

## **Состав**

действующее вещество: глибенкламид;

1 таблетка содержит глибенкламида 5 мг;

другие составляющие: 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 верхними и нижними поверхностями, со скошенными краями и штрихом, от светло-голубого до голубого цвета. На поверхности таблеток допускаются вкрапления. На разломе под лупой видна относительно однородная структура.

## **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.

$\beta$ -клеточками островков поджелудочной железы как у лиц с нормальным обменом веществ, так и у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом (тип 2, ИНЦД). Это действие зависит от концентрации глюкозы в среде, окружающей  $\beta$ -клетки островков.

При очень высокой концентрации глюкозы в крови, при которой стимуляция секреции глюкозой максимальна, дополнительное высвобождение 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 угнетение 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. Одновременное употребление 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 введения составляет примерно 2 часа, а после перорального применения – 7 часов. Однако некоторые исследования указывают на то, что у больных сахарным диабетом он может удлиниться до 8-10 часов.

Метаболизм

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

Вывод

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

У больных с пониженной функцией 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 30 мл/мин) суммарная элиминация остается без изменений; при тяжелой почечной недостаточности возможна кумуляция.

#### Доклинические данные по безопасности

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

Кроме того, в исследованиях *in vitro* никаких показаний мутагенного потенциала не выявлено.

Регулярные долгосрочные исследования канцерогенности не проводились.

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

#### **Показания**

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

#### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ препарата;

повышенная чувствительность к другим препаратам сульфонилмочевины, сульфонидамам, сульфонамидным диуретикам и пробенециду, поскольку возможны перекрестные реакции;

в нижеперечисленных случаях заболевания 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, лечатся бозентаном, не должны принимать глибенкламид.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Одновременное применение других лекарственных средств может усиливать или ослаблять действие глибенкламида. Поэтому другие лекарственные средства можно принимать только с разрешения 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, как флуоксетин и ингибиторы). цинном, клофибратом и его аналогами, производными кумарина, дизопирамидом, фенфлурамином, миконазолом, флуконазолом, парааминосалициловой кислотой, пентоксифиллином (при применении парентерально в высокой дозе), пергексилином, производными пиразолона, пробенецидами, тиками (такими, например, как блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов), тетрациклинами, тритоквалином, цитостатиками типа циклофосамида.

Восприятие симптомов предсказателей 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, диуретинами, глюкагоном, изониазидом, кортикостероидами, слабительными средствами (при хронически. , производными фенотиазина, фенитоином, рифампицином, тиреоидными гормонами, женскими половыми гормонами (прогестероны, 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, наблюдалось увеличение количества случаев повышения уровня печеночных ферментов. Как глибенкламид, так и бозентан ингибируют белок-переносчик солей желчных кислот, что приводит к внутриклеточному накоплению цитотоксических солей желчных кислот. Поэтому такую комбинацию

использовать не следует (см. раздел «Противопоказания»).

Глубенкламид может приводить к повышению концентрации циклоспорина в плазме крови и таким образом, вероятно, к усилению его токсичности. Поэтому при одновременном применении обоих веществ рекомендуется принимать меры по контролю и коррекции дозы циклоспорина.

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

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

### **Особенности по применению**

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

#### **Гипогликемия**

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

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

У больных с выраженными признаками церебрального склероза и пациентов, не соблюдающих рекомендации врача, риск гипогликемии в целом выше.

Лекарственные средства, действующие на ЦНС, и блокаторы  $\beta$ -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 лишь на короткое время контролировать с помощью обычных количеств сахара, нуждаются в немедленном лечении (см. раздел «Передозировка»).

### Гипергликемия

При несоблюдении 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, при травмах, операциях, инфекционных заболеваниях, 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 нарушения

Больным с нарушением 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 вызвать гемолитическую анемию. 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 более идентифицирован 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. «Способ применения и дозы»). Для пациентов этой возрастной группы прежде всего следует отдать предпочтение препаратам сульфонилмочевины с более коротким временем действия.

Лекарственное средство содержит лактозу.

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

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

Применение в период беременности или кормления грудью.

## Беременность

Лекарственное средство противопоказано в период беременности. Поскольку пероральные антидиабетические 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, пероральные противодиабетические препараты следует отменить и заменить инсулином еще до наступления запланированной беременности.

## Период кормления грудью

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

Пациенток, кормящих 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.

В случае гипо- или гипергликемии внимательность и скорость реакций могут быть нарушены, особенно в начале или после изменения лечения или в случае нерегулярного приема глибенкламида. Поэтому пациентам следует рекомендовать принимать меры предосторожности избегание гипогликемии во время управления транспортными средствами и работы с механизмами. Это особенно важно для пациентов с частыми эпизодами гипогликемии или сниженной или отсутствующей способностью воспринимать симптомы предсказатели гипогликемии. В таких случаях следует просмотреть целесообразность вождения автомобиля.

### **Способ применения и дозы**

Препарат следует назначать только по указанию врача и обязательно с коррекцией диеты. Дозировка зависит от результатов исследования состояния обмена веществ (уровень сахара в крови и моче).

Первое и последующее предназначение. Терапию начинать, по возможности, с как можно меньших доз, прежде всего это касается больных с повышенной склонностью к гипогликемии и массой тела менее 50 кг. Первое назначение составляет от ½ до 1 таблетки препарата (соответствующей 2,5-5 мг глибенкламида) в сутки. При недостаточной коррекции обмена веществ дозу можно постепенно повышать с интервалом от нескольких суток до 1 недели, пока не будет достигнута терапевтическая доза, составляющая 3 таблетки (соответствующая 15 мг глибенкламида) в сутки.

Перевод больного с других противодиабетических препаратов. Перевод на препарат Глибенкламид следует выполнять очень тщательно и начинать от 1/2 до 1 таблетки препарата (соответствующей 2,5-5 мг глибенкламида) в сутки.

Подбор дозы. Больным пожилого возраста, ослабленным или больным с недостаточным питанием, а также с нарушениями функции почек или печени, начальную и поддерживающую дозу необходимо снизить из-за возможности развития гипогликемии. При понижении массы тела больного или изменении образа жизни нужно решить вопрос о корректировке дозы.

Комбинация с другими противодиабетическими средствами. В некоторых случаях больным с непереносимостью метформина может быть показано дополнительное применение препаратов группы глитазона (розиглитазон,



пиоглитазон). Глибенкламид также можно комбинировать с пероральными противодиабетическими препаратами, не стимулирующими выброс  $\beta$ -клеток 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 продолжительность лечения. Таблетки следует принимать перед едой, не разжевывая и запивать достаточным количеством жидкости (лучше стаканом воды). При суточной дозе, составляющей более 2 таблеток препарата, рекомендуется распределить все количество на один утренний и один вечерний прием в соотношении 2:1. Очень важно применять препарат каждый раз в одно и то же время. Если больной пропустил один прием, никогда нельзя это дополнять приемом более высокой дозы. Продолжительность лечения зависит от течения болезни. В течение лечения следует проводить регулярный контроль уровня глюкозы в крови и моче, а также состояния обмена веществ.

Дети.

Препарат не использовать в педиатрической практике.

### **Передозировка**

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

### **Симптомы передозировки**

При преднамеренной передозировке имеется опасность затяжной гипогликемии, которая подвержена рецидивам после нескольких дней успешного начального лечения. У пациентов с помутнением сознания может быстро развиваться гипогликемическая кома, проявляющаяся потерей сознания, тахикардией, влажной кожей, гипертермией, двигательным возбуждением, гиперрефлексией, парезами с положительным рефлексом Бабинского.

## Терапевтические мероприятия при передозировке

См. раздел См. раздел «Побочные реакции» по 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 вызывать рвоту или провести промывание желудка.

Пациентам, находящимся в обмороке, 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, такую меру можно повторить, а в дальнейшем может потребоваться проведение интенсивной терапии.

Особенно для детей, которые непреднамеренно 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 жизни, необходимо проведение детоксикации путем промывания желудка и назначения активированного угля при условии, что лекарственное средство применялось не так давно.

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

## **Побочные эффекты**

Побочные реакции классифицировались по частоте:

очень часто ( $\geq 1/10$ );

часто ( $\geq 1/100, < 1/100$ );

нечасто ( $\geq 1/1000, < 1/1000$ );

редко ( $\geq 1/10000, < 1/10000$ );

очень редко ( $< 1/10000$ );

частота неизвестна (частоту невозможно оценить из доступных данных).

## Гипогликемия

Гипогликемия – наиболее распространенная побочная реакция при терапии глибенкламидом.

Она может принимать затяжной характер на фоне приема глибенкламида и приводить к тяжелой гипогликемии с запятой, угрожающей жизни больного. При очень замаскированном течении гипогликемии, при автономной нейропатии или сопутствующей терапии симпатолитическими средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») типичные симптомы предсказатели гипогликемии могут быть ослаблены или отсутствовать. 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 находящихся рядом с ним сигналом, свидетельствующим о чрезмерно выраженном падении уровня глюкозы в крови, могут быть следующие симптомы-предвестники: внезапное потоотделение, усиленное сердцебиение, дрожь, чувство голода, беспокойство, чувство ползания муравьев в полости рта. , бледность кожи, головные боли, сонливость, расстройства сна, тревожность, неуверенность движений, обратимые неврологические симптомы (например, нарушение речи и зрения, признаки паралича или нарушение чувствительности).

При прогрессировании гипогликемии больной может потерять самоконтроль и сознание. У таких пациентов обычно влажная холодная кожа и они подвержены 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 г глюкозы.

Если невозможно сразу устранить гипогликемию, необходимо немедленно вызвать врача.

## Другие побочные реакции

Со стороны системы крови и лимфатической системы

Редко: тромбоцитопения.

Очень редко: лейкоцитопения, 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 жизни.

Со стороны иммунной системы

Очень редко: возможна перекрестная аллергия с сульфонидами, 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 вкус во рту.

Эти жалобы часто носят преходящий характер и вообще не требуют отмены препарата.

Со стороны печени и желчного пузыря

Очень редко: преходящее повышение АсАТ, АлАТ, щелочной фосфатазы, медикаментозный гепатит, внутрипеченочный холестаз, возможно, вызван 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, узловатая эритема, коревидная или макулопапулезная экзантема, повышенная фоточувствительность, пурпура.

Эти жалобы являются реакциями повышенной чувствительности, имеющими обратимый характер, но очень редко они могут перейти в угрожающие жизни состояния, сопровождающиеся одышкой и снижением АД 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 уведомить врача.

Со стороны почек и мочевыделительной системы

Очень редко: умеренное диуретическое действие, обратимая протеинурия.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства играют важную роль. Это позволяет продолжать наблюдение за соотношением пользы и риска применения лекарственного средства. Работников отрасли 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**

За рецептом.

### **Производитель**

ЧАО "Технолог".

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

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