

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГЛЮКОВАНС® (GLUCOVANCE®)

Склад:

діючі речовини:

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг/5 мг містить метформіну гідрохлориду - 500 мг і глібенкламід - 5 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, повідон, магнію стеарат;

плівкова оболонка: опадрай 31F22700: лактоза, моногідрат; гіпромелоза 15 cP, титану діоксид (E 171); поліетиленгліколь, заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172), хіноліновий жовтий (E 104).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: продовгуватої форми двоопуклі таблетки жовтого кольору, вкриті плівковою оболонкою з гравіюванням «5» з одного боку.

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 A10B 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 здатність усіх відомих типів мембранних переносників глюкози (GLUT).

Незалежно від своєї дії на глікемію, метформін проявляє позитивний вплив 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 сьогодні клінічних досліджень такого позитивного впливу на метаболізм ліпідів під час сумісного застосування метформіну та глібенкламід у виявлено не було.

Глібенкламід – похідна речовина 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 β-клітин (островки Лангерганца), що функціонують.

Стимуляція секреції інсуліну глібенкламідом у відповідь на прийом їжі має важливе значення. Застосування глібенкламід 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 подвійно 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 подвійно сліпого клінічного дослідження тривалістю 26 тижнів за участю 167 пацієнтів віком від 9 до 16 років із цукровим діабетом 2 типу, у яких не досягався адекватний контроль за допомогою дієти та режиму фізичних вправ з або без перорального гіпоглікемізуючого лікування, застосування фіксованої комбінації метформіну гідрохлориду у дозі 250 мг та глібенкламід у дозі 1,25 мг не продемонструвало більшої ефективності у зниженні рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) від вихідного рівня. Тому не слід застосовувати препарат Глюкован® дітям.

Фармакокінетика.

Щодо комбінації.

Біодоступність метформіну і глібенкламід у комбінації є такою ж, як і при одночасному прийомі 1 таблетки метформіну та 1 таблетки глібенкламід. Біодоступність метформіну в комбінації не залежить від прийому їжі. Біодоступність глібенкламід у комбінації не залежить від прийому їжі, проте швидкість поглинання глібенкламід збільшується при прийомі їжі.

Щодо 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 по 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 крові незначне. Метформін проникає в еритроцити. Максимальна концентрація в крові нижча, ніж у плазмі крові, і досягається приблизно за такий же час. Еритроцити, найімовірніше, представляють другу камеру розподілу. Середній об'єм розподілу (V_d) коливається у діапазоні 63–276 л.

Метаболізм. Метформін виводиться у незміненому 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.

Щодо глібенкламід.

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 із сечею (40 %). Повне виведення настає через 45–72 години. Кінцевий період напіввиведення – 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. 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 такої ж статі із такою самою масою тіла.

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 або кома;
- 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 недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок;
- печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм;
- порфірія;
- період вагітності та годування груддю;
- 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.

Щодо глібенкламіду.

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

Взаємодії, що не рекомендовані.

Щодо препаратів сульфонілсечовини.

- Алкоголь – ефект антабусу (непереносимість алкоголю), особливо для хлорпропаміду, глібенкламіду, гліпізиду, толбутаміду. Підвищення ризику розвитку гіпоглікемічних реакцій (через інгібування компенсаторних реакцій) може призвести до гіпоглікемічної коми (див. розділ «Особливості застосування»). Слід уникати вживання алкоголю та 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 та підкреслити важливість самостійного контролю глюкози крові.

У разі необхідності дозу цукрознижувального препарату слід відкоригувати під час прийому і після припинення застосування протизапальних засобів.

Щодо всіх цукрознижувальних препаратів.

- Даназол: якщо ця комбінація є обов'язковою, слід попередити пацієнта про необхідність підвищення 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 застосування препарату слід припинити до або під час проведення дослідження та не поновлювати раніше ніж через 48 годин після дослідження, лише після повторної оцінки та встановлення стабільного стану функції нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Комбінації, які слід застосовувати з обережністю.

Щодо всіх цукрознижувальних препаратів.

- Хлорпромазин: при прийомі високих доз (100 мг хлорпромазину на добу) підвищення рівня глюкози у крові (зменшення продукування інсуліну). Слід попередити пацієнта і посилити самоконтроль за показниками рівня глюкози в крові. При необхідності 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 і посилити самоконтроль за показниками рівня глюкози в крові. При необхідності дозу препарату слід відкоригувати під час прийому і після припинення застосування кортикостероїдів.

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

Щодо метформіну.

Деякі лікарські засоби, наприклад нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) II, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II і діуретики, особливо петльові діуретики, можуть негативно вплинути на функцію нирок, що може збільшити ризик виникнення лактоацидозу. На початку лікування вищезазначеними лікарськими засобами або їх використання 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 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. При необхідності слід зважити можливість коригування дози метформіну, оскільки інгібітори/індуктори ОСТ можуть вплинути на ефективність метформіну.

Щодо глібенкламиду.

- 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 препарату Глюкованс® під час і після припинення прийому інгібіторів АПФ.

- Флуконазол: подовження періоду напіввиведення сульфонілсечовини з можливими проявами гіпоглікемії. Слід попередити пацієнта і посилити самоконтроль за показниками рівня глюкози в крові. При необхідності дозу препарату слід відкоригувати під час прийому та після припинення застосування флуконазолу.

- Бозентан: ризик зменшення гіпоглікемічної дії глібенкламід, оскільки бозентан зменшує концентрацію глібенкламід 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 препарату.

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

Взаємодії, що слід враховувати.

Щодо глібенкламід.

- Десмопресин: зменшення антидіуретичної дії.

Особливості застосування.

Лактоацидоз є дуже рідкісним, але тяжким метаболічним ускладненням, що найчастіше виникає при гострому погіршенні функції нирок, серцево-легеневого 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 за медичною допомогою.

Пацієнтам, які отримують метформін, слід з обережністю розпочинати лікування засобами, що можуть гостро погіршити функцію нирок (наприклад антигіпертензивними препаратами, сечогінними засобами та НПЗП). Інші фактори ризику виникнення лактоацидозу включають надмірне вживання алкоголю, печінкову недостатність, недостатньо контрольований цукровий діабет, кетоз, тривале голодування і будь-які стани, пов'язані з гіпоксією, а також супутнє застосування лікарських засобів, що можуть призвести до лактоацидозу (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти та/або особи, що здійснюють за ними догляд, мають бути проінформовані про ризик розвитку лактоацидозу. Характерними ознаками лактоацидозу є ацидотична задишка, біль у животі, м'язові судороги, астения та гіпотермія, у подальшому можливий розвиток коми. У разі появи будь-якого симптому виникнення лактоацидозу пацієнт повинен припинити застосування метформіну і негайно звернутися до лікаря.

Діагностичні результати лабораторних досліджень – зниження рівня рН крові (< 7,35), підвищення сироваткової концентрації лактату у плазмі крові (> 5 ммоль/л) і підвищення аніонного інтервалу та підвищення співвідношення вмісту лактат/піруват.

Гіпоглікемія. Препарат Глюкованс® містить сульфонілсечовину, тому пацієнти, які застосовують цей лікарський засіб, схильні до розвитку гіпоглікемії. Після початку терапії титрування дози препарату може попередити розвиток гіпоглікемії. Препарат слід призначати пацієнтам, які дотримуються графіка регулярного прийому їжі (включаючи сніданок). Регулярне споживання вуглеводів є важливим фактором, оскільки ризик розвитку гіпоглікемії збільшується у разі несвоєчасного прийому їжі, недостатнього або незбалансованого споживання вуглеводів. Гіпоглікемія найчастіше виникає у пацієнтів, які дотримуються низькокалорійної дієти, 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, поверхнєве дихання, брадикардія. У зв'язку із контррегуляцією, спричиненою гіпоглікемією, можуть виникнути пітливість, страх, тахікардія, артеріальна гіпертензія, прискорене серцебиття, стенокардія та аритмія. Такі 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 вжити цукор. Слід забезпечити коригування дози препарату та/або відкоригувати раціон харчування. Можливі тяжкі гіпоглікемічні реакції з комою, судомами та іншими неврологічними ознаками, що можуть спричинити 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 сумісно 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 споживанням вуглеводів,
- ниркова недостатність,
- тяжка печінкова недостатність,
- передозування препаратом Глюкованс[®],
- деякі ендокринні порушення: недостатність функції щитоподібної залози, недостатність функції гіпофіза 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 ідентифікований як фактор ризику розвитку гіпоглікемії у пацієнтів, які застосовують препарати сульфонілсечовини. Симптоми гіпоглікемії важко розпізнаються у пацієнтів літнього віку.

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

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

Необхідно повідомити пацієнтів та їхню 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 разі 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. У пацієнтів із серцевою недостатністю підвищений ризик гіпоксії та ниркової недостатності. Пацієнти зі стабільною хронічною серцевою недостатністю можуть приймати Глюкованс® за умови регулярного контролю функції серця та нирок.

Пацієнтам з гострою та нестабільною серцевою недостатністю препарат Глюкованс® протипоказаний (див. розділ «Протипоказання»).

Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби. Внутрішньосудинне введення йодовмісних контрастних речовин може викликати контрастіндуковану нефропатію, що призводить до накопичення метформіну і збільшення ризику розвитку лактоацидозу. Пацієнтам застосування метформіну слід припинити до або під час проведення дослідження та не поновлювати раніше ніж через 48 годин після дослідження, лише 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 глібенкламід у з іншими лікарськими засобами. Не рекомендується одночасний прийом глібенкламід у 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, яке проводять під загальною, спінальною або епідуральною анестезією, і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після проведення операції або відновлення перорального харчування, лише після повторної оцінки та встановлення стабільного стану функції нирок.

Застережні 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).

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 Глюкованс® пацієнтам з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та врахувати перехід на альтернативну терапію препаратами, що не є похідними сульфонілсечовини.

Пацієнтам, які мають вроджену галактоземію, синдром мальабсорбції глюкози та галактози, лактазну недостатність, протипоказано застосовувати препарат, оскільки він містить лактозу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Доклінічні і клінічні дані щодо застосування препарату Глюкованс® 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 щодо 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 людини не очікуються, оскільки речовини, які спричиняють вади розвитку у людини, чинять 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 глібенкламід у період

вагітності, відсутні.

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

У разі планування вагітності, а також у разі настання вагітності рекомендовано перейти з пероральної гіпоглікемічної терапії на терапію інсуліном для підтримки рівня глюкози в крові максимально наближеним до норми. 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 і матері яких отримували монотерапію метформіном, 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.

Всередину. Лише для застосування дорослим пацієнтам.

Як і щодо інших гіпоглікемізуючих засобів, доза препарату Глюкованс® встановлюється індивідуально, залежно від метаболічної реакції пацієнта (рівня глікемії та HbA1c).

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

Рекомендується застосовувати Глюкованс® 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 Глюкованс® 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 препарату Глюкованс® 500 мг/5 мг на добу.

В індивідуальних випадках дозу можна підвищити до 4 таблеток препарату Глюкованс® 500 мг/5 мг на добу.

Даних щодо сумісної терапії препаратом Глюкованс® з інсуліном немає.

Режим дозування залежить від індивідуальних 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 виникненню гіпоглікемічних епізодів необхідно вживати їжу, збагачену вуглеводами, після кожного прийому препарату.

У разі сумісного застосування з секвестрантами жовчних кислот рекомендовано приймати препарат Глюкованс® 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»).

Ниркова недостатність. ШКФ слід оцінювати до початку лікування лікарськими засобами, що містять метформін, та після початку лікування принаймні щорічно. Пацієнтам з підвищеним ризиком подальшого прогресування ниркової недостатності та пацієнтам 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 з ШКФ < 60 мл/хв слід розглянути фактори, що можуть підвищити ризик розвитку лактоацидозу (див. розділ «Особливості застосування»).

При відсутності препарату необхідного дозування слід застосовувати окремі монокомпоненти 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/глібенкламідів протипоказане.	

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

Пацієнти літнього віку (від 65 років). З метою зменшення ризику розвитку гіпоглікемії слід провести ретельну корекцію початкової та підтримуючої дози глібенкламідів. Лікування препаратом слід розпочинати з мінімальної дози, поступово збільшуючи дозу за необхідності (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 глібенкламідів 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 за 2–3 прийоми. Можливий розвиток короточасних порушень зору на початку лікування у зв'язку зі зниженням рівня глікемії. Повідомлялося про розвиток нижчезазначених побічних реакцій при застосуванні препарату Глюкованс®. Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

З боку крові та лімфатичної системи.

Оборотні реакції, що зникають після припинення лікування.

Рідко: лейкопенія, тромбоцитопенія.

Дуже рідко: агранулоцитоз, гемолітична анемія, аплазія кісткового мозку, панцитопенія.

Обмін речовин.

Гіпоглікемія (див. розділ «Особливості застосування»).

Нечасто: гостра печінкова порфірія, порфірія шкіри.

Дуже рідко: лактоацидоз (див. розділ «Особливості застосування»).

При тривалому застосуванні метформіну може знижуватися всмоктування вітаміну В₁₂, що супроводжується зниженням його рівня у сироватці крові. Рекомендується враховувати таку етіологію, якщо у пацієнта наявна мегалобластна анемія.

Дисульфідоміподібна реакція при вживанні алкоголю.

З боку нервової системи.

Часто: порушення смаку.

З боку органів зору.

Короточасні 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, ексfolіативний дерматит, фотосенсибілізація, кропив'янка, що призводить до розвитку шоку, еритема.

З боку печінки.

Дуже рідко: порушення показників функції печінки або гепатити, що потребують зупинки лікування.

Дослідження.

Нечасто: помірне підвищення рівня сечовини і креатиніну у сироватці крові.

Дуже рідко: гіпонатріємія.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці!

Упаковка. По 15 таблеток у блістері; по 2 блістери в картонній коробці.

По 20 таблеток у блістері; по 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

2 рю дю Прессуар Вер, 45400 Семуа, Франція/2 rue du Pressoir Vert, 45400 Semoy, France.