

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГЛІБЕНКЛАМІД-ЗДОРОВ'Я

(GLIBENCLAMID-ZDOROVYE)

Склад:

діюча речовина: глібенкламід;

1 таблетка містить глібенкламід у 5 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), повідон, кальцію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармеллоза, натрію лаурилсульфат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або майже білого кольору плоскоциліндричної форми з фаскою і рискою.

Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби, що застосовуються при діабеті. Гіпоглікемічні препарати, за винятком інсулінів. Сульфонілсечовина. Глібенкламід. Код АТХ А10В В01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Глібенкламід чинить гіпоглікемічну дію як у хворих на цукровий діабет II типу, так і у здорових людей, оскільки він підвищує секрецію інсуліну β -клітинами підшлункової залози за рахунок їх стимуляції. Ця дія залежить від концентрації глюкози у середовищі, що оточує β -клітини.

Фармакокінетика. Після перорального застосування глібенкламід швидко і майже повністю всмоктується. Одночасний прийом їжі суттєво на це не впливає. Зв'язування глібенкламід у білками плазми крові становить більше 98 %. C_{max} 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. $T_{1/2}$ після внутрішньовенного введення становить близько 2 годин, а після перорального – 7 годин. Однак деякі дослідження вказують на те, що у хворих на діабет цей час може подовжуватися до 8-10 годин. Глібенкламід повністю метаболізується у печінці до кількох метаболітів, які не беруть суттєвої участі у цукрознижувальному ефекті глібенкламід у. Метаболіти виводяться із сечею та жовчю приблизно в однакових кількостях, а їхнє повне виведення закінчується через 45-72 години. У хворих зі зниженою функцією печінки виведення глібенкламід у з плазми сповільнене. У хворих

із нирковою недостатністю, залежно від ступеня порушення функції нирок, компенсаторно збільшується виведення метаболітів із сечею. При помірній нирковій недостатності (кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв) сумарна елімінація залишається без змін, а при тяжкій недостатності нирок можлива кумуляція.

Клінічні характеристики.

Показання. Інсулінонезалежний діабет дорослих (цукровий діабет II типу), якщо інші заходи, як, наприклад, суворе дотримання дієти, зниження зайвої маси тіла, достатня фізична активність не призвели до задовільної корекції рівня глюкози у крові.

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу, інших препаратів сульфонілсечовини, сульфонамідів, сульфонамідних діуретиків та пробенециду. Випадки цукрового діабету, коли вимагається лікування інсуліном: інсулінозалежний цукровий діабет (цукровий діабет I типу), повна вторинна неефективність терапії глібенкламідом при цукровому діабеті II типу, метаболізм з ухилом у бік ацидозу, прекома або діабетична кома, стан після резекції підшлункової залози. Тяжкі порушення функції печінки. Тяжкі порушення функції нирок. Застосування разом з бозентаном.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні лікарського засобу з іншими препаратами його дія може посилюватись або послаблюватись, тому треба проконсультуватися з лікарем щодо застосування інших препаратів. Глібенкламід метаболізується переважно за допомогою CYP 2C9 та меншою мірою за допомогою CYP 3A4. Це слід враховувати при одночасному прийомі глібенкламиду 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 ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), анаболічними стероїдами та чоловічими статевими гормонами, антидепресантними засобами (такими як флуоксетин, інгібітори моноаміноксидази), 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, сульфінпіразоном, сульфонамідами, симпатоліками (такими як блокатори β -адренорецепторів), препаратами тетрациклінового ряду, тритокваліном, цитостатиками типу циклофосфаміду.

Прийом блокаторів β -адренорецепторів, клонідину, гуанетидину і резерпіну може знижувати сприйняття ранніх симптомів гіпоглікемії.

Гіперглікемічні реакції як прояв послаблення дії лікарського засобу можливі при одночасному застосуванні з: ацетазоламідом, β -адреноблокаторами, барбітуратами, діазоксидом, діуретиками, глюкагоном, ізоніазидом, кортикостероїдами, проносними засобами (при хронічному зловживанні, див. розділ «Особливості застосування»), нікотинами, похідними

фенотіазину, фенітоїном, рифампіцином, гормонами щитовидної залози, жіночими статевими гормонами (прогестерони, естрогени), симпатоміметиками. Блокатори H_2 -рецепторів, клонідин та резерпін можуть як послаблювати, так і посилювати цукрознижувальну дію препарату. В окремих випадках пентамідин може спричиняти тяжку гіпоглікемію або гіперглікемію. Дія похідних кумарину може як посилюватись, так і послаблюватись.

У пацієнтів, які отримували глібенкламід одночасно з бозентаном, спостерігалось зростання частоти 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 спричиняти підвищення концентрації циклоспорину в плазмі крові і таким чином посилювати його токсичність. Тому в разі одночасного застосування цих речовин рекомендується контролювати концентрацію циклоспорину в плазмі крові та коригувати його дозу.

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

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

Особливості застосування.

Хворий має бути поінформований про те, що при появі інших розладів під час терапії глібенкламідом необхідно негайно проконсультуватися з лікарем, а при зміні лікаря — звернути його увагу 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. Значні інтервали між прийомами їжі, недостатнє забезпечення вуглеводами, незвичне фізичне навантаження, діарея або блювання підвищують ризик розвитку гіпоглікемії (див. розділ «Побічні реакції»). Хворі із вираженими ознаками церебрального склерозу та пацієнти, які не дотримуються рекомендацій лікаря, більше схильні до розвитку гіпоглікемії. Лікарські засоби, що діють на центральну нервову систему, 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

При недотриманні плану лікування, при недостатній цукрознижувальній дії лікарського засобу або при наявності стресових ситуацій рівень цукру у крові може підвищуватися. Симптомами

гіперглікемії можуть бути відчуття сильної спраги, сухості у роті, часте сечовипускання, свербіж та/або сухість шкіри, грибкові або інфекційні захворювання шкіри та зниження працездатності. У надзвичайних стресових ситуаціях (травма, операція, інфекційне захворювання, що супроводжується підвищенням температури тіла) може погіршитись обмін речовин, що може призвести до гіперглікемії, іноді настільки значної, що може вимагати тимчасового переведення хворого на інсулін.

Проносні засоби

Постійне зловживання проносними засобами може призвести до погіршення стану обміну речовин.

Алкоголь

Гостре або хронічне зловживання алкоголю може непередбачуваним чином посилити або послабити дію препарату.

Порушення функції печінки і нирок та ендокринні розлади

При застосуванні препарату хворим із порушенням функції нирок або печінки чи зниженою функцією щитовидної залози, гіпофіза або кори надниркових залоз необхідна особлива обережність.

Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (дефіцит Г6ФД)

У хворих із дефіцитом Г6ФД лікування препаратами сульфонілсечовини, у т. ч. глібенкламідом, може спричинити гемолітичну анемію, тому слід застосовувати його лише з обережністю та розглянути можливість переведення на препарати, альтернативні похідним сульфонілсечовини.

Пацієнти літнього віку

Вік 65 років і більше є фактором ризику гіпоглікемії у пацієнтів, які отримують лікування препаратами сульфонілсечовини. У пацієнтів літнього віку може бути складно розпізнати гіпоглікемію. Початкова і підтримувальна дози глібенкламіду повинні бути ретельно скориговані з метою зниження ризику гіпоглікемії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Призначаючи лікування для пацієнтів цієї вікової групи, слід надавати перевагу препаратам сульфонілсечовини з коротшим часом дії.

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 діабету інсуліном є терапією вибору у період вагітності або годування груддю. Якщо це можливо, терапію пероральними протидіабетичними засобами 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.

Пацієнткам, які годують груддю, слід застосовувати інсулін з метою контролю цукрового діабету або їм слід припинити годувати груддю.

Фертильність

Даних про вплив глібенкламиду на фертильність у людини немає.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Гіпоглікемія може знижувати здатність до концентрації уваги та реакцію хворого. Це може становити ризик під час керування автомобілем або іншими механізмами. Хворим слід уживати заходи безпеки для уникнення гіпоглікемії під час керування автомобілем та іншими механізмами. Це особливо важливо для хворих, у яких часто бувають випадки гіпоглікемії або відсутнє сприйняття симптомів-передвісників гіпоглікемії. У таких випадках треба вирішити питання про доцільність керування автомобілем.

Спосіб застосування та дози. Лікарський засіб слід приймати лише за призначенням лікаря та обов'язково з корекцією дієти. Дозування залежить від результатів дослідження стану обміну речовин (рівень цукру у крові та сечі). Контроль рівня цукру у крові та сечі необхідний при переході з іншого гіпоглікемічного засобу.

Перше та наступні призначення. Терапію розпочинати з якомога менших доз, перш за все це стосується хворих із підвищеною схильністю до гіпоглікемії або масою тіла менше 50 кг. Спочатку призначати від ½ до 1 таблетки лікарського засобу (що відповідає 2,5–5 мг глібенкламиду) на добу. При недостатній корекції метаболічного стану дозу слід поступово підвищувати з інтервалами від кількох діб до одного тижня до необхідної добової терапевтичної дози. Максимальна доза становить 3 таблетки лікарського засобу (що відповідає 15 мг глібенкламиду) на добу.

Переведення хворого із застосування інших протидіабетичних препаратів. Лікаря слід переводити пацієнта на цей лікарський засіб дуже обережно і розпочинати з призначення від ½ таблетки (2,5 мг глібенкламиду) до 1 таблетки (5 мг глібенкламиду) препарату на добу.

Підбір дози. Для хворих літнього віку, ослаблених хворих, при недостатньому харчуванні, а також для пацієнтів із порушенням функції нирок або печінки початкову та підтримуючу дозу необхідно зменшити через можливість розвитку гіпоглікемії. При зниженні маси тіла хворого або зміні способу життя може потребуватися коригування дози.

Комбінація з іншими протидіабетичними засобами. Лікарський засіб можна застосовувати окремо (монотерапія) або у комбінації з метформіном. В окремих випадках хворим із непереносимістю метформіну може бути показане додаткове призначення препаратів групи глітазону (розиглітазон, піоглітазон). Лікарський засіб також можна комбінувати з пероральними протидіабетичними препаратами, що не стимулюють викид β-клітинами ендогенного інсуліну (гуармель або акарбоза). При появі вторинної неефективності терапії глібенкламідом (зниження продукування інсуліну у результаті виснаження β-клітин) можна спробувати комбіноване лікування з інсуліном. Однак при повному припиненні секреції

власного інсуліну організмом показана монотерапія інсуліном.

Пацієнту слід проконсультуватися з лікарем, якщо у нього створюється враження, що ефект лікарського засобу занадто сильний чи занадто слабкий.

Хворі не повинні припиняти лікування або змінювати дозу чи діабетичну дієту без консультації з лікарем. У разі необхідності змін пацієнт повинен проконсультуватися з лікарем заздалегідь.

Режим та тривалість лікування. Препарат слід приймати перед їдою, не розжовуючи, запивати достатньою кількістю рідини (краще склянкою води). Добову дозу, що становить не більше 2 таблеток препарату, слід прийняти перед сніданком. При добовій дозі, що становить більше 2 таблеток препарату, рекомендується усю кількість розподіляти на один ранковий та один вечірній прийоми у співвідношенні 2 : 1. Дуже важливо застосовувати препарат кожного разу в один і той же час. Якщо хворий помилково пропустив один прийом, не слід наступний прийом доповнювати більш високою дозою.

Тривалість лікування залежить від перебігу хвороби. Протягом лікування треба проводити регулярний контроль рівня глюкози у крові та сечі; крім того, рекомендується додатково визначати такі параметри, як рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) та/або фруктозаміну, а також інші показники (наприклад, рівень ліпідів крові).

Пацієнти літнього віку. Пацієнти віком від 65 років: початкова і підтримувальна дози глібенкламіді повинні бути ретельно скориговані з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії. Лікування слід розпочинати з найнижчої можливої дози й у разі необхідності поступово її підвищувати (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти. Глібенкламід не застосовується у педіатричній практиці.

Передозування.

Гостре виражене передозування глібенкламіді, 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 врахувати, що гіпоглікемія та її клінічні прояви після тимчасового одужання пацієнта можуть виникнути знову. Значне передозування і тяжкі реакції, такі 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, з можливими рецидивами після декількох днів успішного лікування. У пацієнтів із помутнінням свідомості може швидко розвинути 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 легкої гіпоглікемії.

У більш тяжких випадках інтоксикацій при наявності контакту з пацієнтом, за відсутності у нього схильності до судом, додатково до внутрішньовенного введення глюкози слід спочатку викликати блювання або провести промивання шлунка.

Якщо пацієнт 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.

Розчин глюкози необхідно дозувати обережно з метою уникнення небезпечної гіперглікемії, особливо для дітей, які ненавмисно прийняли глібенкламід. 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 діб з регулярним контролем рівня глюкози в крові та проведення інфузійної терапії у разі необхідності.

Побічні реакції.

Побічні реакції класифікуються за частотою:

дуже часто (≥ 10);

часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

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 глібенкламиду 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 надмірне 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 обміну речовин та 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 акомодатії, особливо на початку лікування.

З боку шлунково-кишкового тракту

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

Ці скарги мають мінущий характер і загалом не вимагають відміни лікарського засобу.

З боку печінки та жовчного міхура

Дуже рідко: мінуще підвищення рівня аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази, лужної фосфатази, медикаментозний гепатит, внутрішньопечінковий холестаз, що, можливо, спричинені алергічною реакцією гіперергічного типу клітин печінки.

Ці порушення мають оборотний характер після відміни препарату, але можуть призвести до печінкової недостатності, що загрожує життю.

З боку шкіри та підшкірної клітковини

Нечасто: свербіж, кропив'янка, вузлувата еритема (*erythema nodosum*), короподібна або макулопапульозна екзантема, пурпура, підвищена фоточутливість.

Ці реакції підвищеної чутливості мають оборотний характер, але дуже рідко 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 для життя; генералізовані реакції підвищеної чутливості, що супроводжуються шкірним висипанням, артралгією, гарячкою, протеїнурією та жовтяницею.

При появі шкірних реакцій треба одразу звернутися до лікаря.

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 мають оборотний характер після відміни препарату, але дуже рідко можуть становити загрозу для життя.

З боку імунної системи

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

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. Працівники галузі охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Таблетки № 10×5 у блістерах у коробці; № 50 у контейнері у коробці; № 50 у контейнері.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.