ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГЛІБОФОР®

(GLIBOFOR)

Склад:

діючі речовини: метформін, глібенкламід;

1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг, глібенкламіду 5 мг;

допоміжні речовини: натрію крохмальгліколят (тип А), повідон (К-30), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

склад плівкової оболонки: Opadry Yellow 04G82949 (гіпромелоза, тальк, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 6000, пропіленгліколь, заліза оксид жовтий (Е 172), D&C Yellow #10 Aluminium Lake).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки довгастої форми з двоопуклою поверхнею жовтого кольору, вкриті плівковою оболонкою, з написом з одного боку «U 24».

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Пероральні гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Комбінація пероральних гіпоглікемічних засобів. Метформін та похідні сульфонілсечовини.

Код АТХ А10В D02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Метформін – бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом.

Метформін діє трьома шляхами:

- призводить до зниження продукування глюкози у печінці за рахунок інгібування глюконеогенезу та глікогенолізу;

- покращує чутливість до інсуліну у м’язах, що призводить до поліпшення периферичного захоплення та утилізації глюкози;

- затримує всмоктування глюкози у кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, впливаючи на глікогенсинтетазу. Збільшує транспортну здібність усіх відомих типів мембранних переносників глюкози (GLUT).

Незалежно від своєї дії на глікемію, метформін проявляє позитивний ефект на метаболізм ліпідів. Цей ефект був доведений при застосуванні терапевтичних дозувань у контрольованих середньо- або довготривалих клінічних дослідженнях: метформін знижує вміст загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів.

У ході проведених на даний час клінічних досліджень даного позитивного ефекту на метаболізм ліпідів під час сумісного застосування метформіну та глібенкламіду виявлено не було.

Глібенкламід – похідне сульфонілсечовини другого покоління із середнім періодом напіввиведення. Стимулює продукування інсуліну підшлунковою залозою, що спричиняє різке зниження рівня глюкози в крові. Ця дія залежить від наявності бета-клітин (островки Лангерганца), що функціонують.

Стимуляція секреції інсуліну глібенкламідом у відповідь на прийом їжі має важливе значення. Застосування глібенкламіду пацієнтам із цукровим діабетом спричиняє збільшення секреції інсуліну, стимульованого прийомом їжі. Підвищена секреція інсуліну та С-пептиду зберігається щонайменше після 6 місяців лікування.

Метформін і глібенкламід мають різні механізми дії, але їх дії є комплементарними. Глібенкламід стимулює підшлункову залозу до секреції інсуліну, а метформін знижує резистентність клітин до інсуліну, тобто підвищує чутливість периферичних тканин (скелетні м’язи) та тканин печінки до інсуліну.

Результати контрольованих подвійних сліпих клінічних досліджень з референтними препаратами для лікування цукрового діабету 2 типу, який адекватно не контролюється монотерапією метформіном або глібенкламідом у поєднанні з дієтою та фізичними вправами, показали, що застосування комбінованої терапії мало комплексний вплив на регулювання рівня глюкози.

Діти. Протягом активно контрольованого подвійного сліпого клінічного дослідження, що тривало протягом 26 тижнів, з участю 167 пацієнтів віком від 9 до 16 років із цукровим діабетом 2 типу, у яких не відбувався адекватний контроль при дієті та режимі фізичних вправ, з або без перорального гіпоглікемізуючого лікування, застосування фіксованої комбінації метформіну гідрохлориду у дозі 250 мг та глібенкламіду в дозі 1,25 мг не вказали на більшу ефективність у зниженні рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) від базового. Тому не слід застосовувати препарат Глібофор® дітям.

Фармакокінетика.

По відношенню до комбінації.

Біодоступність метформіну і глібенкламіду в комбінації є такою ж, якщо одночасно приймати 1 таблетку метформіну та 1 таблетку глібенкламіду. Біодоступність метформіну в комбінації не залежить від прийому їжі. Біодоступність глібенкламіду в комбінації не залежить від прийому їжі, проте швидкість поглинання глібенкламіду збільшується при прийомі їжі.

По відношенню до метформіну.

Всмоктування. Після перорального прийому дози метформіну C_{max} (максимальна концентрація у плазмі крові) досягається за 2,5 години, t_{max} (час досягнення максимальної концентрації). Абсолютна біодоступність метформіну таблеток 500 мг або 850 мг становить близько 50–60 % у здорових добровольців. Після перорального застосування метформін, що не всмоктався, у кількості 20–30 % виводиться з фекаліями.

Після перорального застосування абсорбція метформіну є насичуваною і неповною. Припускається, що фармакокінетика абсорбції метформіну є нелінійною. При застосуванні рекомендованих доз метформіну і режимів дозування стабільні концентрації у плазмі крові досягаються протягом 24-48 годин і становлять менше 1 мкг/мл. Під час контрольованих клінічних досліджень максимальні рівні метформіну у плазмі крові (C_{max}) не перевищували 5 мкг/мл навіть при застосуванні максимальних доз.

Розподіл. Зв'язування з білками плазми незначне. Метформін проникає в еритроцити. Максимальна концентрація в крові нижча, ніж у плазмі крові, і досягається приблизно через той самий час. Еритроцити, імовірніше за все, представляють другу камеру розподілу. Середній об'єм розподілу (Vd) коливається у діапазоні 63–276 л.

Метаболізм. Метформін виводиться у незмінному вигляді з сечею. Метаболітів у людини не виявлено.

Виведення. Нирковий кліренс метформіну становить > 400 мл/хв. Це вказує на те, що метформін виводиться за рахунок клубочкової фільтрації та канальцевої секреції. Після перорального прийому період напіввиведення становить близько 6,5 години. При порушеній функції нирок нирковий кліренс знижується пропорційно до кліренсу креатиніну і тому період напіввиведення збільшується, що призводить до збільшення рівня метформіну у плазмі крові.

По відношенню до глібенкламіду.

Всмоктування. Після перорального застосування глібенкламід дуже швидко всмоктується (> 95 %). Час досягнення максимальної концентрації – 4 години.

Розподіл. Глібенкламід активно зв'язується з білками плазми (99 %), що може впливати на взаємодію з деякими лікарськими засобами.

Метаболізм. Глібенкламід повністю метаболізується у печінці з утворенням двох метаболітів. Печінкова недостатність знижує метаболізм глібенкламіду та значно уповільнює його виведення.

Виведення. Глібенкламід виводиться у формі метаболітів із жовчю (60 %) та з сечею (40 %). Повністю виводиться через 45-72 години. Кінцевий період напіввиведення становить 4-11 годин.

Виведення метаболітів із жовчю збільшується у хворих із нирковою недостатністю, залежно від ступеня порушення функції нирок, якщо кліренс креатиніну становить 30 мл/хв. Тому якщо кліренс креатиніну становить більше 30 мл/хв, ниркова недостатність не впливає на виведення

глібенкламіду.

Діти. Фармакокінетика глібенкламіду та метформіну у дітей не відрізнялась від такої у здорових дорослих добровольців із такою самою масою тіла та статтю.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, для заміщення попередньої терапії двома препаратами (метформіном і глібенкламідом) у пацієнтів зі стабільним і добре контрольованим рівнем глікемії.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до метформіну, глібенкламіду, до інших компонентів препарату або до інших препаратів сульфонілсечовини, до сульфонамідів;

- цукровий діабет 1 типу (інсулінзалежний цукровий діабет), діабетична прекома;

- будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз);

- ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв);

- гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок;

- захворювання, які можуть викликати тканинну гіпоксію (зокрема гостре захворювання або погіршення хронічного захворювання), наприклад декомпенсована серцева або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок;

- печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм;

- порфірія;

- вагітність та лактація;

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, що протипоказані.

По відношенню до глібенкламіду.

- Міконазол (для системного застосування, гель для порожнини рота): підвищення гіпоглікемічної дії з можливими проявами гіпоглікемії або навіть коми (див. розділ «Протипоказання»*).*

Комбінації, що не рекомендовані.

Щодо препаратів сульфонілсечовини.

- Алкоголь — ефект антабусу (непереносність алкоголю), особливо у разі поєднання з хлорпропамідом, глібенкламідом, гліпізидом, толбутамідом. Підвищення ризику розвитку гіпоглікемічних реакцій (через інгібування компенсаторних реакцій), що можуть призвести до гіпоглікемічної коми (див. розділ «Особливості застосування»). Слід уникати вживання алкоголю і лікарських засобів, що містять спирт.

- Фенілбутазон (для системного застосування): підсилення гіпоглікемічної дії похідних сульфонілсечовини (заміщує їхній зв'язок з протеїнами плазми та/або зменшує їх виведення). Рекомендується застосовувати інші нестероїдні протизапальні лікарські засоби або попередити пацієнта про ризики, наголосивши на важливості самостійного контролю глюкози крові. У разі потреби дозу цукрознижувального препарату слід відкоригувати під час прийому і після припинення застосування протизапальних засобів.

Щодо цукрознижувальних препаратів загалом.

- Даназол: якщо ця комбінація є обов'язковою, слід попередити пацієнта про важливість посиленого самоконтролю за показниками рівня глюкози в крові. У разі потреби дозу препарату слід відкоригувати під час прийому і після припинення застосування даназолу.

Щодо метформіну.

- Алкоголь: алкогольна інтоксикація асоціюється з підвищеним ризиком лактоацидозу, особливо при голодуванні, недоїданні або печінковій недостатності.

- Йодовмісні рентгеноконтрастні речовини: пацієнтам слід припинити застосування лікарського засобу до або під час проведення дослідження з використанням йодовмісних рентгеноконтрастних речовин та поновлювати не раніше ніж через 48 годин після дослідження і лише після повторної оцінки та встановлення стабільного стану функції нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» й «Особливості застосування»).

Комбінації, які слід застосовувати з обережністю.

Щодо цукрознижувальних препаратів загалом.

- Хлорпромазин: у разі прийому високих доз (100 мг хлорпромазину на добу) — підвищення рівня глюкози у крові (зменшення продукування інсуліну). Слід попередити пацієнта, щоб він посилив самоконтроль за показниками рівня глюкози в крові. У разі потреби дозу цукрознижувального препарату слід відкоригувати під час прийому і після припинення застосування нейролептиків.

- Кортикостероїди (глюкокортикоїди) і тетракозактиди (системної і місцевої дії): підвищення рівня глюкози в крові, що іноді супроводжується кетозом (зменшують толерантність до

вуглеводів). Слід попередити пацієнта, щоб він посилив самоконтроль за показниками рівня глюкози в крові. У разі потреби дозу препарату слід відкоригувати під час прийому і після припинення застосування кортикостероїдів.

- β_2-агоністи: підвищення рівня глюкози в крові. Слід попередити пацієнта, щоб він посилив контроль рівня глюкози в крові, при необхідності перевести пацієнта на терапію інсуліном.

Щодо метформіну.

Деякі лікарські засоби, наприклад нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), зокрема селективні інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) II, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II і діуретики, особливо петльові діуретики, можуть негативно вплинути на функцію нирок, збільшуючи ризик виникнення лактоацидозу. На початку прийому вищезазначених лікарських засобів, зокрема в комбінації з метформіном, необхідно здійснювати ретельний контроль функції нирок.

- Транспортери органічних катіонів (ОСТ).

Метформін є субстратом обох транспортерів ОСТ1 і ОСТ2.

Супутнє застосування метформіну з:

- інгібіторами ОСТ1 (такими як верапаміл) може зменшити ефективність метформіну;

- індукторами ОСТ1 (такими як рифампіцин) може збільшити шлунково-кишкове всмоктування та ефективність метформіну;

- інгібіторами ОСТ2 (такими як циметидин, долутегравір, ранолазин, триметоприм, вандетаніб, ізавуконазол) може знизити ниркове виведення метформіну з подальшим збільшенням концентрації метформіну в плазмі крові;

- інгібіторами обох транспортерів ОСТ1 і ОСТ2 (такими як кризотиніб, олапариб) може вплинути на ефективність та ниркове виведення метформіну.

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. Може бути потрібне коригування дози метформіну, оскільки інгібітори/індуктори ОСТ можуть вплинути на ефективність метформіну.

Щодо глібенкламіду.

- β-блокатори маскують деякі симптоми гіпоглікемії: прискорене серцебиття і тахікардію. Більшість некардіоселективних β-блокаторів підвищують частоту виникнення і ступінь тяжкості гіпоглікемії. Пацієнту необхідно контролювати рівень глюкози в крові, особливо на початку лікування.

- Інгібітори АПФ (наприклад каптоприл, еналаприл): зниження рівня глюкози в крові. При необхідності слід відкоригувати дозу лікарського засобу Глібофор® під час і після припинення прийому інгібіторів АПФ.

- Флуконазол: подовження періоду напіввиведення сульфонілсечовини з можливими проявами гіпоглікемії. Слід попередити пацієнта, щоб він посилив самоконтроль за показниками рівня глюкози в крові. У разі потреби дозу лікарського засобу слід відкоригувати під час прийому та

після припинення застосування флуконазолу.

- Бозентан: ризик зменшення гіпоглікемічної дії глібенкламіду, оскільки бозентан зменшує концентрацію глібенкламіду у плазмі крові. При одночасному прийомі є ризик збільшення рівнів ферментів печінки.

Потрібно попередити пацієнта про необхідність проведення моніторингу рівня глюкози в крові та рівнів ферментів печінки. У разі потреби слід відкоригувати дозування лікарського засобу.

- Секвестранти жовчних кислот: при сумісному застосуванні концентрація глібенкламіду у плазмі крові знижується, що може призвести до зменшення його гіпоглікемічної дії. Даний ефект відсутній, коли глібенкламід приймати завчасно до застосування іншого лікарського засобу. Рекомендовано застосовувати препарат Глібофор® щонайменше за 4 години до прийому секвестрантів жовчних кислот.

Взаємодії, що слід враховувати.

По відношенню до глібенкламіду.

- Десмопресин: зменшення антидіуретичної дії.

Особливості застосування.

Лактоацидоз. Лактоацидоз є дуже рідкісним, але тяжким метаболічним ускладненням, що найчастіше виникає при гострому погіршенні функції нирок, серцево-легеневому захворюванні або сепсисі. При гострому погіршенні функції нирок відбувається кумуляція метформіну, що збільшує ризик розвитку лактоацидозу.

У разі зневоднення (сильної діареї або блювання, гарячки або зменшення вживання рідини) рекомендується тимчасово припинити застосування метформіну і звернутися по медичну допомогу.

Пацієнтам, які отримують метформін, слід з обережністю розпочинати лікування засобами, що можуть гостро погіршити функцію нирок (наприклад антигіпертензивними препаратами, сечогінними засобами та НПЗП).

Слід враховувати інші фактори ризику для уникнення розвитку лактоацидозу: погано контрольований цукровий діабет, кетоз, тривале голодування, надмірне вживання алкоголю, печінкова недостатність або будь-який стан, пов’язаний з гіпоксією, а також супутнє застосування лікарських засобів, що можуть призвести до лактоацидозу (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти та/або особи, що їх доглядають, мають бути проінформовані про ризик розвитку лактоацидозу. Характерними ознаками лактоацидозу є ацидотична задишка, біль у животі, м’язові судоми, астенія та гіпотермія, далі можливий розвиток коми. У разі появи будь-якого симптому лактоацидозу пацієнт повинен припинити застосування метформіну і негайно звернутися до лікаря.

До лабораторних діагностичних ознак цього ускладнення належать: зниження рівня pH крові (< 7,35), рівень лактату у плазмі крові понад 5 ммоль/л, підвищення аніонного інтервалу та підвищення відношення вмісту лактату/піруват.

Гіпоглікемія. Препарат Глібофор® містить сульфонілсечовину, тому пацієнти, які застосовують даний лікарський засіб, мають ризик розвитку гіпоглікемії. Після початку терапії титрування дози препарату може попередити розвиток гіпоглікемії. Препарат призначати пацієнтам, які дотримуються регулярного графіку прийому їжі (включаючи сніданок). Регулярне вживання вуглеводів є важливим фактором, оскільки ризик розвитку гіпоглікемії збільшується у разі несвоєчасного прийому їжі, недостатнього або незбалансованого споживання вуглеводів. Гіпоглікемія частіше за все виникає у пацієнтів, які знаходяться на низькокалорійній дієті, після інтенсивних або довготривалих вправ, при прийомі алкоголю або при комбінованій терапії гіпоглікемічними засобами.

Діагностика. Симптоми гіпоглікемії: головний біль, відчуття голоду, нудота, блювання, сильна втомлюваність, порушення сну, неспокій, напади агресії, порушення концентрації і реакцій, депресія, сплутаність свідомості, дефекти мовлення, порушення зору, тремтіння, параліч, парестезія, запаморочення, делірій, судоми, сонливість, непритомність, поверхневе дихання, брадикардія. У зв’язку з контррегуляцією, спричиненою гіпоглікемією, можуть виникнути пітливість, страх, тахікардія, артеріальна гіпертензія, прискорене серцебиття, стенокардія та аритмія. Дані симптоми можуть бути відсутніми у разі повільного розвитку гіпоглікемії, автономної нейропатії або у випадку прийому β-блокаторів, клонідину, резерпіну, гуанетидину або симпатоміметиків.

Лікування гіпоглікемії. При помірних симптомах гіпоглікемії без втрати свідомості або неврологічних проявів необхідно одразу прийняти цукор. Слід забезпечити коригування дози препарату та/або відкоригувати раціон харчування. Можливі тяжкі гіпоглікемічні реакції з комою, судомами та іншими неврологічними ознаками, що можуть спричиняти невідкладні стани. Це потребує екстреного лікування з внутрішньовенним введенням глюкози при встановленні діагнозу або підозрі на гіпоглікемію до госпіталізації пацієнта.

Важливе значення для зниження ризику розвитку гіпоглікемії має відбір пацієнтів, коригування дози, а також надання пацієнтам належних вказівок. Якщо у пацієнтів виникають повторні епізоди гіпоглікемії тяжкого ступеня або епізоди, пов’язані з необізнаністю з проявами гіпоглікемії, слід розглянути можливість інших варіантів гіпоглікемічного лікування.

Фактори, що сприяють виникненню гіпоглікемії:

- одночасний прийом алкоголю, особливо у поєднанні з голодуванням,

- відмова (особливо у пацієнтів літнього віку) або нездатність пацієнтів виконувати рекомендації лікаря,

- нерегулярний прийом їжі, недоїдання, пропущений прийом їжі, голодування або зміна дієти,

- неналежне співвідношення між фізичними вправами і вживанням вуглеводів,

- ниркова недостатність,

- тяжка печінкова недостатність,

- передозування препаратом Глібофор®,

-деякі ендокринні порушення: недостатність функції щитовидної залози, недостатність функції гіпофізу і надниркових залоз,

- одночасний прийом деяких препаратів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими

засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку

Вік 65 років і більше був визначений як фактор ризику розвитку гіпоглікемії у пацієнтів, які приймають препарати сульфонілсечовини. Симптоми гіпоглікемії важко розпізнаються у пацієнтів літнього віку.

Для зменшення ризику розвитку гіпоглікемії слід провести ретельну корекцію початкової та підтримувальної дози глібенкламіду (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Ниркова та печінкова недостатність у пацієнтів може змінювати фармакокінетику та/або фармакодинаміку препарату Глібофор®. Якщо у цієї категорії пацієнтів виникає гіпоглікемія, вона може стати хронічною і потребує належного лікування.

Необхідно повідомити пацієнтів та їх родину про ризик розвитку гіпоглікемії, її симптоми та лікування, а також фактори, що її спричиняють. Слід також враховувати ризик розвитку лактоацидозу при наявності неспецифічних симптомів, таких як м'язові судоми, розлади травлення, болі у животі, тяжка астенія, ацидозна задишка, гіпотермія, кома.

Зокрема, пацієнтів слід проінформувати про важливість дотримання дієти, регулярного виконання фізичних вправ та контролю глікемії.

Дисбаланс рівня глюкози в крові. У випадку проведення хірургічних втручань або інших причин декомпенсації цукрового діабету необхідно передбачити тимчасову інсулінову терапію. Симптоми гіперглікемії: підвищене сечовиділення, сильна спрага, сухість шкіри.

Функція нирок. ШКФ слід оцінювати до початку лікування і регулярно після його завершення (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Застосування метформіну протипоказане пацієнтам з ШКФ < 30 мл/хв і має бути тимчасово припинене за наявності захворювань, що змінюють функцію нирок (див. розділ «Протипоказання»). У таких випадках також рекомендується перевіряти функцію нирок перед початком лікування метформіном.

Серцева функція. Пацієнти із серцевою недостатністю мають більш високий ризик розвитку гіпоксії та ниркової недостатності. Пацієнтам зі стабільною хронічною серцевою недостатністю метформін можна застосовувати при регулярному моніторингу серцевої та ниркової функції. Метформін протипоказаний пацієнтам із гострою та нестабільною серцевою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби. Внутрішньовенне застосування йодовмісних рентгеноконтрастних засобів може спричинити контрастіндуковану нефропатію, що своєю чергою призводить до кумуляції метформіну і підвищення ризику розвитку лактоацидозу. Пацієнтам слід припинити застосування метформіну до або під час проведення досліджень і поновлювати не раніше ніж через 48 годин після дослідження і тільки після повторної оцінки та встановлення стабільного стану функції нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Сумісне застосування глібенкламіду з іншими лікарськими засобами. Не рекомендується одночасний прийом глібенкламіду з алкоголем, фенілбутазоном або даназолом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хірургічні втручання. Необхідно припинити застосування препарату під час хірургічного втручання, що проводиться під загальною, спінальною або перідуральною анестезією, і поновлювати не раніше ніж через 48 годин після проведення операції або відновлення перорального харчування, лише після повторної оцінки та встановлення стабільного стану функції нирок.

Запобіжні заходи. Пацієнтам необхідно дотримуватися дієти, правильно розподіляти вживання вуглеводів протягом дня. Пацієнтам з надлишковою масою тіла необхідно дотримуватися низькокалорійної дієти.

Під час терапії препаратом слід регулярно виконувати фізичні вправи. Необхідно регулярно проводити моніторинг лабораторних показників (рівня глікемії та глікозильованого гемоглобіну – HbA1c).

Метформін може знижувати рівень вітаміну B_{12} у сироватці крові. Ризик низького рівня вітаміну B_{12} зростає зі збільшенням дози метформіну, тривалості лікування та/або у разі наявності у пацієнта факторів, які спричиняють дефіцит вітаміну B_{12}. У разі підозри на дефіцит вітаміну B_{12} (наприклад, анемія або нейропатія) слід контролювати рівень вітаміну B_{12} у сироватці крові. Пацієнтам із факторами ризику дефіциту вітаміну B_{12} може бути потрібний моніторинг рівня вітаміну B_{12}. Терапію метформіном слід продовжувати до тих пір, поки пацієнт її переносить і немає протипоказань, а відповідне корекційне лікування дефіциту вітаміну B_{12} надається відповідно до поточних клінічних рекомендацій.

Лікування пацієнтів із недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази із застосуванням сульфонілсечовини може призвести до розвитку гемолітичної анемії. Оскільки глібенкламід входить до цього класу, необхідно з особливою обережністю застосовувати Глібофор® пацієнтам з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та врахувати перехід на альтернативну терапію препаратами, що не є похідними сульфонілсечовини.

Пацієнти зі встановленими або підозрюваними мітохондріальними захворюваннями. Пацієнтам зі встановленими мітохондріальними захворюваннями, такими як мітохондріальна енцефалопатія з лактоацидозом та інсультоподібними епізодами (синдром MELAS) і мітохондріальний успадкований діабет і глухота (MIDD), застосування метформіну не рекомендується через ризик загострення лактоацидозу та неврологічних ускладнень, що можуть призвести до погіршення перебігу захворювання.

У разі виникнення після застосування метформіну ознак і симптомів, що свідчать про синдром MELAS або MIDD, лікування метформіном слід негайно припинити та провести швидку діагностичну оцінку.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Доклінічні і клінічні дані щодо застосування препарату Глібофор® у період вагітності відсутні.

Ризик, пов'язаний із цукровим діабетом. Неконтрольований діабет у період вагітності (гестаційний або постійний) збільшує ризик розвитку вроджених аномалій і перинатальної летальності. Необхідно контролювати цукровий діабет у період запліднення для зменшення ризику розвитку вроджених аномалій.

Ризик, пов'язаний з метформіном. Доклінічні дослідження не виявили негативного впливу на вагітність, розвиток ембріона або плода, пологи та післяпологовий розвиток. Є обмежені дані застосування метформіну вагітним жінкам, що не вказують на підвищений ризик вроджених аномалій.

Ризик, пов'язаний з глібенкламідом. Глібенкламід протипоказано застосовувати у період вагітності. Доклінічні дослідження не виявили тератогенної дії. При відсутності тератогенної дії у тварин вади розвитку плода у людей не очікуються, оскільки речовини, які спричиняють вади розвитку у людини, мають тератогенну дію на тварин двох видів при проведенні досліджень. У клінічній практиці відповідні дані, на основі яких формується оцінка потенційних вад або фетотоксичності при застосуванні глібенкламіду у період вагітності, відсутні.

Лікування. Адекватний контроль рівня глюкози в крові сприяє нормальному перебігу вагітності в даної категорії пацієнтів. Не слід застосовувати препарат Глібофор® для лікування діабету у період вагітності.

У разі планування вагітності, а також у випадку настання вагітності рекомендовано перейти з пероральної гіпоглікемічної терапії на терапію інсуліном для підтримки рівня глюкози в крові максимально наближеним до нормального. Рекомендується проводити моніторинг рівня глюкози в крові у новонародженого.

Годування груддю. Метформін проникає у грудне молоко людини, але у новонароджених/немовлят, які знаходилися на грудному годуванні при монотерапії метформіном у матері, побічні ефекти не спостерігалися. Однак, оскільки дані щодо проникнення глібенкламіду у грудне молоко людини відсутні, а також у зв'язку з ризиком розвитку гіпоглікемії у новонародженого препарат протипоказано застосовувати у період годування груддю.

Фертильність. Метформін не впливав на фертильність тварин при застосуванні у дозах 600 мг/кг/на добу, що майже у 3 рази перевищували максимальну рекомендовану добову дозу для людини з розрахунку на площу поверхні тіла. Глібенкламід не впливав на фертильність тварин при пероральному застосуванні у дозах 100 та 300 мг/кг/на добу.

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

Пацієнтам слід з особливою обережністю керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами через ризик розвитку симптомів гіпоглікемії.

Спосіб застосування та дози.

Внутрішньо. Лише для застосування дорослим пацієнтам.

Як і з іншими гіпоглікемізуючими засобами, доза препарату Глібофор® встановлюється індивідуально залежно від індивідуальної метаболічної реакції (рівня глікемії та HbA1c).

Дорослі пацієнти з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв).

Рекомендується застосовувати Глібофор® 500 мг/5 мг пацієнтам, у яких не забезпечується адекватний контроль глікемії при прийомі менших дозувань.

При заміщенні комбінованої терапії метформіном і глібенкламідом лікування препаратом Глібофор® слід розпочинати у дозах відповідно до попереднього дозування. Дозу поступово збільшувати залежно від результатів вимірювань рівня глікемії.

Кожні 2 тижні або більше після початку терапії необхідно коригувати дозування препарату (збільшувати дозу на 1 таблетку) залежно від рівня глікемії.

Поступове збільшення дози сприяє зниженню побічних ефектів з боку травного тракту та попереджує розвиток гіпоглікемії.

Максимальна рекомендована доза становить 3 таблетки Глібофор® 500 мг/5 мг на добу.

В індивідуальних випадках доза може бути підвищена до 4 таблеток Глібофор® 500 мг/5 мг на добу.

Даних щодо сумісної терапії препарату Глібофор® з інсуліном немає.

Режим дозування залежить індивідуально від показань:

- 1 раз на добу: 1 таблетка на добу під час сніданку;

- 2 рази на добу: 2 або 4 таблетки на добу – вранці та ввечері;

- 3 рази на добу: 3 таблетки на добу – вранці, вдень та ввечері.

Таблетки слід приймати під час прийому їжі.

Можна коригувати режим дозування відповідно до індивідуального режиму харчування. Однак для запобігання виникнення гіпоглікемічних епізодів необхідно вживати їжу, збагачену вуглеводами після кожного прийому препарату.

У випадку сумісного застосування з секвестрантами жовчних кислот рекомендовано приймати препарат Глібофор® щонайменше за 4 години до прийому секвестрантів жовчних кислот для мінімізації ризику зниження абсорбції (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти з нирковою недостатністю. ШКФ слід оцінювати до початку застосування лікарських засобів, що містять метформін, та після початку лікування принаймні щорічно. У пацієнтів із підвищеним ризиком подальшого прогресування ниркової недостатності та пацієнтів літнього віку слід проводити ретельний моніторинг функції нирок якомога частіше, наприклад кожні 3–6 місяців. Максимальну добову дозу метформіну рекомендується розділити на 2–3 прийоми.

Перед початком застосування метформіну пацієнтам із ШКФ < 60 мл/хв слід розглянути фактори, що можуть підвищити ризик розвитку лактоацидозу (див. розділ «Особливості застосування»).

Якщо дозування лікарського засобу Глібофор® не відповідає потребам пацієнта, слід застосовувати окремі монокомпонентні лікарські засоби замість комбінованого препарату з фіксованою дозою.

ШКФ (мл/хв)	Метформін	Глібенкламід
60–89	Максимальна добова доза — 3000 мг. У разі зниження функції нирок рекомендується розглянути можливість зменшення дози.	Зниження дози не потрібно.
45–59	Максимальна добова доза — 2000 мг. Початкова доза становить не більше половини максимальної дози.	Максимальна добова доза — 10,5 мг.
30–44	Максимальна добова доза — 1000 мг. Початкова доза становить не більше половини максимальної дози.	Максимальна добова доза — 10,5 мг. Не рекомендується починати лікування препаратом у зв’язку з ризиком розвитку гіпоглікемії.
< 30	Застосування метформіну/глібенкламіду протипоказане.	

У пацієнтів літнього віку дозування препарату коригується залежно від параметрів функції нирок (початкова доза — 1 таблетка метформіну/глібенкламіду 500 мг / 2,5 мг). Необхідно регулярно проводити оцінку функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти літнього віку (від 65 років). Для зменшення ризику розвитку гіпоглікемії слід провести ретельну корекцію початкової та підтримувальної дози глібенкламіду. Лікування препаратом слід розпочинати з мінімальної дози, поступово збільшуючи дозу, коли є потреба (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти. Препарат не рекомендується застосовувати дітям.

Передозування.

Передозування може призвести до розвитку гіпоглікемії, оскільки препарат містить сульфонілсечовину (див. розділ «Особливості застосування»). Значне передозування метформіном або наявність супутніх факторів ризику можуть призвести до розвитку лактоацидозу (див. розділ «Особливості застосування»). Лактоацидоз є невідкладним станом і його слід лікувати у стаціонарі. Найефективнішим заходом для виведення з організму лактату і метформіну є гемодіаліз.

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

За рахунок щільного зв’язку з білками глібенкламід не виводиться під час гемодіалізу.

Побічні реакції.

Найчастішими небажаними реакціями на початку лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків минають самостійно. Для попередження виникнення зазначених побічних явищ рекомендується повільне збільшення

дозування та застосовування добової дози препарату у 2-3 прийоми. Можливий розвиток короткочасних порушень зору на початку лікування у зв'язку зі зниженням рівня глікемії.

Нижче наводяться побічні реакції, що спостерігалися при застосуванні лікарського засобу Глібофор®. Частота виникнення побічних реакцій визначається за такими категоріями: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 і < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 і < 1/100), рідко (≥ 1/10000 і < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000).

З боку крові та лімфатичної системи:

рідко – лейкопенія, тромбоцитопенія;

дуже рідко – агранулоцитоз, гемолітична анемія, аплазія кісткового мозку, панцитопенія.

Це зворотні реакції, що зникають після припинення лікування.

Обмін речовин:

Гіпоглікемія (див. розділ «Особливості застосування»).

Часто – зниження рівня/дефіцит вітаміну B_{12} (див. розділ «Особливості застосування»);

нечасто – гостра печінкова порфірія, порфірія шкіри;

дуже рідко – лактоацидоз (див. розділ «Особливості застосування»).

Дисульфірамоподібна реакція при вживанні алкоголю.

З боку нервової системи:

часто – порушення смаку.

З боку органів зору: короткочасні розлади зору можуть виникати на початку лікування у зв'язку зі зниженням рівня глікемії.

З боку травного тракту:

дуже часто – розлади з боку травної системи, включаючи нудоту, блювання, діарею, біль у животі, відсутність 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 застосовування препарату 2–3 рази на добу.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: перехресна реактивність до сульфонілсечовини або її похідних;

рідко – шкірні реакції, включаючи свербіж, кропив'янку, макулопапульозний висип;

дуже рідко – шкірний або вісцеральний алергічний васкуліт, мультиформна еритема, ексфоліативний дерматит, фотосенсибілізація; кропив'янка, що призводить до розвитку шоку; еритема.

З боку печінки: порушення показників функції печінки або гепатити, що потребують припинення лікування.

Дослідження:

нечасто – помірне підвищення рівня сечовини і креатиніну у сироватці крові;

дуже рідко – гіпонатріємія.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності.

3 роки з дати виготовлення in bulk.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в захищеному від світла місці при температурі не вище 25 ºС.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 3, 6 або 10 блістерів, вкладених у пачку (пакування із форми «in bulk» фірми-виробника «USV Private Limited», Індія).

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.