

Склад

діюча речовина: глібенкламід;

1 таблетка містить глібенкламіду 5 мг;

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

Лікарська форма

Таблетки.

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

Фармакотерапевтична група

Травна система та метаболізм. Лікарські засоби, що застосовуються при діабеті. Гіпоглікемізуючі препарати, за винятком інсулінів.

Сульфонілсечовина. Глібенкламід. Код АТХ А10В В01.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Глібенкламід чинить гіпоглікемічну дію, обумовлену підвищенням секреції інсуліну

β -клітинами ostrivciv pidshlunkovoi zalozy yak u osib z normalnim obmionom rechovin, tak i u khvorix na insulinnnezalezhnyy cukrovyy diabet (typ 2, INCD). Cya diya zalezhyt vid koncentracii glyukozy v seredovishi, sho otocuye β -klitiny ostrivciv.

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

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

Фармакокінетика.

Всмоктування

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

Розподіл

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

Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 2,5 години і становить

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

діабет він може подовжуватися до 8-10 годин.

Метаболізм

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

Виведення

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

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

Доклінічні дані з безпеки

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

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

Регулярні довгострокові дослідження канцерогенності не проводились.

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

Показання

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

Протипоказання

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

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

Гіпоглікемічні реакції як прояв посилення дії лікарського засобу можливі при одночасному застосуванні з: пероральними

протидіабетичними препаратами та інсуліном, інгібіторами АПФ, анаболічними стероїдами та чоловічими статевими гормонами, антидепресантами (такими, наприклад, як флуоксетин та інгібітори МАО), похідними хінолону, хлорамфеніколом, кларитроміцином, клофібратом та його аналогами, похідними кумарину, дизопірамідом, фенфлураміном, міконазолом, флуконазолом, парааміносаліциловою кислотою, пентоксифіліном (при застосуванні парентерально у високій дозі), пергексиліном, похідними піразолону, пробенецидом, саліцилатами, сульфінпіразеном, сульфонамідами, симпатолітиками (такими, наприклад, як блокатори β -адренорецепторів), тетрациклінами, тритокваліном, цитостатиками типу циклофосфаміду.

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

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

Антагоністи H_2 -рецепторів, клонідин і резерпін можуть спричинити як послаблення, так і посилення гіпоглікемічної дії в крові.

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

У пацієнтів, які приймають глібенкламід одночасно з бозентаном, спостерігали збільшення кількості випадків підвищення рівня печінкових ферментів. Як глібенкламід, так і бозентан пригнічують білок-переносник солей жовчних кислот, що призводить до

внутрішньоклітинного накопичення цитотоксичних солей жовчних кислот. Тому таку комбінацію застосовувати не слід (див. розділ «Протипоказання»).

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

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

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

Особливості щодо застосування

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

Гіпоглікемія

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

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

розділ «Побічні реакції»).

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

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

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

Гіперглікемія

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

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

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

Проносні засоби

Хронічне зловживання проносними засобами може призводити до погіршення обміну речовин.

Алкоголь

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

Порушення функції печінки і нирок та ендокринні розлади

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

Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (дефіцит Г6ФД)

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

Пацієнти літнього віку

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

Лікарський засіб містить лактозу.

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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

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

Період годування груддю

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

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

Фертильність

Даних про вплив глібенкламід у на фертильність у людини немає.

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

Під час випадків гіпо- або гіперглікемії уважність і швидкість реакцій можуть бути порушені, особливо на початку або після зміни лікування чи у разі нерегулярного прийому глібенкламід у. Тому пацієнтам слід рекомендувати вживати запобіжних заходів для уникнення гіпоглікемії під час керування транспортними засобами та роботи з механізмами. Це особливо важливо для пацієнтів із частими епізодами гіпоглікемії

або зниженою чи відсутньою здатністю сприймати симптоми-передвісники гіпоглікемії. У таких випадках слід переглянути доцільність керування автомобілем.

Спосіб застосування та дози

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

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

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

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

Комбінація з іншими протидіабетичними засобами. В окремих випадках хворим із непереносимістю метформіну може бути показане додаткове застосування препаратів групи глітазону (розиглітазон, піоглітазон). Глібенкламід 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 продукції інсуліну в результаті виснаження β -клітин) можна спробувати комбіноване лікування з інсуліном. Однак при повному припиненні секреції власного інсуліну організмом показана монотерапія інсуліном.

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

Діти.

Препарат не застосовувати в педіатричній практиці.

Передозування

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

Симптоми передозування

При умисному передозуванні є небезпека затяжної гіпоглікемії, що має схильність до рецидивів після декількох днів успішного початкового лікування. У пацієнтів із помутнінням свідомості може швидко 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 терапії легкої гіпоглікемії.

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

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

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

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

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

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

Побічні ефекти

Побічні реакції класифікувалися за частотою:

дуже часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, $< 1/100$);

нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);

рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$);

дуже рідко ($< 1/10000$);

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

Гіпоглікемія

Гіпоглікемія – найпоширеніша побічна реакція при терапії глібенкламідом.

Вона може набувати затяжного характеру на тлі прийому 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 надмірно виражене падіння рівня глюкози в крові, можуть бути такі симптоми-передвісники: раптове потовиділення, посилене серцебиття, тремтіння, відчуття голоду, занепокоєння, відчуття повзання мурашок у ротовій порожнині, блідість шкіри, головний біль, сонливість, розлади сну, тривожність, невпевненість рухів, оборотні неврологічні симптоми (наприклад, порушення мовлення та зору, ознаки паралічу або порушення чутливості).

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

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

Якщо неможливо одразу усунути гіпоглікемію, необхідно негайно викликати лікаря.

Інші побічні реакції

З боку системи крові та лімфатичної системи

Рідко: тромбоцитопенія.

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

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

З боку імунної системи

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

З боку обміну речовин і харчування

Часто: збільшення маси тіла.

Дуже рідко: гіпонатріємія, дисульфірамоподібна реакція.

З боку органів зору

Дуже рідко: у зв'язку зі зміною концентрації глюкози в крові можливі мінущі порушення зору та акомодатції, особливо на початку лікування.

З боку шлунково-кишкового тракту

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

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

З боку печінки та жовчного міхура

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

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини

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

Ці скарги є реакціями підвищеної чутливості, що мають оборотний характер, але дуже рідко вони можуть перейти у загрозові для життя

стани, що супроводжуються задишкою та зниженням артеріального тиску аж до розвитку шоку.

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

Про появу шкірних реакцій слід одразу повідомити лікарю.

З боку нирок і сечовидільної системи

Дуже рідко: помірна діуретична дія, оборотна протеїнурія.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

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

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

ЧАО «Технолог».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

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