

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГЛІБОМЕТ®

(GLIBOMET®)

Склад:

діючі речовини: метформіну гідрохлорид та глібенкламід;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 400 мг та глібенкламіду 2,5 мг;

допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, макрогол 6000, повідон, натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, гліцерину дибегенат, магнію стеарат; оболонка Opadry White (гіпромелоза, титану діоксид (E 171), тальк, макрогол 6000).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: Від білого до майже білого кольору, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з насічкою для поділу з одного боку. На боці, що не містить насічки для поділу, нанесено тиснення "2,5", на напівкруглих половинах іншого боку нанесено тиснення "B" і "1".

Фармакотерапевтична група.

Протидіабетичні засоби. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих засобів.

Код АТХ А10В D02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Препарат Глібомет® містить глібенкламід – сульфонілсечовину другого покоління, який у низьких дозах впливає на кінетику продукування інсуліну протягом не дуже тривалого періоду часу та повторно після кожного прийому, та метформін – бігуанід, який стимулює периферичну чутливість тканини до дії інсуліну (підвищення зв'язування інсуліну з рецепторами, посилення ефекту на пострецепторному рівні), регулює всмоктування глюкози в кишечнику, пригнічує глюконеогенез та відновлює ліпідний обмін, зменшує надмірну вагу тіла у хворих на цукровий

діабет з надмірною масою тіла, а також зменшує адгезивність тромбоцитів та чинить фібринолітичну дію; усі ці ефекти пов'язані з покращеною переносимістю, простотою застосування та зниженням ризику лактацидемії порівняно з іншими бігуанідами.

Взаємно посилююча активність двох діючих компонентів препарату: стимулюючий ефект сульфонілсечовини щодо продукування ендogenous інсуліну (панкреатична дія) та прямий вплив бігуаніду на м'язову тканину, що призводить до значного збільшення засвоєння глюкози (позапанкреатична дія), та печінкову тканину (зниження глюконеогенезу), – дозволяє при певному співвідношенні доз зменшити вміст кожного компонента, що сприяє профілактиці надмірної стимуляції бета-клітин підшлункової залози, а, отже, зменшенню ризику дисфункції органа, а також забезпечує безпеку та зниження частоти побічних дій.

Фармакокінетика.

Глібенкламід на 84 % всмоктується у травному тракті та виводиться через травний тракт та з сечею після його перетворення у печінці в неактивні метаболіти; період напіввиведення становить 5 годин; ступінь зв'язування з білками плазми – 97 %.

Метформін всмоктується у травному тракті; швидко виводиться з калом та сечею; не зв'язується з білками плазми, не піддається метаболізму в організмі; період напіврозпаду у плазмі складає близько двох годин.

Доклінічні дані з безпеки

Результати досліджень гострої токсичності, проведені на тваринах, засвідчили відсутність синергізму токсичності діючих речовин. Пероральне застосування тваринам протягом 26 тижнів не призводило до смерті, змін стану здоров'я, зменшення споживання води або їжі.

Застосування не вплинуло на криву росту, кількість клітин крові, функцію печінки, біохімічні аналізи крові, аналізи сечі, вагу та макро-мікроскопічний вигляд органів і систем.

Тератогенні дослідження не виявили токсичного впливу на вагітність та плід.

Клінічні характеристики.

Показання.

Цукровий діабет II типу (інсулінонезалежний цукровий діабет – ІНЦД) при недостатній ефективності дієтотерапії або дієтотерапії із застосуванням препаратів сульфонілсечовини або бігуанідів.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючих речовин (глібенкламїду, метформіну), до інших компонентів лікарського засобу або до інших препаратів сульфонілсечовини, до сульфонамідів;
- повна неефективність лікування глібенкламідом при цукровому діабеті II типу;

- гестаційний цукровий діабет;
- цукровий діабет I типу (інсулінозалежний);
- будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз);
- діабетична кома та прекома;
- діабет з епізодами лактоацидозу в анамнезі;
- панкреатектомія;
- печінкова недостатність;
- ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв);
- сумісна терапія з діуретиками або антигіпертензивними препаратами, які можуть викликати погіршення функції нирок; застосування протягом 48 годин до або після внутрішньовенного введення йодовмісних рентгеноконтрастних речовин;
- тяжкі серцево-судинні захворювання (серцева недостатність класу I-IV за класифікацією NYHA (Нью-Йоркська кардіологічна асоціація), кардіогенний або токсичний шок, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, порушення периферичного артеріального кровообігу);
- дихальна недостатність;
- адренокортикальна недостатність;
- гостра алкогольна інтоксикація, хронічний алкоголізм;
- жорстка низькокалорійна дієта, особливо голодування, та/або недостатнє харчування;
- гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання;
- тяжкі дистрофічні захворювання;
- тяжка гостра кровотеча;
- шок;
- гангрена;
- період вагітності та годування груддю;
- одночасне лікування бозентаном;
- застосування за 2 дні до або після хірургічного втручання;
- порфірія;

- сумісна терапія з міконазолом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Комбінації, застосування яких протипоказано.

Пов'язані з глібенкламідом.

Міконазол (для системного застосування, пероральний гель) посилює гіпоглікемічний ефект з можливим проявом симптомів гіпоглікемії або навіть коми (див. розділ «Протипоказання»).

Комбінації, що не рекомендується застосовувати.

Пов'язані з похідними сульфонілсечовини.

Алкоголь – ефект антабуса (непереносимість алкоголю), особливо при застосуванні хлорпропаміду, глібенкламіду, гліпізиду, толбутаміду.

Посилення гіпоглікемічної дії (через інгібування компенсаторних реакцій) може призвести до гіпоглікемічної коми.

Під час прийому препарату слід уникати вживання алкоголю та застосування лікарських засобів, що містять спирт.

Фенілбутазон (для системного застосування) підсилює гіпоглікемічну дію похідних сульфонілсечовини (заміщує їхній зв'язок з протеїнами плазми та/або зменшує їх виведення). Рекомендується застосовувати інший протизапальний лікарський засіб, що має меншу кількість взаємодій, або попередити пацієнта про необхідність посилення самоконтролю. У разі потреби дозу препарату слід відкоригувати під час та після терапії протизапальним лікарським засобом.

Антибактеріальні препарати. Одночасне застосування похідних сульфонілсечовини, включаючи глібенкламід, з деякими антибактеріальними препаратами, такими як сульфонаміди (наприклад, ко-тримоксазол), левофлоксацин або кларитроміцин, може підвищувати ризик тяжкої гіпоглікемії.

Циклофосфамід. Одночасне застосування похідних сульфонілсечовини, включаючи глібенкламід, та циклофосфаміду може підвищувати ризик тяжкої гіпоглікемії.

Фенірамідол. Одночасне застосування похідних сульфонілсечовини, включаючи глібенкламід, і фенірамідолу підвищує ризик тяжкої гіпоглікемії.

Пов'язані з усіма протидіабетичними засобами.

Даназол. Якщо ця комбінація є обов'язковою, слід попередити пацієнта про необхідність підвищення контролю за показниками рівня глюкози в крові. У разі потреби дозу протидіабетичного препарату слід відкоригувати під час і після терапії даназолом.

Пов'язані з метформіном.

Алкоголь. Підвищення ризику лактоацидозу під час гострої алкогольної інтоксикації, особливо при

- голодуванні, недоїданні;
- печінковій недостатності.

Слід уникати вживання алкоголю та застосування лікарських засобів, що містять спирт.

Йодовмісні рентгеноконтрастні речовини. Застосування метформіну слід припинити до або під час проведення рентгенологічного дослідження та не поновлювати раніше ніж через 48 годин після його завершення і лише після повторної оцінки функції нирок та підтвердження відсутності подальшого погіршення стану нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Комбінації, які слід застосовувати з обережністю.

Взаємодії з усіма протидіабетичними засобами.

Хлорпромазин. При прийомі високих доз (100 мг хлорпромазину на добу) підвищується рівень глюкози у крові (зменшення продукування інсуліну). Слід попередити пацієнта про необхідність посилення контролю за показниками рівня глюкози в крові. У разі потреби дозу цукрознижувального препарату слід відкоригувати під час і після терапії нейролептиками.

Пергексилін. Застосування пергексиліну може призвести до розвитку гіпоглікемії. При одночасному застосуванні пергексиліну з протидіабетичними препаратами слід попередити пацієнта про необхідність посилення контролю за показниками рівня глюкози в крові.

Кортикостероїди (глюкокортикоїди) і тетракозактиди (системної і місцевої дії). Підвищується рівень глюкози в крові, що іноді супроводжується кетозом (зменшують толерантність до вуглеводів при застосуванні кортикостероїдів, відносний дефіцит інсуліну). Слід попередити пацієнта про необхідність посилення контролю за показниками рівня глюкози в крові. У разі потреби дозу протидіабетичного препарату слід відкоригувати під час і після терапії кортикостероїдами.

β_2 -агоністи. Підвищується рівень глюкози в крові. Слід попередити пацієнта про необхідність посилення контролю за рівнем глюкози в крові, у разі потреби – перевести пацієнта на терапію інсуліном.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (наприклад, каптоприл, еналаприл). Знижується рівень глюкози в крові. У разі необхідності слід відкоригувати дозу препарату Глібомет[®] під час і після припинення прийому інгібіторів АПФ.

Пов'язані з метформіном.

Транспортери органічних катіонів OCT1 та OCT2.

Метформін є субстратом обох транспортерів OCT1 і OCT2.

Супутне застосування метформіну з:

- інгібіторами OCT1 (такими як верапаміл) може зменшити ефективність метформіну;
- індукторами OCT1 (такими як рифампіцин) може збільшити шлунково-кишкове всмоктування та ефективність метформіну;
- інгібіторами OCT2 (такими як циметидин, долутегравір, ранолазин, триметоприм, вандетаніб,

ізавуконазол) може знизити ниркове виведення метформіну з наступним збільшенням концентрації метформіну в плазмі крові;

- інгібіторами обох транспортерів OСТ1 і OСТ2 (такими як кризотиніб, олапариб) може вплинути на ефективність та ниркове виведення метформіну.

У пацієнтів з цукровим діабетом II типу сумісне застосування метформіну (1000 мг два рази на добу) і ранолазину в дозі 500 мг і 1000 мг два рази на добу призводило до збільшення експозиції метформіну в плазмі крові в 1,4 і 1,8 раза відповідно.

У ході дослідження за участю 7 здорових добровольців циметидин, у дозі 400 мг два рази на добу, збільшував системну експозицію (AUC) метформіну на 50 % і C_{max} на 81 %.

Тому рекомендується виявляти особливу обережність при супутньому застосуванні цих препаратів з метформіном, особливо пацієнтам з порушенням функції нирок, оскільки концентрації метформіну в плазмі крові можуть зрости. Потрібно розглянути необхідність коригування дози метформіну, оскільки інгібітори/індуктори OСТ можуть вплинути на ефективність метформіну.

Інші взаємодії.

Деякі лікарські засоби можуть негативно впливати на функції нирок, що може збільшити ризик розвитку лактоацидозу. Це, зокрема, такі лікарські засоби, як НПЗП, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази (ЦОГ-2), інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II та сечогінні засоби, особливо петльові сечогінні засоби. На початку та в ході лікування вищезазначеними препаратами у комбінації з метформіном необхідний ретельний контроль функції нирок.

Пов'язані з глібенкламідом.

β-адреноблокатори, клонідин, резерпін, гуанетидин та симпатоміметики.

Всі β-адреноблокатори, клонідин, резерпін, гуанетидин та симпатоміметики маскують такі симптоми гіпоглікемії, як серцебиття та тахікардія. Більшість неселективних β-адреноблокаторів підвищують частоту виникнення та тяжкість епізодів гіпоглікемії. Слід попередити пацієнта і посилити контроль за рівнем глюкози в крові, особливо на початку терапії.

Флуконазол. Подовження періоду напіввиведення похідних сульфонілсечовини з можливими проявами симптомів гіпоглікемії. Слід попередити пацієнта і посилити контроль за показниками рівня глюкози в крові. При необхідності дозу препарату слід відкоригувати під час та після терапії флуконазолом.

Бозентан. При одночасному прийомі підвищується ризик гепатотоксичності, тому не слід сумісно застосовувати дані лікарські засоби. Є ризик зменшення гіпоглікемічної дії глібенкламіду, оскільки бозентан зменшує концентрацію глібенкламіду у плазмі крові.

Інші взаємодії, що слід враховувати.

Пов'язані з глібенкламідом.

Десмопресин. Зменшення антидіуретичної дії.

Гіпоглікемічна дія похідних сульфонілсечовини може збільшитися при одночасному застосуванні з інгібіторами моноаміноксидази, хлорамфеніколом, пробенецидом, саліцилатами, сульфінпіразоном; і, навпаки, може зменшитися за рахунок пероральних контрацептивів, тіазидних діуретиків та барбітуратів.

Слід враховувати, що бігуаніди можуть посилити дію антикоагулянтів.

Колесевелам. При одночасному застосуванні знижує концентрацію глібенкламід у плазмі крові, що може призводити до зменшення гіпоглікемічного ефекту. Цей ефект не спостерігався, якщо глібенкламід приймали перед застосуванням інших лікарських препаратів. Рекомендується приймати Глібомет® як мінімум за 4 години до прийому колесевелама.

Особливості застосування.

Будь-яке лікування та, зокрема, перехід з одного гіпоглікемічного засобу на інший призначає лікар. Хворий повинен чітко дотримуватися рекомендацій лікаря щодо дозування та способу застосування лікарського засобу, а також супутнього харчування та режиму фізичних навантажень. Рекомендовано періодично проводити рутинні діагностичні дослідження (глікемія натще та після прийому їжі, HbA1c)

Оскільки глібенкламід – похідна сульфонілсечовини, Глібомет® слід застосовувати лише хворим на цукровий діабет II типу при недостатній ефективності дієтотерапії.

У разі появи симптомів гіпоглікемії (див. розділ «Побічні реакції») приймають сахариди (цукор); в більш тяжких випадках, що можуть призвести до втрати свідомості, призначають повільну внутрішньовенну інфузію розчину глюкози.

При травмах, хірургічному втручанні, інфекційних захворюваннях та гарячкових станах необхідно переходити на тимчасове лікування інсуліном для точного контролю метаболізму.

Необхідно враховувати можливий розвиток дисульфідамподібної реакції після прийому етилового спирту.

Лікування необхідно припинити за 48 годин до проведення ангиографії або урографії і, якщо треба, відновити через 48 годин після проведення дослідження.

За результатами деяких епідеміологічних досліджень, прийом глібенкламід був пов'язаний з підвищеним ризиком серцево-судинної смерті порівняно з лікуванням гліклазидом. Підвищений ризик серцево-судинної смерті спостерігався, зокрема, у пацієнтів з гострою ішемічною хворобою.

Лактоацидоз – це рідкісне, але дуже серйозне порушення обміну речовин, найчастіше виникає при гострому погіршенні ниркової функції або кардіореспіраторних захворюваннях, або сепсисі. Кумуляція метформіну відбувається при гострому погіршенні функції нирок та збільшує ризику розвитку лактоацидозу.

У разі зневоднення (внаслідок тяжкої діареї або блювання, лихоманки або недостатнього споживання рідини) слід тимчасово відмінити прийом метформіну, рекомендується звернутися до лікаря. Лікарські засоби, що можуть спричинити гостру ниркову недостатність (такі як антигіпертензивні засоби, сечогінні засоби, НПЗП [нестероїдні протизапальні препарати]), пацієнтам, які отримують метформін, слід застосовувати з обережністю. Іншими факторами

ризик розвитку лактоацидозу є зловживання алкоголем, печінкова недостатність, неадекватно контрольований діабет, кетоз, тривале голодування та усі порушення, які викликають гіпоксію, а також застосування лікарських засобів, що можуть спричинити лактоацидоз (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнтів та/або осіб, які ними опікуються, слід інформувати про ризик розвитку лактоацидозу. Лактоацидоз характеризується ацидозною задишкою, болем у животі, судомами м'язів, астеною та зниженням температури тіла, в подальшому можливий розвиток коми. При підозрі на лактоацидоз пацієнтові слід припинити подальший прийом метформіну та негайно звернутись по лікарську допомогу. Діагностичними лабораторними показниками є низьке значення рН крові (< 7,35), збільшений рівень лактату у плазмі крові (> 5 ммоль/л), збільшення аніонного інтервалу та зростання співвідношення лактат/піруват.

Діагностика.

Лактоацидоз характеризується ацидозною задишкою, болем у животі та гіпотермією, в подальшому можливий розвиток коми. Діагноз лактоацидоз слід підозрювати у разі наявності неспецифічних ознак, таких як сильна втомлюваність та нездужання, блювання, м'язові спазми та розлади з боку органів травлення, наприклад біль в животі та повна втрата апетиту. Діагностичними лабораторними показниками є низьке значення рН крові, збільшений рівень лактату у плазмі крові, понад 5 ммоль/л, збільшення аніонного інтервалу та зростання співвідношення лактат/піруват. При підозрі на метаболічний ацидоз подальше застосування лікарського засобу слід негайно відмінити, а пацієнта терміново госпіталізувати. Ризик лактоацидозу залежить від накопичення метформіну в організмі, можливого при погіршенні ниркових функцій. Отже, до початку лікування та регулярно в період проведення терапії необхідний контроль за функцією нирок. Пацієнтам слід надавати всебічну інформацію стосовно ризику лактоацидозу.

Функція нирок

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) слід визначати до початку лікування та регулярно впродовж проведення терапії, див. розділ «Спосіб застосування та дози». Метформін протипоказаний пацієнтам із ШКФ < 30 мл/хв, прийом препарату слід тимчасово відмінити у разі розвитку захворювань, здатних погіршувати ниркові функції, див. розділ «Протипоказання».

Погіршення функції нирок у пацієнтів літнього віку є частим явищем і не супроводжується специфічними симптомами. Необхідна особлива обережність у разі можливості погіршення функції нирок, наприклад, після початку застосування антигіпертензивних або сечогінних засобів, а також після початку терапії нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП).

Введення йодовмісних контрастних речовин

При внутрішньосудинному введенні йодовмісних рентгеноконтрастних засобів можлива індукована контрастною речовиною нефропатія, що призводить до накопичення метформіну та збільшення ризику розвитку лактоацидозу. Слід припинити прийом метформіну до проведення такого обстеження, поновлювати прийом можна не раніше ніж через 48 годин після процедури, за умови перевірки функції нирок та підтвердження стабільного функціонування нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хірургічні втручання

Слід припинити прийом метформіну перед проведенням хірургічного втручання, яке здійснюється під загальною, спінальною або епідуральною анестезією. Поновлювати прийом можна не раніше ніж через 48 годин після завершення хірургічної операції або відновлення самостійного харчування, за умови перевірки функції нирок та підтвердження стабільного функціонування нирок.

Гіпоглікемія

Враховуючи, що препарат містить похідну сульфонілсечовини, його застосування асоціюється з ризиком розвитку гіпоглікемії. Належне коригування дози після початку терапії сприяє попередженню розвитку гіпоглікемії. Терапія показана лише пацієнтам, які дотримуються регулярного режиму харчування (включно із споживанням сніданку). Регулярне споживання цукру є важливим, оскільки ризик гіпоглікемії зростає при занадто пізньому споживанні їжі, недостатньому або незбалансованому надходженні цукрів. Ймовірність розвитку гіпоглікемії зростає при дотриманні низькокалорійної дієти, після інтенсивного або тривалого фізичного навантаження, при споживанні алкогольних напоїв або при застосуванні в комбінації з іншими гіпоглікемічними засобами.

Пацієнти літнього віку

Вік 65 років та більше є ідентифікованим фактором ризику розвитку гіпоглікемії у пацієнтів, які отримують препарати сульфонілсечовини. Гіпоглікемію може бути важко діагностувати у осіб літнього віку. На початку прийому та у разі застосування підтримуючих доз глібенкламіду, дозу слід ретельно коригувати для зниження ризику гіпоглікемії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діагностика.

Симптоми гіпоглікемії включають: головний біль, відчуття голоду, нудоту, блювання, сильну втомлюваність, порушення сну, нервозність, агресивність, порушення здатності зосередитись та порушення реакції, депресію, сплутаний стан свідомості, порушення мовлення, порушення зору, тремтіння, параліч та парестезію, запаморочення, делірій, судоми, сонливість, непритомність, поверхневе дихання та брадикардію. Можливі надлишкове потовиділення, відчуття страху, тахікардія, гіпертензія, швидке серцебиття, стенокардія та аритмія внаслідок антирегуляторних механізмів, викликаних гіпоглікемією. Останні симптоми можуть бути й відсутні, якщо гіпоглікемія розвивається повільно, при наявності автономної нейропатії, а також у пацієнтів, які приймають бета-блокатори, клонідин, резерпін, гуанетидин та інші симпатоміметики.

Лікування гіпоглікемії.

При наявності симптомів гіпоглікемії низького ступеня тяжкості, без порушень притомності або неврологічної симптоматики, необхідний негайний прийом цукру. Також слід скоригувати дозу та/або раціон харчування. У разі гіпоглікемії високого ступеня тяжкості із порушеннями притомності можлива також і кома або неврологічна симптоматика, тому ще до термінової госпіталізації пацієнтові слід надати невідкладну допомогу, потрібне внутрішньовенне введення глюкози негайно після підтвердження діагнозу або при виникненні підозри у такому діагнозі. При підозрі на гіпоглікемію завжди необхідне обстеження спеціалістом в умовах стаціонару.

Індивідуальне визначення дозування, а також належне навчання пацієнтів є важливими факторами зниження ризику гіпоглікемічних епізодів. Якщо у пацієнта спостерігаються рецидивні гіпоглікемічні епізоди, або тяжкі, або асоційовані із непередбачуваними ситуаціями,

слід розглянути доцільність зміни терапії, призначення іншого протидіабетичного лікарського засобу, відмінного від препарату Глібомет®.

Фактори, які сприяють розвитку гіпоглікемії:

- одночасне вживання алкоголю, зокрема, в комбінації з голодуванням;
- відмова від співпраці або (зокрема стосується пацієнтів літнього віку) нездатність пацієнта до співпраці;
- недоїдання, нерегулярне харчування, пропуск прийомів їжі, голодування або зміни раціону харчування;
- порушення балансу між фізичною активністю і надходженням цукру;
- ниркова недостатність;
- тяжка печінкова недостатність;
- передозування препарату Глібомет®;
- деякі ендокринні порушення: недостатність функцій щитоподібної залози, паращитоподібної залози та мозкової речовини надниркових залоз;
- одночасний прийом з деякими іншими лікарськими засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Печінкова на ниркова недостатність.

Можлива зміна фармакокінетичних та/або фармакодинамічних характеристик при прийомі препарату Глібомет® пацієнтами з печінковою недостатністю або тяжкою нирковою недостатністю. У разі гіпоглікемії у таких пацієнтів вона може бути стійкою, тому необхідне адекватне лікування.

Інформування пацієнта.

Пацієнтові та його близьким родичам слід надати інформацію стосовно ризику гіпоглікемії, симптомів порушення, відповідного лікування та факторів, які сприяють її розвитку. Слід враховувати ризик лактоацидозу і відповідну інформацію необхідно надати пацієнтові у разі появи неспецифічних симптомів, таких як м'язові спазми, асоційовані із порушеннями з боку органів травлення, болем в животі та тяжкою астеною, задишкою, що супроводжується ацидозом, зниженням температури тіла та комою.

Пацієнта слід інформувати про важливість дотримання режиму харчування, програми регулярного виконання фізичних вправ та регулярно перевіряти рівень вмісту глюкози.

Потенційна метаболічна декомпенсація

У разі травми, хірургічного втручання, інфекційного захворювання або захворювання, яке супроводжується високою температурою тіла, або інших потенційних причин декомпенсації діабету слід розглянути доцільність тимчасового застосування інсуліну замість поточної терапії для збереження адекватного метаболічного контролю.

Симптомами гіперглікемії є часте сечовиділення, сильна спрага та сухість шкіри.

Одночасне застосування глібенкламіду та інших лікарських засобів

Одночасне застосування глібенкламіду із алкогольними напоями, фенілбутазоном або даназолом не рекомендоване (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Інші застереження

Усім пацієнтам слід дотримуватись раціону харчування, який забезпечує регулярне надходження цукру протягом дня. Пацієнтам із надлишковою масою тіла слід і надалі дотримуватись низькокалорійної дієти.

Регулярне фізичне навантаження є таким же важливим, як прийом препарату Глібомет®.

Необхідні регулярні лабораторні обстеження (вміст глюкози в крові, HbA1c).

Можливий розвиток гемолітичної анемії у пацієнтів з дефіцитом ферменту G6PD (глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа) при прийомі похідних сульфонілсечовини.

Враховуючи, що глібенкламід належить до групи похідних сульфонілсечовини, рекомендована обережність при застосуванні препарату Глібомет® пацієнтам із дефіцитом G6PD. Слід розглянути можливість лікування таких пацієнтів без застосування похідних сульфонілсечовини.

Метформін може знижувати рівень вітаміну B₁₂ у сироватці крові. Ризик низького рівня вітаміну B₁₂ зростає зі збільшенням дози метформіну, тривалості лікування та/або у пацієнтів із факторами ризику, які, як відомо, спричиняють дефіцит вітаміну B₁₂. У разі підозри на дефіцит вітаміну B₁₂ (наприклад, анемія або нейропатія) слід контролювати рівень вітаміну B₁₂ у сироватці крові. Пацієнтам із факторами ризику дефіциту вітаміну B₁₂ може бути необхідний періодичний моніторинг вітаміну B₁₂. Терапію метформіном слід продовжувати до тих пір, поки він переноситься і не є протипоказанням, а відповідне корекційне лікування дефіциту вітаміну B₁₂ надається відповідно до поточних клінічних рекомендацій.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб протипоказано застосовувати під час вагітності та у період годування груддю.

Вагітність.

Доклінічні та клінічні дані щодо застосування препарату Глібомет® у період вагітності відсутні.

Глібомет® не слід застосовувати для лікування цукрового діабету протягом вагітності. У разі гестаційного діабету рекомендовано перевести пацієнтку із пероральних протидіабетичних засобів на інсулін, щойно вона почне планувати вагітність або щойно стане відомо, що вона вагітна, а також як тільки пацієнтка почне годувати дитину грудьми.

Рекомендується контролювати рівень глюкози в крові новонародженого. Дослідження на тваринах не виявили тератогенних ефектів при застосуванні комбінації діючих речовин (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

Ризик, пов'язаний із цукровим діабетом.

Неконтрольований діабет у період вагітності (гестаційний або діабету іншого типу) збільшує ризик розвитку вроджених аномалій і перинатальної смертності. Необхідно контролювати цукровий діабет у період запліднення для зменшення ризику розвитку вроджених аномалій.

Ризик, пов'язаний з метформіном (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

Дослідження на тваринах не виявили жодної тератогенної дії, отже у людини також можна не очікувати розвитку вад плода, оскільки дотепер всі тератогенні ефекти відомих речовин спостерігалися в дослідженнях на тваринах. У клінічних дослідженнях не виявлено жодних доказів вад розвитку плода, пов'язаних з прийомом метформіну (див. розділ «Протипоказання»).

Ризик, пов'язаний з глібенкламідом (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

Дослідження на тваринах не виявили жодної тератогенної дії. У клінічній практиці відповідні дані, на основі яких формується оцінка тератогенної або фетотоксичної дії при застосуванні глібенкламїду у період вагітності, відсутні.

Лікування.

Адекватний контроль за рівнем глюкози в крові сприяє нормальному перебігу вагітності у даної категорії пацієнтів. Не слід застосовувати препарат Глібомет[®] для лікування діабету у період вагітності.

При недостатності лікувальної дієти для повноцінної компенсації метаболізму необхідно проводити лікування інсуліном незалежно від типу захворювання (діабет I або II типу, діабет вагітних).

Стосовно діабету вагітних рекомендована заміна пероральних протидіабетичних препаратів інсуліном з моменту планування вагітності або негайно при настанні вагітності і застосуванні даного лікарського засобу. Рекомендується проводити моніторинг рівня глюкози в крові у новонародженого.

Грудне вигодовування.

Оскільки даних щодо проникнення метформіну та глібенкламїду у грудне молоко людини недостатньо, а також у зв'язку з ризиком розвитку гіпоглікемії у новонародженого, препарат протипоказано застосовувати у період годування груддю.

-

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

Пацієнти повинні бути проінформовані про симптоми гіпоглікемії. Потрібна особлива обережність при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами через ризик розвитку симптомів гіпоглікемії.

Спосіб застосування та дози.

Дозування.

Дозу визначає лікар для кожного пацієнта строго індивідуально і відповідно до результатів лабораторних аналізів (глікемія, HbA1c).

Як правило, початкова доза становить 2 таблетки на добу, яку слід приймати під час їди. У разі необхідності дозу можна поступово підвищувати до досягнення стану контролю над рівнем глюкози в крові. Поступово дозу препарату Глібомет[®] можна знизити до мінімальної дози, достатньої для підтримки контролю за рівнем глюкози в крові.

Максимальна рекомендована добова доза препарату Глібомет[®] становить 6 таблеток.

Дорослі з нормальною функцією нирок (ШКФ \geq 90 мл/хв).

Як правило, початкова доза становить 2 таблетки, вкриті плівковою оболонкою, на добу. Схема лікування залежить від індивідуальної добової дози, наприклад:

- 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, на добу під час сніданку, якщо рекомендована добова доза становить 1 таблетку;
- 1-2 таблетки, вкриті плівковою оболонкою, двічі на добу, вранці та ввечері, якщо рекомендована добова доза становить 2-4 таблетки;
- 1-2 таблетки, вкриті плівковою оболонкою, тричі на добу, вранці, вдень і ввечері, якщо рекомендована добова доза становить 3-6 таблеток.

Ниркова недостатність.

Перед початком лікування і не рідше одного разу на рік після початку лікування препаратами, що містять у своєму складі метформін, необхідно визначати швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). У пацієнтів з підвищеним ризиком подальшого посилення ниркової недостатності, а також у пацієнтів літнього віку функцію нирок необхідно перевіряти частіше, а саме кожні 3-6 місяців.

Максимальну добову дозу рекомендовано розділити на 2-3 прийоми на день. Перед початком лікування препаратом Глібомет[®] слід проаналізувати фактори, що можуть підвищувати ризик виникнення лактоацидозу (див. розділ «Особливості застосування») у пацієнтів з ШКФ <60 мл/хв.

У разі відсутності препарату Глібомет[®] слід застосовувати окремі монокомпонентні лікарські засоби замість фіксованої комбінації діючих речовин.

ШКФ мл/хв	Метформін	Глібенкламід
-----------	-----------	--------------

60-89	Максимальна добова доза - 3000 мг Слід розглянути доцільність зниження дози у разі погіршення ниркових функцій.	При погіршенні ниркових функцій можливе накопичення речовини, наслідком чого є збільшення частоти гіпоглікемічних епізодів.
45-59	Максимальна добова доза - 2000 мг Початкова доза не повинна перевищувати половини максимальної дози.	
30-44	Максимальна добова доза - 1000 мг Початкова доза не повинна перевищувати половини максимальної дози.	
< 30	Метформін протипоказаний	

Для пацієнтів зі ШКФ ≥ 60 і ≤ 89 мл/хв добова доза лікарського засобу Глібомет[®] не повинна перевищувати максимальну, тобто 6 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Для пацієнтів зі ШКФ ≥ 45 і ≤ 59 мл/хв максимальна добова доза лікарського засобу Глібомет[®] не повинна перевищувати 5 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Для пацієнтів зі ШКФ ≥ 30 і < 44 мл/хв добова доза лікарського засобу Глібомет[®] не повинна перевищувати 2 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Глібомет[®] протипоказано пацієнтам із ШКФ < 30 мл/хв.

Пацієнти літнього віку.

У даної групи пацієнтів доза препарату Глібомет[®] залежить від стану ниркової функції (на початку терапії - 1 таблетка Глібомет[®]); ниркову функцію потрібно перевіряти регулярно (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти віком 65 років і більше: початкова та підтримувальна дози препарату Глібомет[®] повинні бути ретельно скориговані з метою зниження ризику гіпоглікемії. Слід починати лікування з найменшої можливої дози та при необхідності поступово її підвищувати (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування.

Таблетки слід ковтати цілими під час прийому їжі, не розжовуючи та запиваючи достатньою кількістю рідини. Для запобігання розвитку гіпоглікемії після прийому лікарського засобу рекомендовано приймати їжу з достатнім вмістом вуглеводів.

Комбінована терапія з інсуліном.

Клінічних даних щодо застосування даного лікарського засобу з інсуліном немає.

Діти.

Лікарський засіб протипоказано застосовувати дітям.

Передозування.

Оскільки препарат містить метформін, у разі його передозування можливий розвиток лактоацидозу (див. розділ «Особливості застосування»).

У разі розвитку лактоацидозу пацієнта слід негайно госпіталізувати і провести відповідну терапію. Найефективнішим заходом для виведення з організму лактату і метформіну є гемодіаліз.

Оскільки препарат містить сульфонілсечовину, у разі його передозування може розвинути гіпоглікемія (див. розділ «Особливості застосування») та симптоми з боку шлунково-кишкового тракту.

Плазмовий кліренс глібенкламідну може бути тривалим у пацієнтів із захворюваннями печінки.

За рахунок тісного зв'язку з білками глібенкламід не виводиться під час гемодіалізу.

Побічні реакції.

Найбільш частими побічними реакціями на початку лікування є симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, такі як нудота, блювання, діарея, болі в животі, відсутність апетиту. У більшості випадків ці симптоми слабшають при продовженні лікування. При поступовому збільшенні дози переносимість препарату з боку шлунково-кишкового тракту поліпшується.

Можливий розвиток короточасних порушень зору на початку лікування внаслідок гіпоглікемії.

Розвиток загрозливого для життя або навіть летального лактоацидозу можливий на фоні лікування метформіном, особливо у хворих з факторами ризику, зокрема з нирковою недостатністю та кардіогенним шоком. У таких тяжких випадках слід негайно припинити лікування метформіном та вжити адекватних заходів.

Повідомлялося про підвищення рівня молочної кислоти в крові, підвищення співвідношення лактату/пірувату, зниженні рівня рН крові та гіперазотемію, що мали виключно несприятливий перебіг.

Вживання алкоголю в період лікування сприяє розвитку лактоацидозу (див. розділ «Особливості застосування»).

В період лікування препаратом Глібомет® можуть розвинути побічні реакції. Для оцінки частоти виникнення побічних реакцій використовується така класифікація:

дуже часто >1/10; часто >1/100, <1/10; іноді >1/1000, <1/100; рідко >1/10000, <1/1000; дуже рідко <1/10000.

З боку крові та лімфатичної системи.

Рідко: лейкопенія, тромбоцитопенія.

Дуже рідко: агранулоцитоз, гемолітична анемія, аплазія кісткового мозку, панцитопенія, гострий гемоліз у пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Зазначені реакції мають оборотний характер та минають після припинення лікування.

З боку обміну речовин та харчування.

Часто: зниження/дефіцит вітаміну B₁₂ (див. розділ «Особливості застосування»).

Іноді: гостра печінкова порфірія, порфірія шкіри.

Рідко: гіпоглікемія.

Дуже рідко: лактоацидоз, зниження рівня вітаміну B₁₂ внаслідок зниження його всмоктування. Таку етіологію рекомендовано враховувати у пацієнтів з мегалобластною анемією.

Дисульфідрамподібна реакція після вживання алкоголю.

З боку органів зору.

Часто: порушення зору (тимчасові).

З боку нервової системи.

Часто: головний біль, порушення смакового сприйняття.

З боку травного тракту.

Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту. Найчастіше ці побічні явища виникають на початку лікування і, як правило, спонтанно зникають. Для попередження виникнення побічних явищ з боку травної системи рекомендується повільне збільшення дозування та застосування препарату Глібомет® 2-3 рази на добу.

З боку гепатобіліарної системи.

Дуже рідко: гепатит (слід негайно припинити лікування); відхилення від норми показників функціональних проб печінки.

З боку шкіри та підшкірно-жирової клітковини.

Можливий розвиток перехресної гіперчутливості до сульфонамідів та їхніх похідних.

Рідко: свербіж, кропив'янка, макулопапульозний висип.

Дуже рідко: алергічний гранулематозний ангіїт, мультиформна еритема, ексфолюативний дерматит, реакції світлочутливості, кропив'янка, аж до розвитку шоку.

Додаткові методи дослідження.

Іноді: підвищення рівня сечовини та креатиніну в сироватці крові від середнього до вираженого ступеня.

Дуже рідко: гіпонатріємія.

Пацієнти літнього віку.

Можлива поява симптомів гіпоглікемії, особливо у ослаблених пацієнтів літнього віку, у разі незвичних фізичних навантажень, нерегулярного харчування або вживання алкоголю, а також при порушенні функції нирок і/або печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

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. Працівники галузі охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати лікарський засіб після закінчення терміну придатності.

Умови зберігання.

Спеціальні умови зберігання не вимагаються. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

20 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері; по 2 або по 5 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Заявник.

Лабораторі ГІДОТТІ С.п.А.

Місцезнаходження заявника.

Via Livornese, 897, 56122 Ла Веттола (Піза), Італія.

Виробник.

БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник.

А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Via Кампо ді Піле, 67100 Л`Аквіла (АК), Італія.

Виробник.

Менаріні-Фон Хейден ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.