

## **Состав**

*действующие вещества:* metformin, glibenclamide;

1 таблетка содержит метформина гидрохлорида 500 мг, глибенкламида 5 мг;

*вспомогательные вещества:* натрия крахмалгликолят (тип А), повидон (К-30), кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат;

состав плёночной оболочки: Opadry Yellow 04G82949 (гипромеллоза, тальк, титана диоксид (Е 171), полиэтиленгликоль 6000, пропиленгликоль, железа оксид желтый (Е 172), D&C Yellow #10 Aluminium Lake).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки удлинённой формы с двояковыпуклой поверхностью жёлтого цвета, покрытые плёночной оболочкой, с надписью на одной стороне «U 24».

## **Фармакотерапевтическая группа**

Комбинация пероральных гипогликемизирующих средств. Код АТХ А10В D02.

## **Фармакодинамика**

Метформин – бигуанид с антигипергликемическим эффектом. Снижает уровень глюкозы в плазме крови как натощак, так и после приема пищи. Не стимулирует секрецию инсулина и не вызывает гипогликемического эффекта, опосредованного этим механизмом.

*Метформин действует тремя путями:*

- приводит к снижению продуцирования глюкозы в печени за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза;
- улучшает чувствительность к инсулину в мышцах, что приводит к улучшению периферического захвата и утилизации глюкозы;
- задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.

Метформин стимулирует внутриклеточный синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу. Увеличивает транспортную способность всех известных типов мембранных переносчиков глюкозы (GLUT).

Независимо от своего действия на гликемию, метформин проявляет положительный эффект на метаболизм липидов. Этот эффект был доказан при применении терапевтических дозировок в контролируемых средне- или долгосрочных клинических исследованиях: метформин снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

В ходе проведенных на данное время клинических исследований данного положительного эффекта на метаболизм липидов во время совместного применения метформина и глибенкламида обнаружено не было.

Глибенкламид – производное сульфонилмочевины второго поколения со средним периодом полувыведения. Стимулирует продуцирование инсулина поджелудочной железой, что вызывает резкое снижение уровня глюкозы в крови. Это действие зависит от наличия  $\beta$ -клеток (островки Лангерганца), которые функционируют.

Стимуляция секреции инсулина глибенкламидом в ответ на прием пищи имеет важное значение. Применение глибенкламида пациентам с сахарным диабетом вызывает увеличение секреции инсулина, стимулированного приемом пищи. Повышенная секреция инсулина и С-пептида сохраняется не менее после 6 месяцев лечения.

Метформин и глибенкламид имеют разные механизмы действия, но их действия являются комплементарными. Глибенкламид стимулирует поджелудочную железу к секреции инсулина, а метформин снижает резистентность клеток к инсулину, то есть повышает чувствительность периферических тканей (скелетные мышцы) и тканей печени к инсулину.

Результаты контролируемых двойных слепых клинических исследований с референтными препаратами для лечения сахарного диабета 2 типа, который адекватно не контролируется монотерапией метформином или глибенкламидом в сочетании с диетой и физическими упражнениями, показали, что применение комбинированной терапии имело комплексное воздействие на регулирование уровня глюкозы.

*Дети.* В течение активно контролируемого двойного слепого клинического исследования, которое длилось в течение 26 недель, с участием 167 пациентов с 9 до 16 лет с сахарным диабетом 2 типа, у которых не происходил адекватный контроль при диете и режиме физических упражнений, с или без перорального гипогликемизирующего лечения, применения фиксированной комбинации метформина гидрохлорида в дозе 250 мг и глибенкламида в дозе 1,25 мг не указали на большую эффективность в снижении уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) от базового. Поэтому не следует применять препарат

Глибофор детям.

## **Фармакокинетика**

По отношению к комбинации.

Биодоступность метформина и глибенкламида в комбинации является такой же, если одновременно принимать 1 таблетку метформина и 1 таблетку глибенкламида. Биодоступность метформина в комбинации не зависит от приема пищи. Биодоступность глибенкламида в комбинации не зависит от приема пищи, однако скорость поглощения глибенкламида увеличивается при приеме пищи.

По отношению к метформину.

*Всасывание.* После перорального приема дозы метформина  $C_{max}$  (максимальная концентрация в плазме крови) достигается за 2,5 часа,  $t_{max}$  (время достижения максимальной концентрации). Абсолютная биодоступность метформина таблеток 500 мг или 850 мг составляет около 50–60 % у здоровых добровольцев. После перорального приема метформин, который не всасывается, в количестве 20–30 % выводится с фекалиями.

После перорального приема абсорбция метформина является насыщаемой и неполной. Предполагается, что фармакокинетика абсорбции метформина является нелинейной. При применении в рекомендованных дозах метформина и режимов дозирования стабильные концентрации в плазме крови достигаются в течение 24-48 часов и составляют менее 1 мкг/мл. Во время контролируемых клинических исследований максимальные уровни метформина в плазме крови ( $C_{max}$ ) не превышали 5 мкг/мл даже при применении максимальных доз.

*Распределение.* Связывание с белками плазмы незначительное. Метформин проникает в эритроциты. Максимальная концентрация в крови ниже, чем в плазме крови, и достигается приблизительно через то же время. Эритроциты, вероятнее всего, представляют вторую камеру распределения. Средний объем распределения ( $V_d$ ) колеблется в диапазоне 63-276 л.

*Метаболизм.* Метформин выводится в неизменном виде с мочой. Метаболитов у человека не обнаружено.

*Выведение.* Почечный клиренс метформина составляет  $> 400$  мл/мин. Это указывает на то, что метформин выводится за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После перорального приема период полувыведения составляет около 6,5 часа. При нарушении функции почек почечный клиренс снижается пропорционально клиренсу креатинина и поэтому период полувыведения увеличивается, что приводит к увеличению уровня метформина в

плазме крови.

По отношению к глибенкламиду.

*Всасывание.* После перорального приема глибенкламид очень быстро всасывается (> 95 %). Время достижения максимальной концентрации – 4 часа.

*Распределение.* Глибенкламид активно связывается с белками плазмы (99 %), что может повлиять на взаимодействие с некоторыми лекарственными средствами.

*Метаболизм.* Глибенкламид полностью метаболизируется в печени с образованием двух метаболитов. Печеночная недостаточность снижает метаболизм глибенкламида и значительно замедляет его выведение.

*Выведение.* Глибенкламид выводится в форме метаболитов с желчью (60 %) и с мочой (40 %). Полностью выводится через 45-72 часа. Конечный период полувыведения составляет 4-11 часов.

Выведение метаболитов с желчью увеличивается у больных с почечной недостаточностью, в зависимости от степени нарушения функции почек, если клиренс креатинина составляет 30 мл/мин. Поэтому если клиренс креатинина более 30 мл/мин, почечная недостаточность не влияет на выведение глибенкламида.

*Дети.* Фармакокинетика глибенкламида и метформина у детей не отличалась от таковой у здоровых взрослых добровольцев с такой же массой тела и полом.

## **Показания**

Лечение сахарного диабета 2 типа у взрослых, для замещения предшествующей терапии двумя препаратами (метформином и глибенкламидом) у пациентов со стабильным и хорошо контролируемым уровнем гликемии.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к метформину, глибенкламиду, другим компонентам препарата или к другим препаратам сульфонилмочевины, к сульфонидамам;
- в случае сахарного диабета, когда требуется лечение инсулином: сахарный диабет 1 типа (инсулинозависимый сахарный диабет), полная вторичная неэффективность терапии глибенкламидом при сахарном диабете 2 типа, ацидоз, диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома или кома, состояние после резекции поджелудочной железы;

- почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин);
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: обезвоживание организма, тяжелые инфекционные заболевания, шок;
- острые и хронические заболевания, которые могут приводить к развитию гипоксии: сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок;
- печеночная недостаточность, острая алкогольная интоксикация, алкоголизм;
- порфирия;
- беременность и лактация;
- совместное применение с бозентаном;
- совместная терапия с миконазолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

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

*Взаимодействия, которые противопоказаны.*

По отношению к глибенкламиду.

- Миконазол (для системного применения, гель для полости рта): повышение гипогликемического действия с возможными проявлениями гипогликемии или даже комы (см. раздел «Противопоказания»).
- Бозентан: риск уменьшения гипогликемического действия глибенкламида, поскольку бозентан уменьшает концентрацию глибенкламида в плазме крови. При одновременном приеме существует риск увеличения уровней ферментов печени.
- И глибенкламид, и бозентан подавляют функцию насоса, который выводит желчные соли из клетки. Это приводит к внутриклеточному накоплению желчных солей, которые имеют цитотоксический эффект, поэтому не следует совместно применять данную комбинацию.

*Взаимодействия, которые не рекомендованы.*

По отношению к препаратам сульфонилмочевины.

- Алкоголь - эффект антабуса (непереносимость алкоголя), особенно для хлорпропамида, глибенкламида, глипизида, толбутамида. Повышение риска развития гипогликемических реакций (через ингибирование компенсаторных реакций) может привести к гипогликемической коме (см.

раздел «Особенности применения»). Следует избегать употребления алкоголя и лекарственных средств, содержащих спирт.

- Фенилбутазон (для системного применения): усиление гипогликемического действия производных сульфонилмочевины (замещает их связь с протеинами плазмы и/или уменьшает их выведение). Рекомендуется применять другое противовоспалительное лекарственное средство, имеющее меньшее количество взаимодействий или предупредить пациента и усилить самоконтроль. При необходимости дозу препарата следует откорректировать при приеме после прекращения приема противовоспалительных средств.

По отношению ко всем сахароснижающим препаратам.

Даназол: если эта комбинация является обязательной, необходимо предупредить пациента о повышении самоконтроля показателей уровня глюкозы в крови. При необходимости дозу препарата следует откорректировать при приеме и после прекращения приема даназола.

По отношению к метформину.

Алкоголь: повышение риска лактоацидоза во время острой алкогольной интоксикации, особенно при голодании (см. раздел «Особенности применения»), недоедании или печеночной недостаточности. Следует избегать употребления алкоголя и лекарственных средств, содержащих спирт.

*Комбинации, которые следует применять с осторожностью.*

По отношению ко всем сахароснижающим препаратам.

- Хлорпромазин: при приеме высоких доз (100 мг хлорпромазина в сутки) повышение уровня глюкозы в крови (уменьшение выработки инсулина). Следует предупредить пациента и усилить самоконтроль показателей уровня глюкозы в крови. При необходимости дозу сахароснижающего препарата следует откорректировать во время приема и после прекращения применения нейролептиков.
- Кортикостероиды (глюкокортикоиды) и тетракозактиды (системного и местного действия): повышение уровня глюкозы в крови, что иногда сопровождается кетозом (уменьшают толерантность к углеводам). Следует предупредить пациента и усилить самоконтроль показателей уровня глюкозы в крови. При необходимости дозу препарата следует откорректировать при приеме и после прекращения приема кортикостероидов.

- $\beta_2$ -агонисты: повышение уровня глюкозы в крови. Следует предупредить пациента и усилить контроль уровня глюкозы в крови, при необходимости перевести пациента на терапию инсулином.
- Ингибиторы АПФ (например, каптоприл, эналаприл): снижение уровня глюкозы в крови. При необходимости следует откорректировать дозу препарата Глибофор во время и после прекращения приема ингибиторов АПФ.

#### По отношению к метформину.

- Мочегонные средства: повышение риска развития лактоацидоза вследствие применения метформина на фоне функциональной почечной недостаточности, связанной с приемом мочегонных средств, особенно петлевых диуретиков.
- Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества. Внутрисосудистое введение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может привести к почечной недостаточности. Это может вызвать накопление метформина в организме и лактоацидоз. В зависимости от состояния функции почек применение препарата Глибофор следует прекратить за 48 часов до или во время проведения радиологических исследований и не возобновлять ранее чем через 48 часов после рентгенологического исследования с использованием рентгеноконтрастных веществ и после повторной оценки функции почек и подтверждения отсутствия дальнейшего ухудшения состояния почек.

#### По отношению к глибенкламиду.

- $\beta$ -блокаторы маскируют некоторые симптомы гипогликемии: учащенное сердцебиение и тахикардию. Большинство некардиоселективных бета-блокаторов повышают частоту возникновения и степень тяжести гипогликемии. Пациенту необходимо контролировать уровень глюкозы в крови, особенно в начале лечения.
- Флуконазол: удлинение периода полувыведения сульфонилмочевины с возможными проявлениями гипогликемии. Следует предупредить пациента об этом и усилить самоконтроль показателей уровня глюкозы в крови. При необходимости дозу препарата следует откорректировать во время приема и после прекращения применения флуконазола.
- Секвестранты желчных кислот: при совместном применении концентрация глибенкламида в плазме крови снижается, что может привести к уменьшению его гипогликемического действия. Данный эффект отсутствует, если глибенкламид принимать заранее до применения другого лекарственного средства. Рекомендуется применять препарат Глибофор

минимум за 4 часа до приема секвестрантов желчных кислот.

*Взаимодействия, которые следует учитывать.*

По отношению к глибенкламиду.

Десмопрессин: уменьшение антидиуретического действия.

*Усиление действия глибенкламида (развитие гипогликемических реакций) возможно при одновременном применении с:* другими пероральными гипогликемическими препаратами и инсулином, анаболическими стероидами и мужскими половыми гормонами, антидепрессантами (флуоксетин, ингибиторы МАО), производными хинолона, хлорамфениколом, клофибратом и его аналогами, производными кумарина, дизопирамидом, фенфлурамином, парааминосалициловой кислотой, пентоксифилином (введенный парентерально в высокой дозе), пергекселином, производными пиразолона, пробенецидом, салицилатами, сульфонидами, препаратами тетрациклинового ряда, тритоквалином, цитостатиками типа циклофосамида.

Прием блокаторов  $\beta$ -адренергических рецепторов, клонидина, гуанетидина и резерпина может снижать распознавание ранних симптомов гипогликемии.

*Снижение действия глибенкламида (развитие гипергликемических реакций) возможно при одновременном применении с:* ацетазоламидом,  $\beta$ -адреноблокаторами, барбитуратами, диазоксидом, диуретиками, глюкагоном, изониазидом, кортикостероидами, никотинатами, производными фенотиазина, фенитоином, рифампицином, гормонами щитовидной железы, женскими половыми гормонами (гестагены, эстрогены), симпатомиметиками. Блокаторы  $H_2$ -рецепторов, клонидин и резерпин могут как ослаблять, так и усиливать сахароснижающее действие препарата. В отдельных случаях пентамидин может приводить к тяжелой гипогликемии или гипергликемии. Действие производных кумарина может как усиливаться, так и ослабляться.

## **Особенности применения**

*Лактоацидоз.* Лактоацидоз является очень редким, но тяжелым метаболическим осложнением (высокий уровень летальности при отсутствии неотложного лечения), что может возникнуть как результат кумуляции метформина.

Зарегистрированы случаи возникновения лактоацидоза у пациентов с сахарным диабетом с почечной недостаточностью или резким ухудшением функции почек, принимавших метформин. Необходимо проявлять осторожность в тех случаях, когда может нарушаться функция почек, например, в случае обезвоживания (сильная диарея или рвота), или в начале лечения гипотензивными средствами,



диуретиками и в начале терапии нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). В случае возникновения указанных обострений необходимо временно прекратить применение метформина.

Следует учитывать другие факторы риска во избежание развития лактоацидоза: плохо контролируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание, чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность или любое состояние, связанное с гипоксией (декомпенсированная сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда).

*Диагностика.* Следует учитывать риск развития лактоацидоза при наличии неспецифических симптомов, таких как мышечные судороги, расстройства пищеварения, боли в животе и тяжелая астения. Пациентам следует немедленно сообщить врачу о возникновении таких реакций, особенно если раньше пациенты хорошо переносили применения метформина. В таких случаях необходимо временно прекратить применение метформина до выяснения ситуации. Терапию метформином следует возобновлять после оценки соотношения польза/риск в индивидуальных случаях и оценки функции почек.

Лактоацидоз характеризуется ацидозной одышкой, болью в животе, гипотермией, в дальнейшем возможно развитие комы. К лабораторным диагностическим признакам этого осложнения относятся: снижение уровня рН, уровень лактата в плазме крови более 5 ммоль/л, повышение анионного интервала и повышение соотношения содержания лактата/пирувата. При подозрении на лактоацидоз необходимо прекратить применение препарата и немедленно госпитализировать пациента (см. раздел «Передозировка»). Врач должен предупредить пациентов о риске развития и симптомы лактоацидоза.

*Гипогликемия.* Препарат Глибофор содержит сульфонилмочевину, поэтому пациенты, которые применяют данное лекарственное средство, имеют риск развития гипогликемии. После начала терапии титрование дозы препарата может предупредить развитие гипогликемии. Препарат назначать пациентам, которые придерживаются регулярного графика приема пищи (включая завтрак). Регулярное употребление углеводов является важным фактором, поскольку риск развития гипогликемии увеличивается в случае несвоевременного приема пищи, недостаточного или несбалансированного употребления углеводов. Гипогликемия чаще всего возникает у пациентов, находящихся на низкокалорийной диете, после интенсивных или длительных упражнений, при приеме алкоголя или при комбинированной терапии гипогликемическими средствами.

*Диагностика.* Симптомы гипогликемии: головная боль, чувство голода, тошнота, рвота, повышенная утомляемость, нарушения сна, беспокойство, приступы

агрессии, нарушения концентрации и реакций, депрессия, спутанность сознания, дефекты речи, нарушение зрения, дрожание, паралич, парестезии, головокружение, делирий, судороги, сонливость, обморок, поверхностное дыхание, брадикардия. В связи с контррегуляцией, вызванной гипогликемией, могут возникнуть потливость, страх, тахикардия, артериальная гипертензия, учащенное сердцебиение, стенокардия и аритмия. Данные симптомы могут отсутствовать в случае медленного развития гипогликемии, автономной нейропатии или в случае приема  $\beta$ -блокаторов, клонидина, резерпина, гуанетидина или симпатомиметиков.

*Лечение гипогликемии.* При умеренных симптомах гипогликемии без потери сознания или неврологических проявлений необходимо сразу принять сахар. Следует обеспечить корректировку дозы препарата и/или откорректировать рацион питания. Возможны тяжелые гипогликемические реакции с комой, судорогами и другими неврологическими признаками, которые могут вызвать неотложные состояния. Это требует экстренного лечения с внутривенным введением глюкозы при установлении диагноза или подозрении на гипогликемию до госпитализации пациента.

Важное значение для снижения риска развития гипогликемии имеет отбор пациентов, коррекция дозы, а также представление пациентам надлежащих указаний. Если у пациентов возникают повторные эпизоды гипогликемии тяжелой степени или эпизоды, связанные с незнанием с проявлениями гипогликемии, следует рассмотреть возможность других вариантов гипогликемического лечения.

*Факторы, способствующие возникновению гипогликемии:*

- одновременный прием алкоголя, особенно совместно с голоданием,
- отказ (особенно у пациентов пожилого возраста) или неспособность пациентов выполнять рекомендации врача,
- нерегулярный прием пищи, недоедание, пропущенный прием пищи, голодание или изменение диеты,
- ненадлежащее соотношение между физическими упражнениями и потреблением углеводов,
- почечная недостаточность,
- тяжелая печеночная недостаточность,
- передозировка препаратом Глибофор,
- некоторые эндокринные нарушения: недостаточность функции щитовидной железы, недостаточность функции гипофиза и надпочечников,
- одновременный прием некоторых препаратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Почечная и печеночная недостаточность* у пациентов может изменять фармакокинетику и/или фармакодинамику препарата Глибофор. Если в этой категории пациентов возникает гипогликемия, она может стать хронической и требует надлежащего лечения.

Необходимо сообщить пациентам и их семье о риске развития гипогликемии, ее симптомы и лечение, а также факторы, которые ее вызывают. Следует также учитывать риск развития лактоацидоза при наличии неспецифических симптомов, таких как мышечные судороги, расстройства пищеварения, боли в животе, тяжелая астения, ацидозная одышка, гипотермия, кома.

В частности, пациентов следует проинформировать о важности соблюдения диеты, регулярного выполнения физических упражнений и контроля гликемии.

*Дисбаланс уровня глюкозы в крови.* В случае проведения хирургических вмешательств или других причин декомпенсации сахарного диабета необходимо предусмотреть временную инсулиновую терапию. Симптомы гипергликемии: повышенное мочеотделение, сильная жажда, сухость кожи.

*Функция почек.* Поскольку метформин выводится почками, перед началом и регулярно во время лечения метформином необходимо проверять клиренс креатинина (можно оценить по уровню креатинина плазмы крови с помощью формулы Кокрофта-Голта) или скорости клубочковой фильтрации (СКФ):

- пациентам с нормальной функцией почек – не менее 1 раза в год;
- пациентам с клиренсом креатинина на нижней границе нормы и пациентам пожилого возраста – не менее 2-4 раз в год.

Снижение функции почек у пациентов пожилого возраста возникает часто и протекает бессимптомно. Следует проявлять осторожность в тех случаях, когда может нарушаться функция почек, например, в случае обезвоживания или в начале лечения гипотензивными средствами, диуретиками и в начале терапии нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). В таких случаях также рекомендуется контролировать функцию почек перед началом лечения метформином.

*Сердечная функция.* Пациенты с сердечной недостаточностью имеют более высокий риск развития гипоксии и почечной недостаточности. Пациентам со стабильной хронической сердечной недостаточностью метформин можно применять при регулярном мониторинге сердечной и почечной функции. Метформин противопоказан пациентам с острой и нестабильной сердечной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»).

*Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства.* Внутривенное применение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств для радиологических исследований может привести к почечной недостаточности, и, как следствие, привести к кумуляции метформина и повышению риска развития лактоацидоза. В зависимости от состояния почечной функции применение препарата Глибофор следует прекратить за 48 часов до или во время проведения радиологических исследований и не возобновлять ранее чем через 48 часов после рентгенологического исследования с использованием рентгеноконтрастных веществ, только после повторной оценки функции почек и подтверждения отсутствия дальнейшего ухудшения состояния почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Совместное применение глибенкламида с другими лекарственными средствами.* Не рекомендуется одновременный прием глибенкламида с алкоголем, фенилбутазоном или даназолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Хирургические вмешательства.* Поскольку Глибофор содержит метформина гидрохлорид, необходимо прекратить применение препарата за 48 часов до планового хирургического вмешательства, что проводится под общей, спинальной или перидуральной анестезией и не возобновлять ранее чем через 48 часов после проведения операции или восстановления перорального питания и только если установлена нормальная функция почек.

*Предупреждающие меры.* Пациентам необходимо соблюдать диету, правильно распределять потребление углеводов в течение дня. Пациентам с избыточной массой тела необходимо придерживаться низкокалорийной диеты.

Во время терапии препаратом следует регулярно выполнять физические упражнения. Необходимо регулярно проводить мониторинг лабораторных показателей (уровня гликемии и гликозилированного гемоглобина – HbA1c).

Лечение пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы с применением сульфонилмочевины может привести к развитию гемолитической анемии. Поскольку глибенкламид входит в этот класс, необходимо с особой осторожностью применять Глибофор пациентам с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и учесть переход на альтернативную терапию препаратами, которые не являются производными сульфонилмочевины.

Возможно ослабление восприятия тревожных признаков низкого уровня глюкозы в крови, если пациент страдает автономной нейропатией. Следует с особой осторожностью применять препарат пациентам с нарушением функции

почек или печени, или пониженной функцией щитовидной железы, гипофиза или коры надпочечников. У больных пожилого возраста существует риск развития пролонгированной гипогликемии, поэтому необходимо с особой осторожностью назначать глибенкламид данной категории пациентов и тщательно контролировать их состояние в начале лечения. В данной возрастной группе при определенных условиях сначала целесообразнее применять препараты сульфонилмочевины с более коротким временем действия. У больных диабетом с признаками церебрального склероза более высокий риск развития гипогликемии. Значительные интервалы между приемами пищи, недостаточное обеспечение углеводами, непривычная физическая нагрузка, диарея или рвота могут повышать риск развития гипогликемии.

При неоднократном употреблении алкоголя в большом количестве и при его постоянном употреблении возможно непредсказуемое усиление или ослабление действия препарата. Постоянное злоупотребление слабительными средствами может привести к нарушению обмена веществ. При несоблюдении плана лечения, недостаточном сахароснижающем действии препарата или при наличии стрессовых ситуаций уровень сахара в крови может повышаться. Симптомами гипергликемии могут быть сухость во рту, зуд, грибковые или инфекционные заболевания кожи и снижение работоспособности. При необычных стрессовых ситуациях (травма, операция, инфекционное заболевание, сопровождающееся повышением температуры тела) возможно нарушение обмена веществ, что может привести к тяжелой гипергликемии, что может потребовать временного перехода пациента на инсулин. Пациентов следует проинформировать о необходимости немедленной консультации врача в случае развития других заболеваний во время лечения препаратом. Необходим контроль приема таблеток пациентам, нуждающимся в специальном уходе.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Пациентам следует с особой осторожностью управлять автотранспортом или работать с другими механизмами из-за риска развития симптомов гипогликемии.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Беременность.* Доклинические и клинические данные по применению препарата Глибофор в период беременности отсутствуют.

*Риск, связанный с сахарным диабетом.* Неконтролируемый диабет во время беременности (гестационный или постоянный) увеличивает риск развития врожденных аномалий и перинатальной летальности. Необходимо

контролировать сахарный диабет в период оплодотворения для уменьшения риска развития врожденных аномалий.

*Риск, связанный с метформином.* Доклинические исследования не выявили негативного влияния на беременность, развитие эмбриона или плода, роды и послеродовое развитие. Есть ограниченные данные применения метформина беременным женщинам, которые не указывают на повышенный риск врожденных аномалий.

*Риск, связанный с глибенкламидом.* Глибенкламид противопоказано применять в период беременности. Доклинические исследования не выявили тератогенного действия. При отсутствии тератогенного действия у животных пороков развития плода у людей не ожидается, поскольку вещества, которые вызывают пороки развития у человека, обладают тератогенным действием на животных двух видов при проведении исследований. В клинической практике соответствующие данные, на основании которых формируется оценка потенциальных пороков или фетотоксичности при применении глибенкламида в период беременности, отсутствуют.

*Лечение.* Адекватный контроль уровня глюкозы в крови способствует нормальному течению беременности у данной категории пациентов. Не следует применять препарат Глибофор для лечения диабета в период беременности.

В случае планирования беременности, а также в случае наступления беременности рекомендуется перейти с пероральной гипогликемической терапии на терапию инсулином для поддержания уровня глюкозы в крови максимально приближенным к нормальному. Рекомендуется проводить мониторинг уровня глюкозы в крови у новорожденного.

*Кормление грудью.* Метформин проникает в грудное молоко человека, но у новорожденных/младенцев, находившихся на грудном вскармливании при монотерапии метформином у матери, побочные эффекты не наблюдались. Однако, поскольку данные о проникновении глибенкламида в грудное молоко человека отсутствуют, а также в связи с риском развития гипогликемии у новорожденного, препарат противопоказано применять в период кормления грудью.

*Фертильность.* Метформин не влиял на фертильность животных при применении в дозах 600 мг/кг/сутки, что почти в 3 раза превышали максимальную рекомендованную суточную дозу для человека в расчете на площадь поверхности тела. Глибенкламид не влиял на фертильность животных при пероральном применении в дозах 100 и 300 мг/кг/сутки.

## **Способ применения и дозы**

*Внутрь. Только для применения взрослым пациентам.*

Как и с другими гипогликемическими средствами, доза препарата Глибофор устанавливается индивидуально в зависимости от индивидуальной метаболической реакции (уровня гликемии и HbA1c).

Рекомендуется применять Глибофор 500 мг/5 мг пациентам, у которых не обеспечивается адекватный контроль гликемии при приеме меньших дозировок.

При замещении комбинированной терапии метформином и глибенкламидом лечение препаратом Глибофор следует начинать в дозах согласно предварительному дозированию. Дозу постепенно увеличивать в зависимости от результатов измерений уровня гликемии.

Каждые 2 недели или больше после начала терапии необходимо корректировать дозировку препарата (увеличивать дозу на 1 таблетку) в зависимости от уровня гликемии.

Постепенное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта и предупреждает развитие гипогликемии.

Максимальная рекомендованная доза составляет 3 таблетки Глибофор 500 мг/5 мг в сутки.

В индивидуальных случаях доза может быть повышена до 4 таблеток Глибофор 500 мг/5 мг в сутки.

Данных относительно совместной терапии препарата Глибофор с инсулином нет.

*Режим дозирования зависит индивидуально от показаний:*

- 1 раз в сутки: 1 таблетка в сутки во время завтрака;
- 2 раза в сутки: 2 или 4 таблетки в сутки – утром и вечером;
- 3 раза в сутки: 3 таблетки в сутки – утром, днем и вечером.

*Таблетки следует принимать во время еды.*

Можно корректировать режим дозирования в соответствии с индивидуальным режимом питания. Однако для предотвращения возникновения гипогликемических эпизодов необходимо употреблять пищу, обогащенную углеводами после каждого приема препарата.

В случае совместного применения с колесевеламом рекомендуется принимать препарат Глибофор минимум за 4 часа до приема колесевелама для минимизации риска снижения абсорбции (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*У пациентов пожилого возраста* дозирование препарата корректируется в зависимости от параметров функции почек (начальная доза – 1 таблетка Глибофор 500 мг/2,5 мг). Необходимо регулярно проводить оценку функции почек (см. раздел «Особенности применения»).

## **Дети**

Препарат не рекомендуется применять детям.

## **Передозировка**

Передозировка может привести к развитию гипогликемии, поскольку препарат содержит сульфонилмочевину (см. раздел «Особенности применения»).

Значительная передозировка метформином или наличие сопутствующих факторов риска могут привести к развитию лактоацидоза (см. раздел «Особенности применения»). Лактоацидоз является неотложным состоянием и его следует лечить в стационаре. Самым эффективным мероприятием для выведения из организма лактата и метформина является гемодиализ.

Плазменный клиренс глибенкламида может быть более длительным у пациентов с заболеваниями печени.

За счет плотной связи с белками глибенкламид не выводится во время гемодиализа.

## **Побочные реакции**

Наиболее частыми нежелательными реакциями в начале лечения являются тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Эти симптомы в большинстве случаев проходят самостоятельно. Для предупреждения возникновения указанных побочных явлений рекомендуется медленное увеличение дозировки и применение суточной дозы препарата в 2-3 приема. Возможно развитие кратковременных нарушений зрения в начале лечения в связи со снижением уровня гликемии.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, аплазия костного мозга, панцитопения. Это обратимые реакции, которые исчезают после прекращения лечения.



*Обмен веществ:* острая печеночная порфирия, порфирия кожи, лактоацидоз (см. раздел «Особенности применения»).

*Гипогликемия* (см. раздел «Особенности применения»).

При длительном применении метформина может снижаться всасывание витамина В<sub>12</sub>, что сопровождается снижением его уровня в сыворотке крови. Рекомендуется учитывать такую этиологию, если у пациента имеется мегалобластная анемия.

*Дисульфирамоподобная реакция при употреблении алкоголя.*

*Со стороны нервной системы:* нарушение вкуса.

*Со стороны органов зрения:* кратковременные нарушения зрения могут возникать в начале лечения в связи со снижением уровня гликемии.

*Со стороны пищеварительного тракта:* нарушения со стороны пищеварительной системы, включая тошноту, рвоту, диарею, боль в животе, отсутствие аппетита. Чаще всего эти побочные явления возникают в начале лечения и, как правило, спонтанно исчезают. Для предупреждения возникновения побочных явлений со стороны пищеварительной системы рекомендуется медленное увеличение дозировки и применения препарата 2-3 раза в сутки.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* перекрестная реактивность к сульфонилмочевине или ее производных, кожные реакции, включая зуд, крапивницу, макулопапулезную сыпь, кожный или висцеральный аллергический васкулит, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, фотосенсибилизация; крапивница, которая приводит к развитию шока; эритема.

*Со стороны печени:* нарушение показателей функции печени или гепатиты, которые требуют остановки лечения.

*Исследования:* умеренное повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, гипонатриемия, повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови, гипонатриемия.

### **Срок годности**

3 года с даты изготовления.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 10 таблеток в блистере. По 6 блистеров, вложенных в пачку из картона.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

АО «Фармак».

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

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).