

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

ГЛІБОФОР® (GLIBOFOR)

Склад:

діючі речовини: metformin, glibenclamide;

1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг, глібенкламід 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), хіноліновий жовтий (Е 104)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів. Метформін і сульфонаміди.

Код АТС А10В D02.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування цукрового діабету II типу у дорослих, для заміщення попередньої терапії комбінацією метформіну з глібенкламідом у хворих зі стабільною і добре контрольованою глікемією.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до метформіну, глібенкламід, до інших компонентів препарату або інших похідних сульфонілсечовини, до сульфонамідів;
- діабет I типу, діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома;
- порушення функції нирок (кліренс креатіну < 60 мл/хв);
- гострі захворювання, що перебігають з ризиком розвитку порушень функції нирок: дегідратація, тяжкі інфекційні захворювання, шок, внутрішньосудинне введення йодовмісних контрастних засобів;
- гострі та хронічні захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії (серцева або дихальна недостатність, гострий інфаркт міокарда, шок);
- печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм;
- порфірія;
- одночасний прийом міконазолу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Спосіб застосування та дози.

Застосовують внутрішньо під час прийому їжі. Дозу визначає лікар індивідуально залежно від рівня глікемії. При заміщенні комбінованої терапії метформіном та глібенкламідом лікування препаратом Глібофор розпочинають у дозах відповідно до попереднього дозування. Кожні 2 тижні після початку лікування дозу препарату корегують залежно від результатів вимірювань рівня глікемії.

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

Максимальна рекомендована доза становить 3 таблетки Глібофору® на добу.

В індивідуальних випадках доза може бути підвищена до 4 таблеток на добу.

Режим дозування залежить індивідуально від показань:

- 1 таблетка на добу: під час сніданку;
- 2 або 4 таблетки на добу: вранці та ввечері;

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

Для запобігання виникнення гіпоглікемічних епізодів необхідно вживати збагачену вуглеводами їжу.

Даних щодо сумісної терапії препарату Глібофлор з інсуліном немає.

У пацієнтів літнього віку дозування препарату коригується залежно від параметрів функції нирок, необхідно регулярно проводити оцінку функції нирок (див. розділ *Особливості застосування*).

Побічні реакції. 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, мегалобластна анемія, панцитопенія.

З боку нервової системи.

Часто: порушення смаку, металевий присмак у роті.

З боку очей. Короткотривалі розлади зору можуть виникати на початку лікування у зв'язку зі зниженням рівня глікемії.

З боку травного тракту.

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Рідко: шкірні реакції (свербіж, кропив'янка, розеольозні висипання).

Дуже рідко: шкірний або вісцеральний алергічний васкуліт, мультиформна еритема, ексфолюативний дерматит, фотосенсибілізація, кропив'янка.

Обмін речовин. Гіпоглікемія (див. розділ *Особливості застосування*).

Нечасто: гостра печінкова порфірія, порфірія шкіри.

Дуже рідко: лактатацидоз.

При тривалому застосуванні препарату може знижуватися всмоктування вітаміну В₂, що супроводжується зниженням його рівня в сироватці крові. Спостерігається у пацієнтів із мегалобластною анемією.

Дисульфірамподібна реакція при вживанні алкоголю.

З боку печінки.

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

Лабораторні показники.

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

Дуже рідко: гіпонатріємія.

Передозування.

Передозування може призвести до розвитку гіпоглікемії, оскільки препарат містить сульфонілсечовину.

Значне передозування або наявність супутніх факторів ризику може призвести до розвитку лактатацидозу (див. розділ *«Особливості застосування»*), що потребує виведення з організму лактату і метформіну за допомогою гемодіалізу.

Кліренс глібенкламиду може бути тривалим у пацієнтів з порушеною функцією печінки.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дані щодо застосування препарату під час вагітності відсутні.

При плануванні вагітності, а також у випадку настання вагітності під час застосування препарату Глібофлор необхідно відмінити терапію препаратом, повідомити лікаря і призначити інсулінотерапію.

Дані щодо проникнення метформіну і глібенкламиду у грудне молоко відсутні, тому препарат протипоказано застосовувати під час годування груддю.

Діти. Не застосовують у педіатричній практиці.

Особливості застосування.

Лактатацидоз є рідкісним, але тяжким метаболічним ускладненням, що може виникнути як результат кумуляції метформіну гідрохлориду. Зареєстровані випадки виникнення лактатацидозу у пацієнтів з цукровим діабетом та печінковою недостатністю тяжкого ступеня. Фактори ризику виникнення лактатацидозу: погано регульований цукровий діабет, кетоз, тривале голодування, надмірне вживання алкоголю, печінкова недостатність або будь-який стан, пов'язаний з гіпоксією.

Лактатацидоз характеризується м'язовими судомами, ацидозною задишкою, болями у животі і гіпотермією, в подальшому можливий розвиток коми. При підозрі на лактатацидоз необхідно припинити застосування препарату і негайно госпіталізувати пацієнта.

Гіпоглікемія. Препарат Глібофор® містить сульфонілсечовину, тому пацієнти, які застосовують даний лікарський засіб, схильні до ризику розвитку гіпоглікемії. Після початку терапії титрування дози препарату може попередити розвиток гіпоглікемії. Препарат призначають пацієнтам, які дотримуються регулярного графіка 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 частіше за все виникає у пацієнтів, які перебувають на низькокалорійній дієті, після інтенсивних або довготривалих вправ, при прийомі алкоголю або при комбінованій терапії гіпоглікемічними засобами.

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.

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 і іншими неврологічними ознаками, що можуть викликати 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, слід розглянути можливість інших варіантів 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 Глібофор®;
- деякі ендокринні порушення: недостатність функції щитовидної залози, недостатність функції гіпофіза і надниркових залоз;
- одночасний прийом деяких препаратів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Дисбаланс рівня глюкози в крові.

У випадку неможливості прийому препарату Глібофор® (проведення хірургічних втручань або інші причини) необхідно передбачити тимчасову інсулінову терапію. Симптоми гіперглікемії: підвищене сечовиділення, сильна спрага, сухість шкіри.

Нирки. Оскільки метформін виводиться нирками, перед початком і під час лікування препаратом Глібофор® необхідно перевіряти рівень креатиніну в сироватці крові, особливо у пацієнтів із порушеною функцією нирок і в пацієнтів літнього віку. Слід проявляти обережність у тих випадках, коли може порушуватися функція нирок, наприклад, на початку лікування гіпотензивними засобами, діуретиками та на початку терапії нестероїдними протизапальними засобами.

Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби. При проведенні радіологічних досліджень із застосуванням рентгеноконтрастних засобів необхідно припинити застосування препарату за 48 годин до проведення дослідження і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після рентгенологічного дослідження та оцінки функції нирок.

Не рекомендується *одночасний прийом* глібенкламід з етанолвмісними лікарськими засобами, фенілбутазоном або даназолом (див. розділ *Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*).

Хірургічні втручання. Необхідно припинити застосування Глібофору® за 48 годин до планового хірургічного втручання, що проводиться під загальною, спінальною або перидуральною анестезією, і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після проведення операції та оцінки функції нирок.

Застережливі 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 виконувати фізичні вправи. Необхідно регулярно контролювати лабораторні показники.

Лікування пацієнтів з недостатністю Г6ДФ із застосуванням сульфонілсечовини може призвести до розвитку гемолітичної анемії. Оскільки глібенкламід входить до цього хімічного класу, необхідно з особливою обережністю застосовувати Глібофор® у пацієнтів з недостатністю Г6ДФ.

Пацієнтам, які мають рідкісну спадкову непереносимість галактози, лактазну недостатність або порушення всмоктування глюкози-галактози, не слід застосовувати препарат.

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

Під час лікування Глібофором® слід з особливою обережністю керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами через ризик розвитку гіпоглікемії.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, що протипоказані

По відношенню до глібенкламід

- Міконазол (для системного застосування, гель для порожнини рота) – підвищує гіпоглікемічну дію з можливими проявами гіпоглікемії або навіть коми.

Взаємодії, що не рекомендовані

По відношенню до сульфонілсечовини.

- Алкоголь - ефект антабуса (непереносимість алкоголю), особливо для хлорпропамід, глібенкламід, гліпізид, толбутамід. Слід запобігати вживанню алкоголю та застосуванню лікарських засобів, що містять спирт.

- Фенілбутазон (для системного застосування) – посилює дію сульфонілсечовини. Рекомендується застосовувати інший протизапальний лікарський засіб, що має меншу кількість взаємодій, або попередити пацієнта і посилити самоконтроль. При необхідності дозу препарату слід відкоригувати під час прийому та після припинення застосування протизапальних засобів.

По відношенню до всіх антидіабетичних препаратів.

- Даназол – якщо ця комбінація є обов'язковою, необхідно попередити пацієнта щодо підвищення самоконтролю показників рівня глюкози в крові. При необхідності дозу препарату слід відкоригувати під час прийому і після припинення застосування даназолу.

По відношенню до метформіну.

- Етанол – підвищений ризик лактоацидозу під час гострої алкогольної інтоксикації, особливо при голодуванні, недоїданні або печінковій недостатності.

- Йодовмісні рентгеноконтрастні речовини – внутрішньосудинне введення контрастних засобів може призвести до ниркової недостатності. Це може викликати накопичення метформіну в організмі та лактоацидоз. Застосування препарату Глібофор® слід припинити до проведення радіологічних досліджень і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після рентгенологічного дослідження з використанням рентгеноконтрастних речовин та після повторної оцінки функції нирок.

Комбінації, які слід застосовувати з обережністю.

По відношенню до всіх антидіабетичних препаратів.

Хлорпромазин – при прийомі високих доз (100 мг хлорпромазину) підвищується рівень глюкози у крові (зменшення вироблення інсуліну). Слід попередити пацієнта і посилити самоконтроль показників рівня глюкози в крові. При можливості дозу препарату слід відкоригувати під час прийому і після припинення застосування хлорпромазину.

Глюкокортикостероїди і тетракозактиди (системної і місцевої дії) – підвищення рівня глюкози в крові, що іноді супроводжується кетозом. При можливості дозу препарату слід відкоригувати під час прийому і після припинення застосування кортикостероїдів.

β₂-симпатоміметики - підвищення рівня глюкози в крові. Необхідно попередити пацієнта, підсилити контроль рівня глюкози в крові, при можливості перевести пацієнта на терапію інсуліном.

Інгібітори АПФ (наприклад каптоприл, еналаприл) – можуть знижувати рівень глюкози в крові. При необхідності слід відкоригувати дозу Глібофор® під час і після припинення прийому інгібіторів АПФ.

По відношенню до метформіну.

Сечогінні засоби – розвиток лактацидозу внаслідок застосування метформіну на тлі функціональної ниркової недостатності, зв'язаний з прийомом сечогінних засобів, особливо петльових діуретиків.

По відношенню до глібенкламід

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

Флуконазол – подовження періоду напіввиведення сульфонілсечовини з можливими проявами гіпоглікемії. При можливості дозу препарату слід відкоригувати під час прийому після припинення застосування флуконазолу.

Бозентан – ризик зменшення дії глібенкламід, оскільки бозентан зменшує концентрацію глібенкламід у плазмі крові. При одночасному прийомі є ризик збільшення рівнів ферментів печінки. Пацієнту необхідно контролювати рівень глюкози в крові та рівень печінкових ферментів. При необхідності слід відкоригувати дозу антидіабетичного препарату.

Взаємодії, що слід враховувати.

По відношенню до глібенкламід

Десмопресин – зменшення антидіуретичної дії.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Глібофор® – комбінований препарат двох пероральних гіпоглікемічних засобів різних фармакологічних груп: метформіну і глібенкламід.

Метформін знижує гіперглікемію, не призводить до розвитку гіпоглікемії. На відміну від сульфонілсечовини не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту у здорових добровольців. Знижує в плазмі як вихідний рівень глюкози, так і рівень глюкози після прийому їжі.

Метформін діє трьома шляхами:

- спричиняє зниження вироблення глюкози в печінці за рахунок інгібування глюконеогенезу та глікогенолізу;

- поліпшує захоплення та утилізацію периферичної глюкози у м'язах за рахунок збільшення чутливості до інсуліну;

- затримує всмоктування глюкози у кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, впливаючи на глікогенсинтетазу.

Збільшує транспортну ємність всіх типів мембранних переносників глюкози (GLUT).

Незалежно від своєї дії на глікемію метформін спричиняє позитивний ефект на метаболізм ліпідів: знижує вміст загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів.

Глібенкламід – похідне сульфонілсечовини другого покоління. Викликає зниження рівня глюкози в крові, стимулює вироблення інсуліну підшлунковою залозою. Ця дія залежить від наявності бета-клітин (островки Лангерганца), що функціонують.

Метформін і глібенкламід мають різні механізми дії, але їх дії є комплементарними. Глібенкламід стимулює підшлункову залозу до вироблення інсуліну, а метформін підвищує чутливість периферичних рецепторів до інсуліну та утилізацію глюкози клітинами. Гальмує гліюконеогенез у печінці. Затримує всмоктування вуглеводів у кишечнику.

Фармакокінетика. Всмоктування. Після прийому пероральної дози метформіну час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) становить 2,5 години. Абсолютна біодоступність метформіну для таблеток 500 мг становить близько 50-60 % у здорових людей. Після внутрішнього прийому метформін абсорбується з травного тракту, 20-30 % виводиться з фекаліями.

Розподіл. Зв'язування з білками плазми незначне. Метформін проникає в еритроцити. Максимальна концентрація в крові нижче, ніж максимальна концентрація в плазмі, і досягається приблизно одночасно. Еритроцити, найімовірніше, являють собою другу камеру розподілу. Середній об'єм розподілу (V_d) коливається в діапазоні 63-276 л.

Метаболізм. Метформін виводиться в незміненому вигляді із 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 внутрішнього прийому дози дійсний період напіввиведення становить близько 6,5 години. При порушеній функції нирок нирковий кліренс знижується пропорційно кліренсу креатиніну, і тому період напіввиведення збільшується, що призводить до збільшення рівня метформіну в плазмі.

Глібенкламід. Після внутрішнього прийому абсорбція зі шлунково-кишкового тракту становить 48-84 %. Час досягнення максимальної концентрації – 1-2 години, об'єм розподілу – 940 л. Зв'язок з білками плазми становить 95 %. Майже повністю метаболізується в печінці з утворенням двох неактивних метаболітів, один з яких виводиться нирками, а другий – жовчю. Період напіввиведення – від 3 до 10-16 годин.

Фармацевтичні характеристики.

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

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°C.

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 Limited», Індія).

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.