

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 β -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 β -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 α -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 ≥ 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 инсулинотерапии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата;
- повышенная чувствительность к другим препаратам сульфонилмочевины, сульфонамидам, 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 МАО), 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 β -адренорецепторов), тетрациклинами, тритоквалином, цитостатиками типа циклофосфамида.

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

Гипергликемические реакции как проявление ослабления действия лекарственного средства возможны при одновременном применении с: ацетазоламидом, блокаторами β -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_2 -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 ГбФД)

У пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (дефицитом ГбФД) лечение препаратами сульфонилмочевины может привести к гемолитической анемии. Поскольку глибенкламид относится к химическому классу препаратов сульфонилмочевины, пациентам с дефицитом ГбФД 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 β -клетками эндогенного инсулина (гуармель или акарбоза). При появлении вторичной неэффективности терапии глибенкламидом (снижение продукции инсулина в результате истощения β -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 развиться 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 холестаз, 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.