю здорових добровольців, для пацієнтів із цукровим діабетом, які приймають глібенкламід, не з'ясована.

Описано пригнічення вивільнення глюкагону  $\alpha$ -клітинами підшлункової залози, а також екстрапанкреатичні ефекти (реплікація рецепторів інсуліну, підвищення чутливості до інсуліну в периферичних тканинах), однак їхню клінічну значущість не з'ясовано.

*Фармакокінетика.*

**Всмоктування**

Глібенкламід швидко і майже повністю всмоктується після перорального застосування. Одночасне вживання їжі суттєво не впливає на всмоктування глібенкламід.

**Розподіл**

Зв'язування глібенкламід з альбуміном плазми становить більше 98 %.

Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 2,5 години і становить 100 нг/мл. Через 8-10 годин концентрація у сироватці крові знижується, залежно від введеної дози, на 10-20 нг/мл. Період напіввиведення із сироватки крові після внутрішньовенного введення становить приблизно 2 години, а після перорального застосування - 7 годин. Однак деякі дослідження вказують на те, що у хворих на цукровий діабет він може подовжуватися до 8-10 годин.

**Метаболізм**

Глібенкламід повністю метаболізується у печінці. Головним метаболітом є 4-транс-гідроксиглібенкламід; другорядним метаболітом є 3-цис-гідроксиглібенкламід. Метаболіти не беруть суттєвої участі у гіпоглікемічній дії глібенкламід.

**Виведення**

Виведення метаболітів відбувається приблизно в однакових кількостях із сечею та жовчю і завершується через 45-72 години.

У хворих зі зниженою функцією печінки виведення діючої речовини із плазми сповільнене. У хворих із нирковою недостатністю залежно від ступеня порушення функції нирок компенсаторно збільшується виведення метаболітів із жовчю. При помірній нирковій недостатності (кліренс креатиніну  $\geq 30$  мл/хв) сумарна елімінація залишається без змін; при тяжкій нирковій недостатності можлива кумуляція.

*Доклінічні дані з безпеки*

Немає жодних даних, отриманих із досліджень хронічної токсичності, які давали б можливість припустити, що у людини можуть виникати невідомі досі побічні реакції.

Крім того, у дослідженнях *in vitro* жодних свідчень мутагенного потенціалу виявлено не було.

Регулярні довгострокові дослідження канцерогенності не проводились.

У дослідженнях на щурах, мишах і кролях жодних вказівок на наявність тератогенного ефекту немає.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Інсуліннезалежний цукровий діабет 2 типу (діабет дорослих), якщо відповідною дієтою і фізичною активністю обмін речовин не компенсується та якщо немає необхідності в проведенні інсулінотерапії.

### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату;
- підвищена чутливість до інших препаратів сульфонілсечовини, сульфонамідів, сульфонамідних діуретиків та пробенециду, оскільки можливі перекресні реакції;
- у нижчезазначених випадках захворювання на цукровий діабет, коли існує потреба в інсуліні: інсулінзалежний цукровий діабет 1 типу; повна вторинна неефективність терапії глібенкламідом при цукровому діабеті 2 типу; метаболічний ацидоз; діабетична прекома або кома; стан після резекції підшлункової залози; тяжкі порушення функції печінки; тяжкі порушення функції нирок;
- період вагітності та годування груддю (також див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- пацієнти, які лікуються бозентаном, не повинні приймати глібенкламід.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Одночасне застосування інших лікарських засобів може посилювати або послаблювати дію глібенкламіду. Тому інші лікарські засоби можна приймати лише з дозволу лікуючого лікаря. Глібенкламід метаболізується переважно за допомогою CYP 2C9 та меншою мірою за допомогою CYP 3A4. Це слід враховувати при одночасному прийомі глібенкламіду з індукторами або інгібіторами CYP 2C9.

*Гіпоглікемічні реакції як прояв посилення дії лікарського засобу можливі при одночасному застосуванні з:* пероральними протидіабетичними препаратами та інсуліном, інгібіторами АПФ, анаболічними стероїдами та чоловічими статевими гормонами, антидепресантами (такими, наприклад, як флуоксетин та інгібітори MAO), похідними хінолону, хлорамфеніколом, кларитроміцином, клофібратом та його аналогами, похідними кумарину, дизопірамідом, фенфлураміном, міконазолом, флуконазолом, парааміносаліциловою кислотою, пентоксифіліном (при застосуванні парентерально у високій дозі), пергексиліном, похідними піразолону, пробенецидом, саліцилатами, сульфінпіразеном, сульфонамідами, симпатолітиками (такими, наприклад, як блокатори β-адренорецепторів), тетрациклінами, тритокваліном, цитостатиками типу циклофосфаміду.

Сприйняття симптомів-передвісників низького рівня глюкози в крові може бути порушене на тлі прийому блокаторів β-адренорецепторів, клонідину, гуанетидину та резерпіну.

*Гіперглікемічні реакції як прояв послаблення дії лікарського засобу можливі при одночасному застосуванні з: ацетазоламідом, блокаторами β-адренорецепторів, барбітуратами, діазоксидом, діуретинами, глюкагоном, ізоніазидом, кортикостероїдами, проносними засобами (при хронічному зловживанні, див. розділ «Особливості застосування»), нікотинатами, похідними фенотіазину, фенітоїном, рифампіцином, тиреоїдними гормонами, жіночими статевими гормонами (прогестерони, естрогени), симпатоміметиками.*

Антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів, клонідин і резерпін можуть спричинити як послаблення, так і посилення гіпоглікемічної дії в крові.

В окремих випадках центамідин може призводити до тяжкої гіпоглікемії або гіперглікемії. Дія похідних кумарину може посилюватись або послаблюватись.

У пацієнтів, які приймають глібенкламід одночасно з бозентаном, спостерігали збільшення кількості випадків підвищення рівня печінкових ферментів. Як глібенкламід, так і бозентан пригнічують білок-переносник солей жовчних кислот, що призводить до внутрішньоклітинного накопичення цитотоксичних солей жовчних кислот. Тому таку комбінацію застосовувати не слід (див. розділ «Протипоказання»).

Глібенкламід може призводити до підвищення концентрації циклоспорину в плазмі і таким чином, вірогідно, до посилення його токсичності. Тому в разі одночасного застосування обох речовин рекомендується вживати заходів з контролю та корекції дози циклоспорину.

Колесевелам зв'язує глібенкламід і таким чином знижує його всмоктування зі шлунково-кишкового тракту. Глібенкламід слід приймати щонайменше за 4 години до застосування колесевеламу, оскільки за таких умов взаємодія не спостерігалася.

*Інші види взаємодій.* Гостре або хронічне вживання алкоголю може непередбачуваним чином посилювати або послаблювати гіпоглікемічну дію глібенкламїду.

### **Особливості застосування.**

Хворий має бути поінформований про те, що при появі інших розладів під час терапії глібенкламідом він повинен негайно проконсультуватися з лікуючим лікарем, а при зміні лікаря – звернути увагу лікуючого лікаря на наявний цукровий діабет (наприклад, при госпіталізації, після нещасного випадку, у разі захворювання під час відпустки).

#### *Гіпоглікемія*

Слід звернути увагу пацієнта на ризик гіпоглікемії при терапії лікарськими засобами, що знижують рівень глюкози в крові.

Тривале голодування, недостатнє вживання вуглеводів, незвичне фізичне навантаження, діарея або блювання є обставинами, що відображають високий ризик зниження рівня глюкози в крові (див. розділ «Побічні реакції»).

У хворих із вираженими ознаками церебрального склерозу та пацієнтів, які не дотримуються рекомендацій лікаря, ризик гіпоглікемії загалом вищий.

Лікарські засоби, що діють на центральну нервову систему, і блокатори β-адренорецепторів, а також автономні нейропатії можуть маскувати симптоми-передвісники

гіпоглікемії.

Незважаючи на початкові успіхи лікування гіпоглікемії, можливий її рецидив. Тому пацієнтам слід перебувати під наглядом лікаря. Тяжка гіпоглікемія або тривалі епізоди, які можна лише на короткий час контролювати за допомогою звичайних кількостей цукру, потребують негайного лікування (див. розділ «Передозування»).

### *Гіперглікемія*

У разі недотримання схеми лікування, при недостатній гіпоглікемічній дії лікарського засобу або в особливо стресових ситуаціях рівень глюкози в крові може підвищуватися.

Симптомами гіперглікемії можуть бути сильне відчуття спраги, сухість у роті, часте сечовипускання, свербіж та/або сухість шкіри, грибкові захворювання або інфекційні захворювання шкіри, а також зниження працездатності.

У надзвичайних стресових ситуаціях (наприклад, у разі травм, операцій, інфекційних захворювань, що супроводжуються підвищенням температури тіла) можливе погіршення обміну речовин, наслідком чого може бути гіперглікемія, що може означати потребу у тимчасовому лікуванні інсуліном.

### *Проносні засоби*

Хронічне зловживання проносними засобами може призводити до погіршення обміну речовин.

### *Алкоголь*

Гостре або хронічне зловживання алкоголю може непередбачуваним чином посилювати або послаблювати гіпоглікемічну дію лікарського засобу.

### *Порушення функції печінки і нирок та ендокринні розлади*

Хворим із порушенням функції печінки або нирок чи зниженою функцією щитовидної залози, гіпофіза або кори надниркових залоз слід з особливою обережністю застосовувати препарат.

### *Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (дефіцит Г6ФД)*

У пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (дефіцитом Г6ФД) лікування препаратами сульфонілсечовини може спричинити гемолітичну анемію. Оскільки глібенкламід належить до хімічного класу препаратів сульфонілсечовини, пацієнтам із дефіцитом Г6ФД слід застосовувати його лише з обережністю та розглядати можливість переведення на препарати, альтернативні похідним сульфонілсечовини.

### *Пацієнти літнього віку*

Вік 65 років і більше ідентифіковано як фактор ризику гіпоглікемії у пацієнтів, які отримують лікування препаратами сульфонілсечовини. У пацієнтів літнього віку може бути складно розпізнати гіпоглікемію. Початкова і підтримуюча дози глібенкламіді повинні бути ретельно скориговані з метою зниження ризику гіпоглікемії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Для пацієнтів цієї вікової групи насамперед слід надати перевагу препаратам сульфонілсечовини з коротшим часом дії.

Лікарський засіб містить лактозу.

При встановленій непереносимості деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Хворим із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази або синдромом глюконо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати даний лікарський засіб.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### *Вагітність*

Лікарський засіб протипоказаний у період вагітності. Оскільки пероральні антидіабетичні препарати не регулюють рівень глюкози в крові так само надійно, як інсулін, вони зовсім не підходять для лікування цукрового діабету у період вагітності.

Контроль цукрового діабету інсуліном є терапією вибору у період вагітності. Якщо це можливо, застосування пероральних протидіабетичних препаратів слід відмінити і замінити інсуліном ще до настання запланованої вагітності.

#### *Період годування груддю*

Оскільки невідомо, чи проникає лікарський засіб у грудне молоко, він протипоказаний у період годування груддю.

Пацієток, які годують груддю, слід лікувати інсуліном з метою контролю цукрового діабету або їм слід припинити годувати груддю.

#### *Фертильність*

Даних про вплив глібенкламіду на фертильність у людини немає.

## **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.**

Під час випадків гіпо- або гіперглікемії уважність і швидкість реакцій можуть бути порушені, особливо на початку або після зміни лікування чи у разі нерегулярного прийому глібенкламіду. Тому пацієнтам слід рекомендувати вживати запобіжних заходів для уникнення гіпоглікемії під час керування транспортними засобами та роботи з механізмами. Це особливо важливо для пацієнтів із частими епізодами гіпоглікемії або зниженою чи відсутньою здатністю сприймати симптоми-передвісники гіпоглікемії. У таких випадках слід переглянути доцільність керування автомобілем.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

Препарат слід призначати лише за вказівкою лікаря та обов'язково з корекцією дієти. Дозування залежить від результатів дослідження стану обміну речовин (рівень цукру в крові та сечі).

*Перше та наступні призначення.* Терапію розпочинати, при можливості, з якомога менших доз, перш за все це стосується хворих із підвищеною схильністю до гіпоглікемії та масою тіла менше 50 кг. Перше призначення становить від ½ до 1 таблетки препарату (що відповідає 2,5-5 мг глібенкламід) на добу. При недостатній корекції обміну речовин дозу можна поступово підвищувати з інтервалом від кількох діб до 1 тижня, доки не буде досягнута терапевтична доза, що становить 3 таблетки препарату (що відповідає 15 мг глібенкламід) на добу.

*Переведення хворого із застосування інших протидіабетичних препаратів.* Переведення на препарат Глібенкламід слід виконувати дуже ретельно і розпочинати від ½ до 1 таблетки препарату (що відповідає 2,5-5 мг глібенкламід) на добу.

*Підбір дози.* Хворим літнього віку, ослабленим або хворим із недостатнім харчуванням, а також із порушеннями функції нирок або печінки початкову та підтримуючу дозу необхідно знизити через можливість розвитку гіпоглікемії. При зниженні маси тіла хворого або зміні способу життя треба вирішити питання про коригування дози.

*Комбінація з іншими протидіабетичними засобами.* В окремих випадках хворим із непереносимістю метформіну може бути показане додаткове застосування препаратів групи глітазону (розіглітазон, піоглітазон). Глібенкламід також можна комбінувати з пероральними протидіабетичними препаратами, що не стимулюють викид β-клітинами ендogenous інсуліну (гуармель або акарбоза). При появі вторинної неефективності терапії глібенкламідом (зниження продукції інсуліну в результаті виснаження β-клітин) можна спробувати комбіноване лікування з інсуліном. Однак при повному припиненні секреції власного інсуліну організмом показана монотерапія інсуліном.

*Спосіб застосування та тривалість лікування.* Таблетки слід приймати перед їдою, не розжовуючи, та запивати достатньою кількістю рідини (краще склянкою води). При добовій дозі, що становить більше 2 таблеток препарату, рекомендується усю кількість розподілити на один ранковий та один вечірній прийом у співвідношенні 2:1. Дуже важливо застосовувати препарат кожного разу в один і той же час. Якщо хворий пропустив один прийом, ніколи не можна це доповнювати прийомом вищої дози. Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Протягом лікування потрібно проводити регулярний контроль рівня глюкози в крові та сечі, а також стану обміну речовин.

*Діти.*

Препарат не застосовувати в педіатричній практиці.

### ***Передозування.***

*Гостре виражене передозування глібенкламідом, наприклад застосування незначно підвищених доз протягом тривалого часу, може призвести до тяжкої пролонгованої гіпоглікемії, що становить загрозу життю. При передозуванні необхідне ретельне спостереження доти, доки не буде встановлено, що пацієнту більше не загрожує небезпека. Необхідно враховувати, що гіпоглікемія та її клінічні прояви після тимчасового одужання пацієнта можуть виникнути знову. Значне передозування і тяжкі реакції, такі, наприклад, як втрата свідомості та інші серйозні неврологічні порушення, слід розглядати як невідкладні стани, що потребують негайного лікування та госпіталізації.*

## *Симптоми передозування*

*При умисному передозуванні є небезпека затяжної гіпоглікемії, що має схильність до рецидивів після декількох днів успішного початкового лікування. У пацієнтів із помутнінням свідомості може швидко розвинутися гіпоглікемічна кома, що проявляється втратою свідомості, тахікардією, вологою шкірою, гіпертермією, руховим збудженням, гіперрефлексією, парезами із позитивним рефлексом Бабінського.*

*Терапевтичні заходи при передозуванні*

*Див. розділ «Побічні реакції» щодо терапії легкої гіпоглікемії.*

*При випадкових інтоксикаціях і при наявності контакту з більш вразливими пацієнтами, у яких відсутня схильність до судом, додатково до внутрішньовенного введення глюкози слід спочатку викликати блювання або провести промивання шлунка.*

*Пацієнтам, які знаходяться у непритомному стані, слід негайно розпочати внутрішньовенне введення глюкози (40-80 мл 40 % розчину глюкози у вигляді ін'єкції з подальшою інфузією 5-10 % розчину глюкози).*

*Після цього можна додатково ввести 1 мг глюкагону внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Якщо після цього хворий не приходить до свідомості, такий захід можна повторити, а надалі може бути потрібне проведення інтенсивної терапії.*

*Особливо для дітей, які ненавмисно прийняли глібенкламід, розчин глюкози необхідно дозувати обережно з метою уникнення небезпечної гіперглікемії, надалі необхідний ретельний контроль рівня глюкози в крові.*

*Пацієнтам, які прийняли глібенкламід у кількостях, що становлять загрозу для життя, необхідне проведення детоксикації шляхом промивання шлунка і призначення активованого вугілля за умови, що лікарський засіб застосовувався не так давно.*

*При затяжній гіпоглікемії вимагається спостереження за хворим протягом кількох днів з регулярним контролем рівня глюкози в крові та проведення інфузійної терапії у разі необхідності.*

## **Побічні реакції.**

Побічні реакції класифікувалися за частотою:

дуже часто ( $\geq 1/10$ );

часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/100$ );

нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ );

рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ );

дуже рідко ( $< 1/10000$ );

частота невідома (частоту неможливо оцінити на підставі доступних даних).

## *Гіпоглікемія*



Гіпоглікемія – найпоширеніша побічна реакція при терапії глібенкламідом.

Вона може набувати затяжного характеру на тлі прийому глібенкламїду та призводити до тяжкої гіпоглікемії з комою, що загрожує життю хворого. У разі дуже замаскованого перебігу гіпоглікемії, при автономній нейропатії або супутній терапії симпатолітичними засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») типові симптоми-передвісники гіпоглікемії можуть бути ослаблені або відсутні. Клінічна картина тяжкого нападу гіпоглікемії може нагадувати інсульт.

Можливі причини гіпоглікемії описані в розділі «Особливості застосування».

Гіпоглікемію визначають як падіння рівня глюкози в крові нижче приблизно 50 мг/дл. Для пацієнта або тих, хто знаходиться поряд з ним, сигналом, що свідчить про надмірно виражене падіння рівня глюкози в крові, можуть бути такі симптоми-передвісники: раптове потовиділення, посилене серцебиття, тремтіння, відчуття голоду, занепокоєння, відчуття повзання мурашок у ротовій порожнині, блідість шкіри, головний біль, сонливість, розлади сну, тривожність, невпевненість рухів, оборотні неврологічні симптоми (наприклад, порушення мовлення та зору, ознаки паралічу або порушення чутливості).

У разі прогресування гіпоглікемії хворий може втратити самоконтроль і свідомість. У таких пацієнтів зазвичай волога холодна шкіра і вони схильні до судом.

Хворий на цукровий діабет може контролювати легку гіпоглікемію шляхом вживання цукру або їжі чи напоїв, що містять велику кількість цукру. Тому їм завжди слід носити з собою 20 грамів глюкози.

Якщо неможливо одразу усунути гіпоглікемію, необхідно негайно викликати лікаря.

#### *Інші побічні реакції*

##### *З боку системи крові та лімфатичної системи*

Рідко: тромбоцитопенія.

Дуже рідко: лейкоцитопенія, еритроцитопенія, гранулоцитопенія аж до розвитку агранулоцитозу, панцитопенія, гемолітична анемія.

Зазначені зміни картини крові зазвичай мають оборотний характер після відміни препарату, але також дуже рідко можуть становити загрозу для життя.

##### *З боку імунної системи*

Дуже рідко: можлива перехресна алергія з сульфонамідами, похідними сульфонамідів та пробенецидом.

##### *З боку обміну речовин і харчування*

Часто: збільшення маси тіла.

Дуже рідко: гіпонатріємія, дисульфірамоподібна реакція.

##### *З боку органів зору*

Дуже рідко: у зв'язку зі зміною концентрації глюкози в крові можливі мінущі порушення зору

та акомодатції, особливо на початку лікування.

### *З боку шлунково-кишкового тракту*

Нечасто: нудота, відчуття переповнення/здуття у шлунку, блювання, біль у животі, діарея, відрижка, металевий присмак у роті.

Ці скарги часто мають минулий характер і загалом не вимагають відміни препарату.

### *З боку печінки та жовчного міхура*

Дуже рідко: минуле підвищення АсАТ, АлАТ, лужної фосфатази, медикаментозний гепатит, внутрішньопечінковий холестаза, можливо, спричинений алергічною реакцією гіперергічного типу тканини печінки.

Такі порушення функції печінки мають оборотний характер після відміни лікарського засобу, але можуть також призвести до печінкової недостатності, що загрожує життю.

### *З боку шкіри та підшкірної клітковини*

Нечасто: свербіж, кропив'янка, вузлувата еритема, кореподібна або макулопапульозна екзантема, підвищена фоточутливість, пурпура.

Ці скарги є реакціями підвищеної чутливості, що мають оборотний характер, але дуже рідко вони можуть перейти у загрозливі для життя стани, що супроводжуються задишкою та зниженням артеріального тиску аж до розвитку шоку.

Дуже рідко: алергічний васкуліт, що становить загрозу життю, генералізовані реакції гіперчутливості, включаючи шкірні висипання, артралгію, гарячку, протеїнурію та жовтяницю.

Про появу шкірних реакцій слід одразу повідомити лікарю.

### *З боку нирок і сечовидільної системи*

Дуже рідко: помірна діуретична дія, оборотна протеїнурія.

### *Повідомлення про підозрювані побічні реакції*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу відіграють важливу роль. Це дає змогу продовжувати спостереження за співвідношенням користі та ризику застосування лікарського засобу. Працівників галузі охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему оповіщення.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25° С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 30 таблеток у контейнері. По 1 контейнеру в пачці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПрАТ «Технолог».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

20300, Україна, 20300, Черкаська обл., місто Умань, вулиця Стара прорізна, будинок 8.

## **ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного средства**

**ГЛИБЕНКЛАМИД**

**(GLIBENCLAMIDE)**

### ***Состав:***

*действующее вещество:* глибенкламид;

1 таблетка содержит глибенкламида 5 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, крахмал картофельный, натрия кроскармеллоза, повидон, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, индигокармин (Е 132).

**Лекарственная форма.** Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* однослойные таблетки круглой формы, с плоскими верхней и нижней поверхностями, со скошенными краями и штрихом, от светло-голубого до голубого цвета. На поверхности таблеток допускаются вкрапления. На разломе под лупой видно относительно однородную структуру.

**Фармакотерапевтическая группа.** Пищеварительная система и метаболизм.

Лекарственные средства, применяемые при диабете. Гипогликемизирующие препараты, за исключением инсулинов. Сульфонилмочевина. Глибенкламид. Код АТХ А10В В01.

**Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Механизм действия

Глибенкламид оказывает гипогликемическое действие, обусловленное повышением секреции инсулина  $\beta$ -клетками островков поджелудочной железы как у лиц с нормальным обменом веществ, так и у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом (тип 2, ИНСД). Это действие зависит от концентрации глюкозы в среде, окружающей  $\beta$ -клетки островков.

При очень высокой концентрации глюкозы в крови, при которой стимуляция секреции глюкозой максимальная, дополнительного высвобождения инсулина в больших количествах в связи с приемом глибенкламида не ожидается. Клиническая значимость такого наблюдения, проведенного с участием здоровых добровольцев, для пациентов с сахарным диабетом, принимающих глибенкламид, не выяснена.

Описано подавление высвобождения глюкагона  $\alpha$ -клетками поджелудочной железы, а также экстрапанкреатические эффекты (репликация рецепторов инсулина, повышение чувствительности к инсулину в периферических тканях), однако их клиническая значимость не выяснена.

*Фармакокинетика.*

Всасывание

Глибенкламид быстро и почти полностью всасывается после перорального применения. Одновременный прием пищи существенно не влияет на всасывание глибенкламида.

Распределение

Связывание глибенкламида с альбумином плазмы составляет более 98 %.

Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 2,5 часа и составляет 100 нг/мл. Через 8-10 часов концентрация в сыворотке крови снижается в зависимости от введенной дозы, на 10-20 нг/мл. Период полувыведения из сыворотки крови после

внутривенного введения составляет около 2 часов, а после перорального применения – 7 часов. Однако некоторые исследования указывают на то, что у больных сахарным диабетом он может удлиняться до 8-10 часов.

### Метаболизм

Глибенкламид полностью метаболизируется в печени. Главным метаболитом является 4-транс-гидроксиглибенкламид; второстепенным метаболитом является 3-цис-гидроксиглибенкламид. Метаболиты не берут существенного участия в гипогликемическом действии глибенкламида.

### Выведение

Выведение метаболитов происходит примерно в одинаковых количествах с мочой и желчью и завершается через 45-72 часа,

У больных с нарушениями функции печени выведение действующего вещества из плазмы замедлено. У больных с почечной недостаточностью в зависимости от степени нарушения функции почек компенсаторно увеличивается выведение метаболитов с желчью. При умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина  $\geq 30$  мл/мин) суммарная элиминация остается без изменений, при тяжелой почечной недостаточности возможна кумуляция.

### *Доклинические данные по безопасности*

Нет никаких данных, полученных с исследований хронической токсичности, которые давали бы возможность предположить, что у человека могут возникать неизвестные до сих пор побочные реакции.

Кроме того, в исследованиях *in vitro* никаких свидетельств мутагенного потенциала обнаружено не было.

Регулярные долгосрочные исследования канцерогенности не проводились.

В исследованиях на крысах, мышах и кроликах никаких указаний на наличие тератогенного эффекта нет.

### **Клинические характеристики.**

#### ***Показания.***

Инсулиннезависимый сахарный диабет 2 типа (диабет взрослых), если соответствующей диетой и физической активностью обмен веществ не компенсируется и если нет необходимости в проведении инсулинтерапии.

#### ***Противопоказания.***

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из

вспомогательных веществ препарата;

- повышенная чувствительность к другим препаратам сульфонилмочевины, сульфонидамам, сульфонамидным диуретикам и пробенециду, так как возможны перекрестные реакции;
- в нижеуказанных случаях заболевание сахарным диабетом, когда существует потребность в инсулине: инсулинзависимый сахарный диабет 1 типа; полная вторичная неэффективность терапии глибенкламидом при сахарном диабете 2 типа; метаболический ацидоз, диабетическая прекома или кома; состояние после резекции поджелудочной железы; тяжелые нарушения функции печени; тяжелые нарушения функции почек;
- период беременности и кормления грудью (также см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»);
- пациенты, которые лечатся бозентаном, не должны принимать глибенкламид.

### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

Одновременное применение других лекарственных средств может усиливать или ослаблять действие глибенкламида. Поэтому другие лекарственные средства можно принимать только с разрешения лечащего врача. Глибенкламид метаболизируется преимущественно с помощью CYP 2C9 и в меньшей степени с помощью CYP 3A4. Это следует учитывать при одновременном приеме глибенкламида с индукторами или ингибиторами CYP 2C9.

*Гипогликемические реакции как проявление усиления действия лекарственного средства возможны при одновременном применении с:* пероральными противодиабетическими препаратами и инсулином, ингибиторами АПФ, анаболическими стероидами и мужскими половыми гормонами, антидепрессантами (такими, например, как флуоксетин и ингибиторы MAO), производными хинолона, хлорамфениколом, кларитромицином, клофибратом и его аналогами, производными кумарина, дизопирамидом, фенфлурамином, миконазолом, флуконазолом, парааминосалициловой кислотой, пентоксифилином (при применении парентерально в высокой дозе), пергекселином, производными пиразолона, пробенецидом, салицилатами, сульфинпиразеном, сульфаниламидами, симпатолитиками (такими, например, как блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов), тетрациклинами, тритоквалином, цитостатиками типа циклофосфамида.

Восприятие симптомов-предвестников низкого уровня глюкозы в крови может быть нарушено на фоне приема блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов, клонидина, гуанетидина и резерпина.

*Гипергликемические реакции как проявление ослабления действия лекарственного средства возможны при одновременном применении с:* ацетазоламидом, блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов, барбитуратами, диазоксидом, диуретиками, глюкагоном, изониазидом, кортикостероидами, слабительными средствами (при хроническом злоупотреблении см. раздел «Особенности применения»), никотинатами производными фенотиазина, фенитоином, рифампицином, тиреоидными гормонами, женскими половыми гормонами (прогестерон, эстрогены), симпатомиметиками.

Антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов, клонидин и резерпин могут вызвать как ослабление, так и усиление гипогликемического действия в крови.

В отдельных случаях центамидин может приводить к тяжелой гипогликемии или гипергликемии. Действие производных кумарина может усиливаться или ослабляться.

У пациентов, принимающих глибенкламид одновременно с бозентаном, наблюдали увеличение количества случаев повышения уровня печеночных ферментов. Как глибенкламид, так и бозентан подавляют белок-переносчик солей желчных кислот, что приводит к внутриклеточному накоплению цитотоксических солей желчных кислот. Поэтому такую комбинацию применять не следует (см. раздел «Противопоказания»).

Глибенкламид может приводить к повышению концентрации циклоспорина в плазме и таким образом, вероятно, к усилению его токсичности. Поэтому в случае одновременного применения обоих веществ рекомендуется принимать меры по контролю и коррекции дозы циклоспорина.

Колесевелам связывает глибенкламид и таким образом снижает его всасывание из желудочно-кишечного тракта. Глибенкламид следует принимать не менее чем за 4 часа до применения колесевелама, поскольку при таких условиях взаимодействие не наблюдалось.

*Другие виды взаимодействий.* Острое или хроническое употребление алкоголя может непредсказуемым образом усиливать или ослаблять гипогликемическое действие глибенкламида.

### ***Особенности применения.***

Больной должен быть проинформирован о том, что при появлении других расстройств во время терапии глибенкламидом он должен немедленно проконсультироваться с лечащим врачом, а при изменении врача – обратить внимание лечащего врача на имеющийся сахарный диабет (например, при госпитализации, после несчастного случая, в случае заболевания в отпуске).

#### *Гипогликемия*

Следует обратить внимание пациента на риск гипогликемии при терапии лекарственными средствами, снижающими уровень глюкозы в крови.

Длительное голодание, недостаточное употребление углеводов, непривычная физическая нагрузка, диарея или рвота являются обстоятельствами, отражающими высокий риск снижения уровня глюкозы в крови (см. раздел «Побочные реакции»).

У больных с выраженными признаками церебрального склероза и пациентов, которые не соблюдают рекомендаций врача, риск гипогликемии в целом выше.

Лекарственные средства, действующие на центральную нервную систему, и блокаторы β-адренорецепторов, а также автономные нейропатии могут маскировать симптомы-предвестники гипогликемии.

Несмотря на первоначальные успехи лечения гипогликемии, возможен ее рецидив. Поэтому

пациентам следует находиться под наблюдением врача. Тяжелая гипогликемия или длительные эпизоды, которые можно только на короткое время контролировать с помощью обычных количеств сахара, требуют немедленного лечения (см. раздел «Передозировка»).

### *Гипергликемия*

В случае несоблюдения схемы лечения, при недостаточном гипогликемическом действии лекарственного средства или в особо стрессовых ситуациях уровень глюкозы в крови может повышаться.

Симптомами гипергликемии могут быть сильное чувство жажды, сухость во рту, частое мочеиспускание, зуд и/или сухость кожи, грибковые заболевания или инфекционные заболевания кожи, а также снижение работоспособности.

В чрезвычайных стрессовых ситуациях (например, в случае травм, операций, инфекционных заболеваний, сопровождающихся повышением температуры тела) возможно ухудшение обмена веществ, следствием чего может быть гипергликемия, что может означать потребность во временном лечении инсулином.

### *Слабительные средства*

Хроническое злоупотребление слабительными средствами может приводить к ухудшению обмена веществ.

### *Алкоголь*

Острое или хроническое злоупотребление алкоголем может непредсказуемым образом усиливать или ослаблять гипогликемическое действие лекарственного средства.

### *Нарушения функции печени и почек и эндокринные расстройства*

Больным с нарушениями функции печени или почек или пониженной функцией щитовидной железы, гипофиза или коры надпочечников следует с особой осторожностью применять препарат.

### *Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (дефицит Г6ФД)*

У пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (дефицитом Г6ФД) лечение препаратами сульфонилмочевины может привести к гемолитической анемии. Поскольку глибенкламид относится к химическому классу препаратов сульфонилмочевины, пациентам с дефицитом Г6ФД следует применять его только с осторожностью и рассматривать возможность перевода на препараты, альтернативные производным сульфонилмочевины,

### *Пациенты пожилого возраста*

Возраст 65 лет и старше идентифицировано как фактор риска гипогликемии у пациентов, получающих лечение препаратами сульфонилмочевины. У пациентов пожилого возраста может быть сложно распознать гипогликемию. Начальная и поддерживающая дозы глибенкламида должны быть тщательно скорректированы с целью снижения риска гипогликемии (см. раздел «Способ применения и дозы»). Для пациентов этой возрастной группы в первую очередь следует отдать предпочтение препаратам сульфонилмочевины с более коротким временем действия.



Лекарственное средство содержит лактозу.

При установлении непереносимости некоторых сахаров, следует проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать это лекарственное средство.

Больным с редкой наследственной непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять данное лекарственное средство.

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

*Беременность*

Лекарственный препарат противопоказан в период беременности. Поскольку пероральные противодиабетические препараты не регулируют уровень глюкозы в крови так же надежно, как инсулин, они совсем не подходят для лечения сахарного диабета в период беременности.

Контроль сахарного диабета инсулином является терапией выбора в период беременности. Если это возможно, применение пероральных противодиабетических препаратов следует отменить и заменить инсулином еще до наступления планируемой беременности.

*Период кормления грудью*

Поскольку неизвестно, проникает ли лекарственное средство в грудное молоко, оно противопоказано в период кормления грудью.

Пациенток, которые кормят грудью, следует лечить инсулином с целью контроля сахарного диабета или им следует прекратить кормить грудью.

*Фертильность*

Данных о влиянии глибенкламида на фертильность у человека нет.

*Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

Во время случаев гипо- или гипергликемии внимательность и скорость реакции могут быть нарушены, особенно в начале или после изменения лечения или в случае нерегулярного приема глибенкламида. Поэтому пациентам следует рекомендовать принять меры предосторожности во избежание гипогликемии во время управления транспортными средствами и работы с механизмами. Это особенно важно для пациентов с частыми эпизодами гипогликемии или пониженной или отсутствующей способностью воспринимать симптомы-предвестники гипогликемии. В таких случаях следует пересмотреть целесообразность управления автомобилем.

**Способ применения и дозы.**

Препарат следует назначать лишь за указанием врача и обязательно с коррекцией диеты. Доза зависит от результатов исследования состояния обмена веществ (уровень сахара в крови и моче).

*Первое и последующие назначения.* Терапию начинать, по возможности, с минимальных доз, прежде всего это касается пациентов с повышенной склонностью к гипогликемии и массой тела меньше 50 кг. Первое назначение составляет от  $\frac{1}{2}$  до 1 таблетки препарата (что соответствует 2,5-5 мг глибенкламида) в сутки. При недостаточной коррекции обмена веществ дозу можно постепенно повышать с интервалом от нескольких дней до 1 недели, пока не будет достигнута терапевтическая доза, что составляет 3 таблетки препарата (что соответствует 15 мг глибенкламида) в сутки.

*Перевод пациента с применения других противодиабетических препаратов.* Перевод на препарат Глибенкламид следует осуществлять очень осторожно и начинать с  $\frac{1}{2}$  до 1 таблетки препарата (что соответствует 2,5-5 мг глибенкламида) в сутки.

*Подбор дозы.* Пациентам пожилого возраста, ослабленным или больным с недостаточным питанием, а также с нарушениями функции почек или печени начальную или поддерживающую дозу необходимо снизить из-за возможности развития гипогликемии. При уменьшении массы тела больного или при изменении образа жизни необходимо решить вопрос о коррекции дозы.

*Комбинация с другими противодиабетическими средствами.* В отдельных случаях больным с непереносимостью метформина может быть показано дополнительное применение препаратов группы глитазона (розиглитазон, пиоглитазон). Глибенкламид также можно комбинировать с пероральными противодиабетическими препаратами, которые не стимулируют выброс  $\beta$ -клетками эндогенного инсулина (гуармель или акарбоза). При появлении вторичной неэффективности терапии глибенкламидом (снижение продукции инсулина в результате истощения  $\beta$ -клеток) можно попробовать комбинированное лечение с инсулином. Однако при полном прекращении секреции собственного инсулина организмом показана монотерапия инсулином.

*Способ применения и длительность лечения.* Таблетки необходимо принимать перед едой, не разжевывая и запивать достаточным количеством жидкости (лучше стаканом воды). При суточной дозе, что составляет более 2 таблеток препарата, рекомендуется все количество разделить на один утренний и один вечерний прием в соотношении 2:1. Очень важно принимать препарат каждый раз в одно и то же время. Если больной пропустил один прием, никогда нельзя его дополнять приемом более высокой дозы. Длительность лечения зависит от течения болезни. На протяжении лечения необходимо проводить регулярный контроль уровня глюкозы в крови и моче, а также состояние обмена веществ.

*Дети.*

Препарат не применять в педиатрической практике.

## ***Передозировка.***

Остро выраженная передозировка глибенкламидом, например применение незначительно повышенных доз в течение длительного времени, может привести к тяжелой пролонгированной гипогликемии, что представляет угрозу жизни. При установлении передозировки необходимо тщательное наблюдение до тех пор, пока не будет установлено, что пациенту больше не угрожает опасность. Необходимо учитывать, что гипогликемия и ее клинические проявления после временного выздоровления пациента могут возникнуть снова. Значительная передозировка и тяжелые реакции, такие, например, как потеря сознания и другие серьезные неврологические нарушения, следует рассматривать как неотложные состояния, требующие немедленного лечения и госпитализации.

### *Симптомы передозировки*

При умышленной передозировке есть опасность затяжной гипогликемии, которая имеет склонность к рецидивам после нескольких дней успешного начального лечения. У пациентов с помутнением сознания может быстро развиваться гипогликемическая кома, которая проявляется потерей сознания, тахикардией, влажной кожей, гипертермией, двигательным возбуждением, гиперрефлексией, парезами с положительным рефлексом Бабинского.

### *Терапевтические мероприятия при передозировке*

См. раздел «Побочные реакции» относительно терапии легкой гипогликемии.

При случайных интоксикациях и при наличии контакта с более уязвимыми пациентами, у которых отсутствует склонность к судорогам, дополнительно к внутривенному введению глюкозы следует сначала вызвать рвоту или провести промывание желудка.

Пациентам, находящимся в бессознательном состоянии, следует немедленно начать внутривенное введение глюкозы (40-80 мл 40 % раствора глюкозы в виде инъекции с последующей инфузией 5-10 % раствора глюкозы).

После этого можно дополнительно ввести 1 мг глюкагона внутримышечно или внутривенно. Если после этого больной не приходит в сознание, такое мероприятие можно повторить, а в дальнейшем может потребоваться проведение интенсивной терапии.

Особенно для детей, которые нечаянно приняли глибенкламид, раствор глюкозы необходимо дозировать осторожно во избежание опасной гипергликемии, в дальнейшем необходим тщательный контроль уровня глюкозы в крови.

Пациентам, принявшим глибенкламид в количествах, представляющих угрозу для жизни, необходимо проведение детоксикации путем промывания желудка и прием активированного угля при условии, что лекарственное средство применялось не так давно.

При затяжной гипогликемии требуется наблюдение за больным в течение нескольких дней с регулярным контролем уровня глюкозы в крови и проведение инфузионной терапии в случае необходимости.

### ***Побочные реакции.***

Побочные реакции классифицировались по частоте:

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 ( $<1/10000$ );

частота неизвестна (частоту невозможно оценить на основании доступных данных).

### *Гипогликемия*

Гипогликемия – самая распространенная побочная реакция при терапии глибенкламидом.

Она может принимать затяжной характер на фоне приема глибенкламида и приводить к тяжелой гипогликемии с комой, которая угрожает жизни больного. В случае очень замаскированного течения гипогликемии, при автономной нейропатии или сопутствующей терапии симпатолитическими средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») типичные симптомы-предвестники гипогликемии могут быть ослаблены или отсутствуют. Клиническая картина тяжелого приступа гипогликемии может напоминать инсульт.

Возможные причины гипогликемии описаны в разделе «Особенности применения».

Гипогликемию определяют как падение уровня глюкозы в крови ниже примерно 50 мг/дл. Для пациента или тех, кто находится рядом с ним, сигналом, свидетельствующим о чрезмерно выраженном падении уровня глюкозы в крови, могут быть такие симптомы-предвестники: внезапное потоотделение, усиленное сердцебиение, дрожь, чувство голода, беспокойство, ощущение ползания мурашек в ротовой полости, бледность кожи, головная боль, сонливость, нарушения сна, тревожность, неуверенность движений, обратимые неврологические симптомы (например, нарушение речи и зрения, признаки паралича или нарушения чувствительности).

В случае прогрессирования гипогликемии больной может потерять самоконтроль и сознание. У таких пациентов обычно влажная холодная кожа и они склонны к судорогам.

Больной сахарным диабетом может контролировать легкую гипогликемию путем употребления сахара или пищи или напитков, содержащих большое количество сахара. Поэтому им всегда следует носить с собой 20 граммов глюкозы.

Если невозможно сразу устранить гипогликемию, необходимо немедленно вызвать врача.

## *Другие побочные реакции*

### *Со стороны системы крови и лимфатической системы*

Редко: тромбоцитопения.

Очень редко: лейкопения, эритроцитопения, гранулоцитопения вплоть до развития агранулоцитоза, панцитопения, гемолитическая анемия.

Указанные изменения картины крови обычно носят обратимый характер после отмены препарата, но также очень редко могут представлять угрозу для жизни.

### *Со стороны иммунной системы*

Очень редко: возможна перекрестная аллергия с сульфаниламидами, производными сульфонамидов и пробенецидом.

### *Со стороны обмена веществ и питания*

Часто: увеличение массы тела.

Очень редко: гипонатриемия, дисульфирамоподобная реакция.

### *Со стороны органов зрения*

Очень редко: в связи с изменением концентрации глюкозы в крови возможны преходящие нарушения зрения и аккомодации, особенно в начале лечения.

### *Со стороны желудочно-кишечного тракта*

Нечасто: тошнота, ощущение переполнения/вздутия в желудке, рвота, боль в животе, диарея, отрыжка, металлический привкус во рту.

Эти жалобы часто имеют преходящий характер и в целом не требуют отмены препарата.

### *Со стороны печени и желчного пузыря*

Очень редко: преходящее повышение АсАТ, АлАТ, щелочной фосфатазы, медикаментозный гепатит, внутрипеченочный холестааз, возможно, вызванный аллергической реакцией гиперергического типа ткани печени.

Такие нарушения функции печени носят обратимый характер после отмены лекарственного средства, но могут также привести к печеночной недостаточности, угрожающей жизни.

### *Со стороны кожи и подкожной клетчатки*

Нечасто: зуд, крапивница, узелковая эритема, кореподобная или макулопапулезная экзантема, повышенная светочувствительность, пурпура.

Эти жалобы являются реакциями повышенной чувствительности, которые носят обратимый характер, но очень редко они могут перейти в угрожающие жизни состояния, сопровождающиеся одышкой и снижением артериального давления вплоть до развития шока.

Очень редко: аллергический васкулит, представляющий угрозу жизни, генерализованные

реакции гиперчувствительности, включая кожную сыпь, артралгию, лихорадку, протеинурию и желтуху.

О появлении кожных реакций следует сразу сообщить врачу.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы*

Очень редко: умеренное диуретическое действие, обратная протеинурия.

*Сообщения о подозреваемых побочных реакциях*

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства играют важную роль. Это позволяет продолжать наблюдения за соотношением пользы и риска применения лекарственного средства. Работников здравоохранения просят сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему оповещения.

**Срок годности.** 3 года.

**Условия хранения.**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.**

По 30 таблеток в контейнере. По 1 контейнеру в пачке из картона.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** ЧАО «Технолог».

**Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.**

Украина, 20300, Черкасская обл., город Умань, улица Старая прорезная, дом 8.