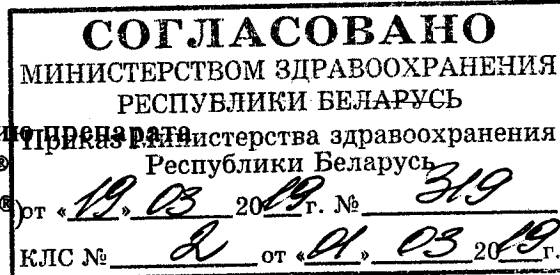


НД РБ

6239 - 2019

Инструкция  
по медицинскому применению препарата  
**ГЛЮКОВАНС®**  
(GLUCOVANCE®)



Торговое название препарата: Глюкованс®

МНН или группировочное название: метформин+ глибенкламид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

## СОСТАВ

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Дозировка 500 мг/2,5 мг:

*Активные компоненты:* метформина гидрохлорид – 500 мг, глибенкламид – 2,5 мг.

*Вспомогательные компоненты:*

*Ядро:* кроскармеллоза натрия – 14,0 мг, повидон К 30 – 20,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 56,5 мг, магния стеарат – 7,0 мг.

*Оболочка:* опадрай ОУ-L-24808 розовый – 12,0 мг: лактозы моногидрат – 36,0%, гипромеллоза 15 сР – 28,0%, титана диоксид – 24,39%, макрогол – 10,00%, железа оксид желтый – 1,30%, железа оксид красный – 0,3%, железа оксид черный – 0,010%; вода очищенная – q.s.

Дозировка 500 мг/5 мг:

*Активные компоненты:* метформина гидрохлорид – 500 мг, глибенкламид – 5 мг.

*Вспомогательные компоненты:*

*Ядро:* кроскармеллоза натрия – 14,0 мг, повидон К 30 – 20,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 54,0 мг, магния стеарат – 7,0 мг.

*Оболочка:* опадрай 31-F-22700 желтый – 12,0 мг: лактозы моногидрат – 36,0%, гипромеллоза 15 сР – 28,0%, титана диоксид – 20,42%, макрогол – 10,00%, краситель хинолин желтый – 3,00%, железа оксид желтый – 2,50%, железа оксид красный – 0,08%; вода очищенная – q.s.

## ОПИСАНИЕ

Дозировка 500 мг/2,5 мг: капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета, с гравировкой «2,5» на одной стороне.

Дозировка 500 мг/5 мг: капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «5» на одной стороне.

## ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Гипогликемическое средство для перорального применения (производное сульфонилмочевины II поколения + бигуанид).

Код АТХ: А10ВD02

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Глюкованс® представляет собой фиксированную комбинацию двух пероральных гипогликемических средств различных фармакологических групп: метформина и глибенкламида.

## Фармакодинамика

Метформин относится к группе бигуанидов и снижает содержание как базальной, так и постпрандиальной глюкозы в плазме крови. Он не стимулирует секрецию инсулина и в связи с этим не вызывает гипогликемии.

Действие метформина может быть обусловлено 3 механизмами:

- (1) снижением выработки глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза;
- (2) повышением чувствительности периферических рецепторов к инсулину, потребления и утилизации глюкозы клетками в мышцах;
- (3) задерживанием всасывания глюкозы в желудочно-кишечном тракте.

Метформин стимулирует внутриклеточный синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу. Метформин повышает транспортную способность всех типов мембранных переносчиков глюкозы.

У человека, вне зависимости от влияния на уровень гликемии, метформин оказывает благоприятное действие на липидный обмен. Это было продемонстрировано при приеме терапевтических доз в рамках контролируемых, средне- или долгосрочных клинических исследований: метформин снижал уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов. В ходе клинических исследований, проведенных к настоящему моменту, такого благоприятного эффекта на липидный обмен при приеме комбинации метформина и глибенкламида показано не было.

Глибенкламид относится к группе производных сульфонилмочевины II поколения со средним периодом полувыведения: он приводит к снижению содержания глюкозы в результате стимуляции секреции инсулина поджелудочной железой. Данный эффект зависит от наличия функционирующих  $\beta$ -клеток в островках Лангерганса.

Большое значение имеет стимуляция секреции инсулина глибенкламидом в результате приема пищи.

Применение глибенкламида у диабетиков приводит к повышению постпрандиального инсулин-стимулирующего ответа. Повышенный постпрандиальный ответ в виде секреции инсулина и С-пептида становится постоянным через как минимум 6 месяцев лечения.

Метформин и глибенкламид имеют различные механизмы действия, но взаимно дополняют гипогликемическую активность друг друга. Глибенкламид стимулирует выработку инсулина поджелудочной железой, тогда как метформин снижает резистентность клеток к инсулину путем воздействия на периферическую (скелетные мышцы) и печеночную чувствительность к инсулину.

Результаты, полученные в ходе контролируемых двойных слепых клинических исследований в сравнении с референтными препаратами при лечении пациентов с сахарным диабетом II типа, неадекватно контролируемого монотерапией метформином или глибенкламидом в сочетании с диетой и физическими нагрузками, продемонстрировали, что комбинированное применение оказывало дополнительное воздействие на регуляцию уровня глюкозы.

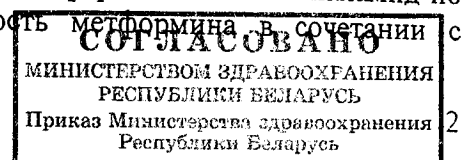
#### Пациенты детского возраста

В ходе 26-недельного, активно контролируемого, двойного слепого клинического исследования, в которое были включены 167 детей в возрасте от 9 до 16 лет с сахарным диабетом II типа, неадекватно контролируемого диетой и физическими нагрузками, с применением пероральных препаратов или без, фиксированная комбинация метформина гидрохлорида 250 мг и глибенкламида 1,25 мг не показала большей эффективности, чем применение отдельно метформина гидрохлорида или глибенкламида в отношении снижения HbA<sub>1c</sub> по сравнению с исходным уровнем. Таким образом, лекарственное средство Глюкованс® не следует применять у детей.

#### **Фармакокинетика**

##### Связанная с применением комбинации

Сочетание метформина и глибенкламида в одной лекарственной форме имеет ту же биодоступность, что и при приеме таблеток, содержащих метформин или глибенкламид по отдельности. Прием пищи не влияет на биодоступность метформина в сочетании с



глибенкламидом. На биодоступность глибенкламида он тоже не влияет, однако скорость абсорбции глибенкламида при приеме пищи возрастает.

Связанная с метформином

*Абсорбция:*

После приема внутрь таблетки метформина, максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигается примерно через 2,5 часа ( $t_{max}$ ). Абсолютная биодоступность 500 мг или 850 мг таблетки метформина составляет примерно 50-60% у здоровых пациентов. После приема внутрь, примерно 20-30% выводится через желудочно-кишечный тракт в неизменном виде.

При пероральном применении, абсорбция метформина является насыщаемой и неполной. Считается, что фармакокинетика абсорбции метформина не находится в линейной зависимости. При приеме обычных доз метформина и обычном режиме дозирования, стойкий уровень концентрации в плазме крови достигается через 24-48 часов и в целом составляет менее 1 г/мл. В ходе контролируемых клинических исследований, максимальный уровень метформина в плазме крови ( $C_{max}$ ) не превышал 5 мкг/мл, даже при приеме максимальных доз.

*Распределение:*

Практически не связывается с белками плазмы. Метформин распадается в эритроцитах. Пик концентрации в крови ниже, чем в плазме, и наступает примерно в одно и то же время. Красные клетки крови при распределении в основном выступают в роли вторичного компартмента. Средний объем распределения варьирует в диапазоне от 63 до 276 л.

*Биотрансформация:*

Метформин выводится с мочой в неизменном виде. В организме человека метаболитов не обнаружено.

*Выведение:*

Почечный клиренс метформина равен  $>400$  мл/мин, указывая на то, что метформин выводится путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После приема внутрь конечный период полувыведения составляет примерно 6,5 часов.

При нарушении функции почек почечный клиренс снижается, также, как и клиренс креатинина, при этом период полувыведения увеличивается, что приводит к увеличению концентрации метформина в плазме крови.

Связанная с глибенкламидом

*Абсорбция:*

Глибенкламид очень хорошо абсорбируется ( $>95\%$ ) при пероральном применении. Пик концентрации в плазме крови достигается в течение 4 часов.

*Распределение:*

Глибенкламид прочно связывается с альбумином плазмы (99%), что может обуславливать некоторые лекарственные взаимодействия.

*Биотрансформация:*

Глибенкламид полностью метаболизируется в печени с образованием двух метаболитов. Печеночная недостаточность снижает метаболизм глибенкламида и, соответственно, замедляет его экскрецию.

*Выведение:*

Глибенкламид выводится в виде метаболитов через желчные пути (60%) и с мочой (40%), выведение завершается в течение 45-72 часов. Конечный период полувыведения составляет 4-11 часов.

Билиарная экскреция метаболитов повышается в случае почечной недостаточности, в соответствии с тяжестью нарушения функции почек до тех пор, пока клиренс креатинина не достигает 30 мл/мин. Таким образом, выведение глибенкламида не зависит от наличия почечной недостаточности до того момента, пока клиренс креатинина остается выше 30 мл/мин.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Пациенты детского возраста

Различий в фармакокинетике глибенкламида и метформина между детьми и здоровыми взрослыми соответствующего веса и пола не выявлено.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Сахарный диабет II типа у взрослых для замещения предшествующей терапии двумя препаратами (метформином и производным сульфонилмочевины) у больных со стабильным и хорошо контролируемым уровнем гликемии.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

*Подбор доз*

Лекарственное средство Глюкованс® предназначено для приема внутрь.

Только для применения у взрослых пациентов.

Общая информация:

Дозу препарата определяет врач индивидуально для каждого пациента в зависимости от индивидуального метаболического ответа (уровень гликемии, HbA1c).

Начало лечения:

Начальная доза комбинации не должна превышать дневную дозу глибенкламида или метформина, применявшуюся ранее; дозу препарата постепенно повышают в зависимости от уровня гликемии.

Титрация дозы:

В зависимости от уровня гликемии каждые 2 или более недель после начала лечения дозу препарата корректируют, увеличивая количество принимаемых таблеток на 1 таблетку.

Постепенное увеличение дозы может способствовать желудочно-кишечной переносимости и препятствовать развитию гипогликемии.

Максимальная рекомендуемая суточная доза:

Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 4 таблетки препарата Глюкованс® 500 мг/5 мг или 6 таблеток препарата Глюкованс® 500 мг/2,5 мг.

Комбинация с инсулинотерапией:

Клинические данные о применении данного лекарственного средства в сочетании с инсулинотерапией отсутствуют.

Пожилые пациенты:

Пациенты в возрасте 65 лет и старше: начальная и поддерживающая доза глибенкламида должна тщательно подбираться с целью снижения риска развития гипогликемии. Лечение следует начинать с наименьшей доступной дозы и при необходимости постепенно ее повышать. Увеличение дозы у таких пациентов до максимально возможной не рекомендуется во избежание риска развития гипогликемии. Необходимо проводить регулярную оценку функции почек (см. раздел «Меры предосторожности»).

Пациенты детского возраста:

Препарат Глюкованс® не рекомендован для применения у детей (см. раздел «Фармакодинамика»).

*Способ применения*

Режим дозирования зависит от индивидуального назначения:

Для дозирования 500 мг/2,5 мг и 500 мг/5 мг:

- Один раз в день, утром во время завтрака, при назначении 1 таблетки в день.
- Два раза в день, утром и вечером, при назначении 2 или 4 таблеток в день.

Для дозирования 500 мг/2,5 мг:

- Три раза в день, утром, днем и вечером, при назначении 3, 5 или 6 таблеток в день.

Для дозирования 500 мг/5 мг:

- Три раза в день, утром, днем и вечером, при назначении 3

Таблетки следует принимать во время еды. Режим дозирования должен подбираться в соответствии с индивидуальными предпочтениями к приему пищи. Тем не менее, каждый прием должен сопровождаться приемом пищи с высоким содержанием углеводов для предотвращения возникновения гипогликемии.

При совместном назначении с препаратами, способствующими выведению желчных кислот, лекарственное средство Глюкованс® рекомендуется принимать как минимум за 4 часа до приема этих препаратов с целью минимизации риска снижения абсорбции (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- повышенная чувствительность к метформину, глибенкламиду или другим производным сульфонилмочевины и сульфонидам, а также к вспомогательным веществам (см. раздел «Состав»);
- сахарный диабет I типа (инсулинозависимый диабет), диабетическая прекома;
- метаболический ацидоз любого типа (лактоацидоз, диабетический кетоацидоз);
- почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин);
- острые состояния, которые могут приводить к изменению функции почек: дегидратация, тяжелая инфекция, шок;
- острые или хронические заболевания, которые сопровождаются гипоксией тканей: сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок;
- печеночная недостаточность, хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация;
- порфирия;
- период грудного вскармливания;
- одновременный прием миконазола (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### **ПРИМЕНЕНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**

#### *Беременность*

Доклинические и клинические данные по применению комбинации метформина и глибенкламида в период беременности отсутствуют.

#### Риск, связанный с диабетом

Неконтролируемый диабет (гестационный или перманентный) повышает риск развития врожденных аномалий и перинатальной смертности. Диабет должен подвергаться максимально возможному контролю в течение всего периода вынашивания с целью снижения риска развития врожденных аномалий.

#### Риск, связанный с применением метформина

В ходе исследований на животных не было выявлено негативного влияния на течение беременности и родов, эмбриональное развитие и развитие плода, постнатальное развитие. Ограниченное количество данных о применении метформина во время беременности не указывают на повышенный риск развития врожденных аномалий.

#### Риск, связанный с применением глибенкламида

Исследования на животных не выявили тератогенного действия. Ввиду отсутствия тератогенного действия у животных, развития мальформаций у плода при применении у человека не ожидается, поскольку к настоящему моменту в ходе надлежащих образом контролируемых исследований на животных двух видов было установлено, что вещества, известные как приводящие к развитию мальформаций у человека, обладают тератогенной активностью.

В клинической практике в настоящее время отсутствуют данные, которые можно было бы использовать при оценке потенциального риска развития мальформаций или фетотоксичности в связи с применением глибенкламида во время беременности.

#### Лечение

Адекватный контроль уровня глюкозы в крови позволяет беременности у данной категории пациентов протекать нормально. Лекарственное средство Глюкованс® не следует применять для лечения диабета во время беременности.

Важно, чтобы для достижения адекватного контроля уровня глюкозы в крови во время беременности использовался инсулин. Рекомендуется перевод пациента с приема пероральных гипогликемических препаратов на прием инсулина во время планирования беременности или на период самой беременности. Рекомендуется проведение контроля уровня глюкозы в крови новорожденных.

#### Грудное вскармливание

Метформин выводится с грудным молоком. При применении метформина нежелательных реакций у новорожденных/младенцев на грудном вскармливании или у матерей отмечено не было. Тем не менее, ввиду отсутствия данных о проникновении глибенкламида в грудное молоко у человека и в связи с риском развития неонатальной гипогликемии, применение данного лекарственного средства при грудном вскармливании противопоказано.

#### Фертильность

Репродуктивная функция женских и мужских особей у крыс не подвергалась изменению на фоне приема метформина в дозе 600 мг/кг/сутки, что примерно в три раза больше максимальной рекомендованной суточной дозы, рассчитанной с учетом площади поверхности тела.

Репродуктивная функция женских и мужских особей у крыс не подвергалась изменению на фоне перорального приема глибенкламида в дозах 100 и 300 мг/кг/день.

### **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

В начале лечения наиболее частыми нежелательными реакциями являются тошнота, рвота, диарея, боль в животе и потеря аппетита, которые в большинстве случаев проходят самостоятельно. Во избежание развития данных нежелательных реакций суточную дозу лекарственного средства Глюкованс® рекомендуется принимать в 2 или 3 приема в течение дня и постепенно повышать дозу.

В начале лечения может возникнуть преходящее нарушение зрения из-за снижения содержания глюкозы в крови.

При лечении лекарственным средством Глюкованс® могут наблюдаться следующие нежелательные реакции. Частота нежелательных реакций расценивается следующим образом: 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:  $< 1/10000$ .

#### Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Данные нежелательные реакции исчезают после отмены препарата.

*Редко:* лейкопения, тромбоцитопения.

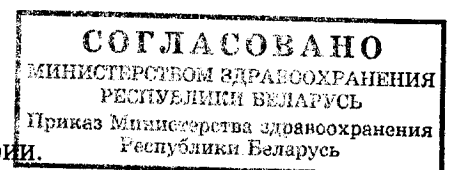
*Очень редко:* агранулоцитоз, гемолитическая анемия, аплазия костного мозга и панцитопения.

#### Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Гипогликемия (см. раздел «Меры предосторожности»).

*Нечасто:* приступы печеночной порфирии и кожной порфирии.

*Очень редко:* лактоацидоз (см. раздел «Меры предосторожности»); снижение всасывания витамина В<sub>12</sub>, сопровождавшееся снижением его концентрации в сыворотке крови при длительном применении метформина (при обнаружении мегалобластной анемии необходимо учитывать возможность такой этиологии); дисульфирамподобная реакция при употреблении



алкоголя.

Нарушения со стороны нервной системы:

*Часто:* нарушение вкуса.

Нарушения со стороны зрения:

В начале лечения может возникнуть преходящее нарушение зрения из-за снижения содержания глюкозы в крови.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

*Очень часто:* желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота, рвота, диарея, боли в животе и потеря аппетита. Данные симптомы чаще встречаются в начале лечения и в большинстве случаев проходят самостоятельно. Для профилактики развития указанных симптомов рекомендуется принимать препарат в 2 или 3 приема; медленное повышение дозы препарата также улучшает его переносимость.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Могут встречаться реакции перекрестной реактивности к сульфонидам и их производным.

*Редко:* кожные реакции такие, как зуд, крапивница, макулопапулезная сыпь.

*Очень редко:* кожный или висцеральный аллергический васкулит, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, фотосенсибилизация, крапивница вплоть до развития шока.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

*Очень редко:* нарушение показателей функции печени или гепатит, требующие прекращения лечения.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:

*Нечасто:* среднее или умеренное увеличение концентраций мочевины и креатинина в сыворотке крови.

*Очень редко:* гипонатриемия.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства. Это позволит обеспечить непрерывный мониторинг отношения пользы и риска лекарственного средства.

При появлении нежелательной реакции, указанной в данной инструкции по медицинскому применению или не упомянутой в ней, пациентам рекомендуется обратиться к лечащему врачу.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (см. раздел «Информацию о нежелательных реакциях направлять по адресу»).

## ПЕРЕДОЗИРОВКА

При передозировке возможно развитие гипогликемии из-за наличия производного сульфонилмочевины (см. раздел «Меры предосторожности»).

Длительная передозировка или наличие сопряженных факторов риска могут спровоцировать развитие лактоацидоза из-за наличия в составе метформина (см. раздел «Меры предосторожности»). Лактоацидоз является состоянием, требующим неотложной медицинской помощи; лечение лактоацидоза должно проводиться в клинике. Наиболее эффективным методом лечения, позволяющим выводить

лактоион метформина. Является  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Клиренс глибенкламида в плазме крови может увеличиваться у пациентов с заболеваниями печени. Поскольку глибенкламид активно связывается с белками крови, то он не элиминируется при диализе.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

### **Противопоказанные комбинации**

#### **Связанные с применением глибенкламида**

*Миконазол (системное применение, гель для обработки полости рта):* Увеличение гипогликемического эффекта с возможным развитием гипогликемии и даже комы (см. раздел «Противопоказания»).

### **Нерекомендуемые комбинации**

#### **Связанные с применением производных сульфонилмочевины**

##### *Алкоголь:*

Очень редко наблюдается антабусная реакция (непереносимость алкоголя) при одновременном приеме алкоголя и глибенкламида.

Усиление гипогликемического действия (посредством ингибирования компенсаторных реакций), что может способствовать развитию гипогликемической комы (см. раздел «Меры предосторожности»). В период лечения препаратом Глюкованс® следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих алкоголь.

##### *Фенилбутазон (системное применение):*

Повышает гипогликемический эффект производных сульфонилмочевины (замещая производные сульфонилмочевины в местах связывания с белком и/или уменьшая их элиминацию). Предпочтительно использовать другие противовоспалительные средства, обнаруживающие меньшие взаимодействия, или же предупреждать пациента о необходимости самостоятельного контроля уровня гликемии; при необходимости, следует скорректировать дозу при совместном применении противовоспалительного средства и после его прекращения.

#### **Связанные с применением всех гипогликемических средств**

##### *Даназол:*

Если совместное применение является необходимым, следует предупредить пациента об осуществлении обязательного самостоятельного контроля уровня глюкозы в крови. При одновременном применении даназола и после его прекращения по возможности следует скорректировать дозу гипогликемического средства.

#### **Связанные с применением метформина**

##### *Алкоголь:*

Риск развития лактоацидоза усиливается при острой алкогольной интоксикации, особенно в случае голодания (см. раздел «Меры предосторожности»), или плохого питания, или печеночной недостаточности.

В период лечения препаратом Глюкованс® следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих алкоголь.

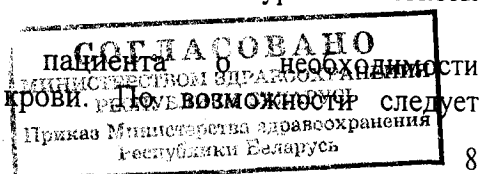
### **Комбинации, требующие осторожности**

#### **Связанные с применением всех гипогликемических средств**

##### *Хлорпромазин:*

В высоких дозах (100 мг хлорпромазина в сутки) вызывает повышение уровня глюкозы крови (снижение выброса инсулина).

Меры предосторожности: следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови. По возможности следует



скорректировать дозу гипогликемического средства в ходе одновременного применения нейрорептика и после прекращения его применения.

*Кортикостероиды (глюкокортикостероиды) и тетракозактид (системное и местное применение):*

Увеличение в крови содержания глюкозы, иногда сопровождающееся кетозом (кортикостероиды вызывают снижение толерантности к глюкозе).

Меры предосторожности: следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови. По возможности следует скорректировать дозу гипогликемического средства в ходе одновременного применения кортикостероидов и после прекращения их применения.

*$\beta_2$ -адреномиметики:*

Повышение концентрации глюкозы в крови за счет стимуляции  $\beta_2$ -адренорецепторов.

Меры предосторожности: необходимо предупредить пациента и установить контроль содержания глюкозы в крови, возможен перевод на инсулинотерапию.

*Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (напр., каптоприл, эналаприл):*

Применение ингибиторов АПФ способствует снижению содержания глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу препарата Глюкованс® в ходе одновременного применения с ингибиторами АПФ и после прекращения их применения.

#### Связанные с применением метформина

*Диуретики:*

Лактоацидоз, возникающий при приеме метформина на фоне функциональной почечной недостаточности, вызванной приемом диуретиков, в особенности петлевых.

*Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства:*

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных средств может привести к развитию почечной недостаточности. Это может послужить причиной кумуляции метформина и развития лактоацидоза. Лечение препаратом Глюкованс® необходимо отменить в зависимости от функции почек за 48 часов до или на время исследования и не возобновлять ранее 48 часов после, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной.

*Транспортеры органических катионов (ОСТ):*

Метформин является субстратом для транспортеров двух типов – ОСТ1 и ОСТ2.

Совместное применение метформина с:

- субстратами/ингибиторами ОСТ1 (такими как верапамил) может снижать эффективность метформина;
- индукторами ОСТ1 (такими как рифампицин) может повышать его абсорбцию в желудочно-кишечном тракте и тем увеличивать его эффективность.
- субстратами/ингибиторами ОСТ2 (такими как циметидин, долутеграбир, кризотиниб, олапариб, даклатасвир, вандетаниб) может снижать выведение метформина почками и тем самым приводить к увеличению концентрации метформина в плазме.

Таким образом, рекомендуется проявлять осторожность при совместном применении указанных лекарственных средств с метформином, а также рассмотреть возможность коррекции дозы, в особенности у пациентов с почечной недостаточностью.

#### Связанные с применением глибенкламида

*$\beta$ -адреноблокаторы:*

Все  $\beta$ -блокаторы маскируют некоторые симптомы гипогликемии: сердцебиение и тахикардию; большинство неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов повышают частоту развития и тяжесть гипогликемии.

Следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови, особенно в начале лечения.

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
г. республика Беларусь

**Флуконазол:**

Увеличение периода полувыведения сульфонилмочевины с возможным возникновением проявлений гипогликемии.

Следует предупредить пациента о необходимости самостоятельного контроля содержания глюкозы в крови; может потребоваться корректировка дозы гипогликемических препаратов в ходе одновременного лечения флуконазолом и после прекращения его применения.

**Бозентан:**

Бозентан снижает концентрацию глибенкламида в крови, вследствие чего повышается риск снижения гипогликемического действия глибенкламида. У пациентов, одновременно получающих глибенкламид и бозентан, было отмечено повышение уровня печеночных ферментов.

Следует предупредить пациента, установить постоянный контроль уровня гликемии и печеночных ферментов в крови, а при необходимости также скорректировать дозу гипогликемических препаратов.

**Средства, способствующие выведению желчных кислот:**

При совместном применении концентрация глибенкламида в плазме снижается, что может привести к снижению гипогликемического действия. Данный эффект не наблюдался при приеме глибенкламида за определенный период времени до приема другого средства. Лекарственное средство Глюкованс® рекомендуется принимать не менее чем за 4 часа до приема средства, способствующего выведению желчных кислот.

**Другие взаимодействия: комбинации, которые следует принять во внимание:****Связанные с применением глибенкламида****Десмопрессин:**

Снижение антидиуретического эффекта.

**МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ****Лактоацидоз**

Лактоацидоз является крайне редким, но серьезным (высокая смертность при отсутствии неотложного лечения) осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза у пациентов, получавших метформин, возникали в основном у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. Частота возникновения лактоацидоза может и должна быть снижена путем оценки и других сопряженных факторов риска, таких как плохо контролируемый диабет, кетоз, продолжительное голодание, алкоголизм, печеночная недостаточность и любое состояние, связанное с выраженной гипоксией.

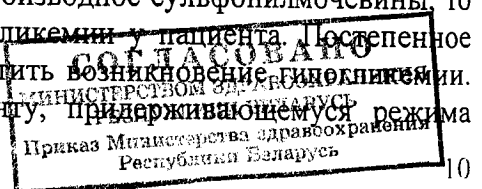
**Диагностика:**

Следует учитывать риск развития лактоацидоза при появлении неспецифических признаков таких, как мышечные судороги, сопровождающиеся диспепсическими расстройствами. болью в животе и выраженной слабостью.

Это состояние может сопровождаться ацидотической одышкой, болью в животе, гипотермией и комой. Диагностическими лабораторными показателями являются: низкий показатель pH крови, концентрация лактата в плазме выше 5 ммоль/л, повышенный анионный интервал и соотношение лактат/пируват. При подозрении на метаболический ацидоз прием данного лекарственного средства должен быть прекращен, а пациент должен быть немедленно госпитализирован (см. раздел «Передозировка»).

**Гипогликемия**

Так как лекарственное средство Глюкованс® содержит производное сульфонилмочевины, то его прием сопровождается риском возникновения гипогликемии у пациента. Постепенное титрование дозы после начала лечения может предотвратить возникновение гипогликемии. Данное лечение может быть назначено только пациенту, придерживающемуся режима



регулярного приема пищи (включая завтрак). Важно, чтобы потребление углеводов было регулярным, так как риск развития гипогликемии увеличивается при позднем приеме пищи, недостаточном или несбалансированном потреблении углеводов. Развитие гипогликемии наиболее вероятно при гипокалорийной диете, после интенсивной или продолжительной физической нагрузки, при употреблении алкоголя или при приеме комбинации гипогликемических средств.

*Диагностика:*

Другими симптомами гипогликемии у больных сахарным диабетом могут являться головная боль, голод, тошнота, рвота, выраженная усталость, расстройства сна, возбужденное состояние, агрессия, нарушение концентрации внимания и психомоторных реакций, депрессия, спутанность сознания, нарушение речи, нарушение зрения, дрожь, паралич и парестезия, головокружение, делирий, судороги, сонливость, бессознательное состояние, поверхностное дыхание и брадикардия. В результате компенсаторных реакций, вызванных гипогликемией, может возникать потливость, страх, тахикардия, гипертензия, сердцебиение, стенокардия и аритмия. Последние симптомы могут отсутствовать, если гипогликемия развивается медленно, в случае вегетативной нейропатии или при одновременном приеме  $\beta$ -адреноблокаторов, клонидина, резерпина, гуанетидина или симпатомиметиков.

*Лечение гипогликемии:*

Умеренные симптомы гипогликемии без потери сознания или неврологической симптоматики следует корректировать незамедлительным приемом сахара. Должны быть внесены изменения в подбор дозировки и/или режим приема пищи. Тяжелые гипогликемические реакции, сопровождающиеся комой, судорожными припадками или другими неврологическими проявлениями, также возможны и требуют незамедлительного внутривенного введения глюкозы, как только диагноз поставлен или при подозрении на него, перед немедленной госпитализацией пациента.

Тщательный отбор пациентов, подбор дозы и надлежащие инструкции для пациента являются важными для снижения риска развития гипогликемии. Если у пациента повторяются приступы гипогликемии, которые являются либо тяжелыми, либо связанными с незнанием симптомов, следует рассмотреть возможность лечения другими гипогликемическими средствами.

*Факторы, способствующие развитию гипогликемии:*

- одновременное употребление алкоголя, особенно при голодании,
- отказ или (особенно касается пожилых пациентов) неспособность пациента взаимодействовать с врачом и следовать рекомендациям, изложенным в инструкции по применению,
- плохое питание, нерегулярный прием пищи, пропуск приемов пищи, голодание или изменения в диете,
- дисбаланс между физической нагрузкой и приемом углеводов,
- почечная недостаточность,
- тяжелая печеночная недостаточность,
- передозировка лекарственным средством Глюкованс<sup>®</sup>,
- отдельные эндокринные нарушения: недостаточность функции щитовидной железы, гипофиза и надпочечников,
- одновременный прием отдельных лекарственных препаратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

*Почечная и печеночная недостаточность:*

Фармакокинетика и/или фармакодинамика может меняться у пациентов с печеночной недостаточностью или тяжелой почечной недостаточностью. Следует избегать применения у таких

пациентов гипогликемия может быть продолжительной, в этом случае должно быть начато соответствующее лечение.

*Пожилые пациенты:*

Возраст 65 лет и старше расценивается как фактор риска для развития гипогликемии у пациентов, получающих лечение производными сульфонилмочевины. Диагностика гипогликемии у пожилых пациентов представляется затруднительной. Начальная и поддерживающая доза глибенкламида должна тщательно подбираться с целью снижения риска развития гипогликемии (см. раздел «Способ применения и дозы»).

*Информация для пациента:*

Информация о риске возникновения гипогликемии, ее симптомах и лечении, также, как и предшествующих ей состояниях, должна быть разъяснена пациенту и его или ее семье. Также следует учитывать риск развития лактоацидоза при появлении неспецифических признаков таких, как мышечные судороги, сопровождающиеся диспепсическими расстройствами, болью в животе и выраженной слабостью, ацидотической одышкой, гипотермией и комой.

В частности, пациента нужно проинформировать о важности соблюдения диеты, следовании программе регулярных физических нагрузок и регулярного измерения уровня гликемии.

Нестабильность содержания глюкозы в крови

В случае хирургического вмешательства или другой причины декомпенсации диабета, рекомендуется предусмотреть временный переход на инсулинотерапию.

Симптомами гипергликемии являются учащенное мочеиспускание, выраженная жажда, сухость кожи.

Функция почек

Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения, и регулярно в последующем, необходимо определять клиренс креатинина и/или содержание креатинина в сыворотке крови по формуле Кокрофта-Голта:

- не реже одного раза в год у пациентов с нормальной функцией почек,
- от 2 до 4 раз в год у пожилых пациентов, а также у пациентов с клиренсом креатинина на нижней границе нормы.

Снижение функции почек у пожилых пациентов наблюдается часто и протекает бессимптомно. Рекомендуется соблюдать особую осторожность в случаях, когда функция почек может быть нарушена, например, у пожилых пациентов, или в случае начала антигипертензивной терапии, приема диуретиков или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Применение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств

Внутрисосудистое введение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств в ходе радиологических исследований может привести к почечной недостаточности. Это может привести к кумуляции метформина и привести к развитию лактоацидоза. В зависимости от состояния функции почек, за 48 часов до обследования или на момент обследования прием лекарственного средства Глюкованс® следует прекратить. Лечение рекомендуется возобновить не ранее, чем через 48 часов, и только после того, как функция почек была оценена и признана нормальной (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Совместное применение глибенкламида с другими лекарственными средствами

Совместное применение глибенкламида с алкоголем, фенилбутазоном и даназолом не рекомендовано (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### Хирургические вмешательства

Ввиду того, что лекарственное средство Глюкованс® содержит метформина гидрохлорид, прием препарата должен быть прекращен за 48 часов до планового хирургического вмешательства с общей, спинальной или перидуральной анестезией и не должен возобновляться ранее, чем через 48 часов после вмешательства или получения перорального питания и только после того, как функция почек была оценена и признана нормальной.

### Другие меры предосторожности

Все пациенты должны продолжать придерживаться диеты с регулярным распределением потребления углеводов в течение дня. Пациентам с повышенным весом следует придерживаться гипокалорийной диеты.

Выполнение регулярных физических нагрузок необходимо при приеме Глюкованс®. Рутинные лабораторные тесты по контролю диабета (уровень гликемии, HbA1c) должны проводиться регулярно.

Лечение пациентов с дефицитом ГбФД при помощи производных сульфонилмочевины могут привести к гемолитической анемии. Поскольку глибенкламид относится к классу производных сульфонилмочевины, следует соблюдать осторожность при приеме Глюкованс® у пациентов с дефицитом ГбФД, а также может рассматриваться альтернативный вариант лечения препаратами, не относящимися к производным сульфонилмочевины.

Глюкованс® содержит лактозу, поэтому его применение не рекомендовано пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

### **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ**

Пациенты должны быть информированы о риске возникновения гипогликемии и должны соблюдать меры предосторожности при управлении автомобилем и работе с механизмами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

### **ФОРМА ВЫПУСКА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг/2,5 мг и 500 мг/5 мг.

*Упаковка:* По 15 таблеток покрытых пленочной оболочкой в ПВХ/Ал блистер. По 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

На блистер и картонную пачку нанесен символ «М» для защиты от фальсификации.

### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

При температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

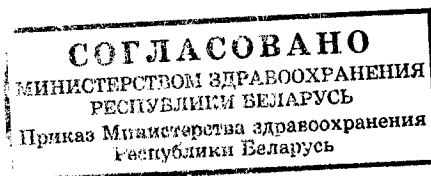
### **СРОК ГОДНОСТИ**

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

По рецепту.



**ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Мерк Сантэ с.а.с. (Merck Sante s.a.s.)  
37 rue Сен Ромен, 69379 Лион, Франция  
37 rue Saint Romain, 69379 Lyon, France

**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

Мерк Сантэ с.а.с. (Merck Sante s.a.s.)  
Сентр де Продуксьон Семуа, 2 rue дю Прессуар Вер, 45400 Семуа, Франция  
Centre de Production Semoy, 2 rue du Pressoir Vert, 45400 Semoy, France

**Информацию о нежелательных реакциях направлять по адресу:**

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»  
Товарищеский пер., 2а, 220037, г. Минск, Республика Беларусь  
Адрес эл. почты: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

**Адрес организации, принимающей претензии от потребителей по качеству продукции (товара) на территории Республики Беларусь, Азербайджан, Армении, Грузии:**

*Представительство акционерного общества «Acino Pharma AG»  
Республика Беларусь, 220062, г. Минск, пр-т Победителей, 104-20  
Тел. + 375 29 7057777*

*Адрес эл. почты: [Vadim.Chupakhin@acino.swiss](mailto:Vadim.Chupakhin@acino.swiss)*

**Адрес организации, принимающей претензии от потребителей по качеству продукции (товара) на территории Республик Таджикистан, Туркменистан:**

*ТОО "Ацино Каз"  
Республика Казахстан, 050010, г. Алматы, ул. Бегалина, 136А  
Тел. +7 701 720 63 10*

*Адрес эл. почты: [lyubov.tsoy@acino.swiss](mailto:lyubov.tsoy@acino.swiss)*

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь