

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ГЛІБОМЕТ[□]
(GLIBOMET[®])

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 400 мг та глібенкламід 2,5 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, желатин, гліцерин, тальк, магнію стеарат, целюлози ацетилфталат, дітилфталат.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Протидіабетичні засоби і пероральні гіпоглікемізуючі препарати. Код АТС А10В D02.

Клінічні характеристики.

Показання.

Цукровий діабет II типу (інсулінонезалежний цукровий діабет – ІНЦД) при недостатній ефективності дієтотерапії та монотерапії препаратами сульфонілсечовини або бігуанідів.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-якого діючого (глібенкламід, метформін) або допоміжного компонента препарату, чи доінших похідних сульфонілсечовини, сульфамідів, сульфамідних діуретичних засобів та до пробенециду через можливість перехресних реакцій;
- діабет вагітних;
- повна неефективність терапії глібенкламідом при цукровому діабеті II типу;
- діабет I типу (інсулінозалежний);
- діабетична кома та прекома;
- ниркова недостатність або порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл /хвилину);
- гострі стани, пов'язані з ризиком порушення функції нирок: дегідратація, виражені інфекційні захворювання, гострі та хронічні захворювання, що можуть спричинити розвиток тканинної гіпоксії;
- гострі та хронічні захворювання, що можуть спричинити розвиток тканинної гіпоксії, такі як тяжкі порушення серцевої діяльності та кровообігу (серцева недостатність, кардіогенний шок, інфекційно-токсичний шок, порушення артеріального периферичного кровообігу), нещодавно перенесений інфаркт міокарда, тяжкі респіраторні захворювання);
- застосування діуретичних або антигіпертензивних засобів, здатних спричинити порушення функції нирок, або при внутрішньовенній урографії;
- метаболізм з ухилом у бік ацидозу;
- епізоди лактоацидозу в анамнезі;
- стан після резекції підшлункової залози;
- тяжкі порушення функції печінки, гостра алкогольна інтоксикація, хронічний алкоголізм;
- тяжкі розлади дихання;
- адреналінова недостатність;
- жорстка низькокалорійна дієта та особливе голодування;
- тяжкі дистрофічні захворювання;
- тяжкі гострі кровотечі;
- гангрена;
- вагітність або період годування груддю;
- одночасне застосування з босентаном.

Спосіб застосування та дози.

Добову дозу, схему та тривалість лікування на підставі показників метаболізму хворого визначає лікар. Як правило, початкова доза становить 2 таблетки, вкритих оболонкою, на добу, яку слід приймати під час основного вживання їжі. Добова доза не повинна перевищувати 6 таблеток. Поступово її слід зменшувати до мінімальної підтримуючої дози під контролем рівня глікемії.

Побічні реакції.

З боку крові та лімфатичної системи.

Тромбоцитопенія, лейкоцитопенія, еритроцитопенія, гранулоцитопенія (аж до розвитку агранулоцитозу), панцитопенія, гемолітична анемія. Зазначені реакції мають оборотний характер та минають після припинення застосування препарату.

З боку нервової системи.

Головний біль, порушення смакового сприйняття.

З боку органів зору.

Унаслідок зміни рівня глюкози у крові можуть виникати порушення зору та акомодатції, особливо на початку лікування.

З боку обміну речовин та харчування.

Збільшення маси тіла.

Гіпоглікемія, можлива поява симптомів гіпоглікемії, особливо в ослаблених пацієнтів літнього віку, у разі незвичного фізичного навантаження, нерегулярного харчування або вживання алкоголю, а також при порушенні функції нирок та/або печінки (див. також розділ «Особливості застосування»).

Лактоацидоз, незважаючи на недостатність літературних даних, на фоні лікування метформіном можливий розвиток лактоацидозу, особливо у хворих зі схильністю до нього, наприклад при нирковій недостатності та гострій серцево-судинній недостатності. Слід негайно припинити прийом препарату та вжити відповідних заходів, інакше цей стан дуже швидко може прийняти тяжкий перебіг. Були повідомлення про випадки підвищення рівня молочної кислоти в крові, підвищення співвідношення лактату та пірувату, зменшення рН крові та гіперазотемію, що мали дуже несприятливий перебіг.

Вживання алкоголю в період лікування сприяє розвитку лактоацидозу.

Тривале застосування препарату може призводити до зменшення всмоктування вітаміну В₁₂ з наступним зниженням його рівня у сироватці крові хворого, що може спричинити розвиток мегалобластичної анемії.

З боку травного тракту.

Нудота, блювання, діарея, болі у верхній частині живота, металевий присмак у роті, здуття живота, втрата апетиту, відчуття переповнення шлунка, відрижка. Найчастіше зазначені побічні реакції виникають на початку лікування і у більшості випадків зникають самі по собі. Для уникнення цих явищ рекомендується поступове збільшення дози та застосування добової дози у 2-3 прийоми.

З боку шкіри та підшкірно-жирової клітковини.

Еритема, свербіж, кропив'янка, кореподібні або макулопапульозні екзантеми, підвищена фотосенсибілізація, пурпура, алергічний дерматит. Зазначені прояви є тимчасовими реакціями гіперчутливості, але дуже рідко вони можуть призводити до загрозливих для життя станів, які супроводжуються пригніченням дихання, зниженням артеріального тиску аж до розвитку шоку, що загрожує життю хворого. Дуже рідко можуть розвиватися загальні реакції гіперчутливості, включаючи шкірні висипання, артралгію, підвищення температури тіла, протеїнурію, жовтяницю, алергічний васкуліт, що може становити загрозу життю. У випадку появи шкірних реакцій про це необхідно негайно повідомити лікаря.

З боку печінки.

Були окремі повідомлення про порушення біохімічних показників функції печінки (минуше підвищення АсАТ, АлАТ, лужної фосфатази) або про розвиток гепатиту, у тому числі медикаментозного гепатиту, внутрішньопечінкового холестазу. Ці реакції проходили після відміни препарату.

Інші.

Слабка діуретична дія, оборотна протеїнурія, гіпонатріємія, дисульфірамоподібна реакція, перехресна алергія з сульфонамідами, похідними сульфонамідів та пробенецидом.

Передозування.

Оскільки препарат містить глібенкламід, у випадку його передозування може розвинути гіпоглікемія, яка може призвести до порушення поведінкових реакцій і коми. Симптомами передозування (гіпоглікемії) можуть бути: раптове потовиділення, посилене серцебиття, тремтіння, відчуття голоду, неспокій, парестезії у ділянці рота, блідість шкірних покривів, головний біль, сонливість, розлади сну, лякливість,

непевність рухів, оборотні неврологічні випадіння (порушення мови та зору, поява паралічу або порушення чутливості). При прогресуючій гіпоглікемії хворий може втратити контроль над своїм станом і втратити свідомість (гіпоглікемічний шок). У таких випадках шкіра на дотик волога та холодна, має місце тахікардія, гіпертермія, рухове збудження, піперрефлексія, парези, позитивний рефлекс Бабінського, можуть з'явитися судоми. Відповідно до ступеня тяжкості необхідно призначити пероральний прийом глюкози або внутрішньовенно ввести гіпертонічний розчин глюкози та госпіталізувати хворого. У хворих із нирковою дисфункцією кліренс глібенкламід у може збільшуватися. Через зв'язування з білками глібенкламід, вірогідно, не піддається гемодіалізу. Окрім цього, можуть виникнути розлади травного тракту та ознаки гіперлактоацидемії, тому у таких випадках необхідна госпіталізація хворого для проведення гемодіалізу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Стосовно застосування препарату у період вагітності відсутні доклінічні та клінічні дані, тому застосування препарату протипоказано. Якщо вагітність запланована або її було діагностовано під час лікування препаратом, то його застосування треба припинити та повідомити про це лікаря. Стосовно проникнення метформіну та глібенкламід у грудне молоко дані відсутні, тому їх застосування у період годування груддю протипоказано.

Діти.

Препарат протипоказано застосовувати дітям.

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.

Через вміст похідного сульфонілсечовини препарат слід застосовувати лише хворим цукровим діабетом II типу при недостатній ефективності дієтотерапії.

Лактоацидоз. Це рідкісне але дуже серйозне порушення обміну речовин, причиною якого може стати кумуляція метформіну. Факторами ризику розвитку лактоацидозу можуть бути погано компенсований діабет, кетоз. Лактоацидоз характеризується гіпотермією, що переходить у кому. Дагноз підтверджується такими лабораторними показниками як зниження рН крові, підвищення рівня лактату у плазмі крові до рівня 5 ммоль/л, збільшення аніонного інтервалу та співвідношення лактату/пірувату.

Хворих, які застосовують препарат, слід часто обстежувати, щоб виявити можливі фактори або умови, які можуть спровокувати або загострити клітинну гіпоксію та призвести таким чином до розвитку лактатацидозу, небезпека виникнення якого підвищується при печінковій та/або нирковій недостатності, серцево-легеневій недостатності, алкогольній інтоксикації, тривалому голодуванні, застосуванні діуретиків та шлунково-кишкових захворюваннях. Крім того, пацієнта необхідно навчити розпізнавати симптоми лактатацидозу (анорексія, нудота, пропасниця, блювання, м'язові спазми, збільшення амплітуди та частоти дихання, загальне погіршення здоров'я, абдомінальні болі, діарея, можлива обнубіляція та втрата свідомості) та гіпоглікемії (головний біль, дратівливість, порушення сну, невроз, тремор, підвищене потовиділення), щоб він міг негайно повідомити лікаря про їх появу. Лікаря також слід інформувати про гарячкові стани та шлунково-кишкові порушення. У цьому випадку лікар повинен швидко обстежувати хворого (визначити рівень електролітів у сироватці крові, рН артеріальної крові, зміст лактату, пірувату, глюкози та кетонових тіл). Оскільки навіть при незначному порушенні функції нирок може істотно підвищитися ризик розвитку лактатацидозу, необхідно оцінити ниркову функцію до початку терапії, а потім контролювати її як мінімум кожні 8 тижнів упродовж перших шести місяців лікування та далі кожні шість місяців.

Оскільки при лактатацидозі можливий летальний наслідок, при підозрі на цей стан терапію слід припинити, а хворого терміново госпіталізувати. Підозрілим у хворих діабетом слід вважати наявність метаболічного ацидозу з ознаками кетоацидозу при відсутності отруєнь (саліцилатами, алкоголем тощо).

Функція нирок. Оскільки метформін виводиться нирками, кліренс креатиніну (його можна розрахувати, виходячи з рівня креатиніну у сироватці крові по формулі Кокрофта-Голта) слід визначити до початку лікування, та далі перевіряти через регулярні проміжки часу:

- не менше 1 разу на рік у хворих із нормальною функцією нирок;
- не менше 2-4 разів на рік у хворих із кліренсом креатиніну поблизу нижньої межі норми, а також у хворих літнього віку.

У хворих літнього віку функція нирок часто знижена, хоча це не супроводжується клінічними проявами. Слід бути особливо обережним у тих випадках, коли виникає ризик порушення функції нирок, наприклад при призначенні антигіпертензивних або сечогінних засобів або на початку терапії нестероїдними протизапальними засобами.

Хірургічні втручання. Застосування препарату припинити за 48 годин до планового хірургічного втручання із застосуванням загальної, спінальної або епідуральної анестезії та поновити не раніше ніж через 48 годин після її проведення і тільки після підтвердження нормальної функції нирок. Усім хворим слід продовжувати притримуватися харчування з рівномірним вживанням вуглеводів протягом доби. Хворі з надлишковою масою тіла повинні дотримуватися низькокалорійної дієти.

Глібомет® містить глібенкламід, тому у хворих, які його застосовують, підвищений ризик розвитку гіпоглікемії. Слід бути особливо обережним при лікуванні хворих із порушенням функції печінки, нирок та зі зниженням активності щитовидної залози, гіпофізу та кори надниркових залоз. Ризик затяжної гіпоглікемії підвищений у хворих літнього віку, тому для цієї групи хворих слід застосовувати препарат з особливою обережністю, а на початку лікування хворі мають перебувати під ретельним наглядом. У хворих із вираженими ознаками склерозу судин головного мозку, які відмовляються від співробітництва, ризик гіпоглікемії, як правило, підвищений. При тривалому голодуванні, неадекватному вживанні вуглеводів, при незвичних фізичних навантаженнях, поносі або блюванні ризик гіпоглікемії також підвищений. Симптоми гіпоглікемії можуть бути замасковані при одночасному застосуванні препаратів центральної дії та блокаторів бета-адренорецепторів, а також при наявності автономної нейропатії різного типу.

Хронічне зловживання послаблювальними засобами також може призводити до порушення обміну речовин.

При супутніх травмах, оперативних втручаннях, інфекційних захворюваннях та гарячкових станах може виникнути необхідність у тимчасовому застосуванні інсуліну для достатньої підтримки регуляції метаболізму.

Симптомами гіперглікемії можуть бути сильна спрага, сухість у роті, часте сечовипускання, свербіж та /або сухість шкіри, грибкові захворювання та шкірні інфекції, а також погіршення загального стану.

Слід враховувати те, що після вживання алкогольних напоїв можлива поява реакцій, подібних до антабусно-алкогольних (почервоніння обличчя та верхньої частини тулуба, головний біль, нудота, блювання, посилене серцебиття, підвищення артеріального тиску).

Препарат не слід застосовувати впродовж 48 годин до, а при необхідності – після проведення ангиографії або урографії.

У хворих із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази препарати сульфонілсечовини можуть призвести до розвитку гемолітичної анемії, тому глібенкламід їм слід призначати з обережністю та необхідно розглянути можливість використання інших лікарських засобів.

Хворі мають бути проінформовані про те, що вони мають негайно звернутися до лікаря при появі у них інших захворювань під час застосування препарату, а у випадку звернення до іншого лікаря – повідомити його про те, що вони хворіють на цукровий діабет.

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

Хворого слід повідомити про ризик розвитку гіпоглікемії і, як наслідок, зниження здатності до концентрації уваги та швидкості реакцій, щоб він враховував це при управлінні транспортними засобами та роботі з механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Метформін не рекомендується застосовувати одночасно з:

- етиловим спиртом (у випадку гострої алкогольної інтоксикації підвищується ризик виникнення лактоацидозу, особливо при супутньому голодуванні, виснаженні, печінковій недостатності. Треба уникати вживання алкогольних напоїв та застосування препаратів, що містять спирт).
- йодовмісними контрастними речовинами (внутрішньосудинне введення йодовмісних контрастних речовин може призвести до ниркової недостатності, в результаті чого в організмі накопичується метформін і підвищується ризик виникнення лактоацидозу. Метформін не слід застосовувати протягом 48 годин до та після проведення цієї процедури, причому його застосування можна відновити тільки після підтвердження нормальної функції нирок).

Застосування глібенкламіду може призвести до розвитку гіпоглікемії при одночасному застосуванні з:

пероральними антидіабетичними засобами або інсуліном; інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту; анаболічними стероїдними засобами та іншими чоловічими статевими гормонами; антидепресантними засобами, наприклад флуокетином, інгібіторами MAO; блокаторами бета-адренорецепторів; похідними хінолону; хлорамфеніколом; клофібратом та його аналогами; похідними кумарину; дизопірамідом; фенфлураміном, міконазолом, пара-аміносаліциловою кислотою, пентоксифіліном при парентеральному застосуванні у великих дозах; пергекселіном; похідними піразолону; пробенецидом; саліцилатами; сульфонамідами; препаратами групи тетрацикліну; тритокваліном; цитостатичними засобами групи циклофосфаміду.

Вираженість симптомів гіпоглікемії може також бути ослаблена при застосуванні блокаторів бета-адренорецепторів, клонідину, гуанетидину та резерпіну.

Гіперглікемічні реакції, як наслідок ослаблення дії глібенкламіду, можуть виникати при одночасному застосуванні з:

ацетазоламідом; блокаторами бета-адренорецепторів; барбітуратами; діазоксидом; діуретичними засобами; глюкагоном; ізоніазидом; кортикостероїдними засобами; засобами групи ніотинової кислоти; похідними феногіазіну; фенітоїном; рифампіцином; гормонами щитовидної залози; жіночими статевими гормонами (прогестерон, естрогени); симпатоміметичними засобами.

Антагоністи H₂-рецепторів, клонідин та резерпін можуть спричинити як ослаблення, так і посилення ефекту зниження рівня глюкози у крові.

В окремих випадках пентамідин може призводити до тяжкої гіпоглікемії або гіперглікемії.

Ефект похідних кумарину може посилюватися або знижуватися у хворих, які застосовують глібенкламід. *Босентан.* У хворих, які застосовували босентан одночасно з глібенкламідом, часто спостерігався підвищений рівень ферментів печінки. Як босентан, так і глібенкламід пригнічують механізм експорту жовчних кислот, що призводить до накопичення цитотоксичних жовчних кислот усередині клітин, тому одночасне застосування цих засобів протипоказано.

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 лактатоацидемії порівняно з іншими бігуанідами. Взаємно посилююча активність двох діючих компонентів препарату: стимулюючий ефект сульфонілсечовини щодо продукування ендогенного інсуліну (панкреатична дія) та прямий вплив бігуаніду на м'язову (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.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білі круглі двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, з насічкою для поділу.

Термін придатності. 3 роки. Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати препарат у недоступному для дітей місці.

Упаковка. 20 таблеток, вкритих оболонкою, у блістері; 2 блістери або 5 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Заявник.

Лабораторі ПІДОТТІ С.п.А.

Місцезнаходження. Віа Ліворнезе, 897 56010 Ла Веттола (Піза), Італія.

Виробники.

Виробництво "in bulk":

БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження. Темпельхофер Вег 83, 12347 Берлін, Німеччина.

Пакування, контроль та випуск серій:

БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження. Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.