

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
12.04.2017 № 424
Реєстраційне посвідчення
№ UA/12062/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
04.09.2020 № 2032

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

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), 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. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих засобів.
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 глібенкламід 5 мг 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, імовірно за все, представляють другу камеру розподілу. Середній об'єм розподілу (V_d) 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 каналцевої 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.

Противоказання.

- Підвищена чутливість до метформіну, глібенкламіду, до інших компонентів препарату або до інших препаратів сульфонілсечовини, до сульфонамідів;
- у випадку цукрового діабету, коли вимагається лікування інсуліном: цукровий діабет 1 типу (інсулінзалежний цукровий діабет), повна вторинна неефективність терапії глібенкламідом при цукровому діабеті 2 типу, ацидоз, діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома або кома, стан після резекції підшлункової залози;
- ниркова недостатність або порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв);
- гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок;
- гострі та хронічні захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії: серцева або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок;
- печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм;
- порфірія;
- вагітність та лактація;
- сумісне застосування з бозентаном;
- 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 «Противоказання»).

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

І глібенкламід, і бозентан пригнічують функцію насоса, що виводить жовчні солі з клітини. Це призводить до внутрішньоклітинного накопичення жовчних солей, які мають цитотоксичний ефект, тому не слід сумісно застосовувати дану комбінацію.

Взаємодії, що не рекомендовані.

По відношенню до препаратів сульфонілсечовини.

- Алкоголь – ефект антабуса (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): посилення гіпоглікемічної дії похідних сульфонілсечовини (заміщує їхній зв'язок з протеїнами плазми та/або зменшує їх виведення). Рекомендується застосовувати інший протизапальний лікарський засіб, що має меншу кількість взаємодій або попередити пацієнта і посилити самоконтроль. При необхідності дозу препарату слід відкоригувати під час прийому після припинення застосування протизапальних засобів.

По відношенню до всіх цукрознижувальних 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.

- Алкоголь: підвищення ризику лактоацидозу під час гострої алкогольної інтоксикації, особливо при голодуванні (див. розділ «Особливості застосування»), недоїданні або печінковій недостатності. Слід уникати вживання алкоголю та лікарських засобів, що містять спирт.

Комбінації, які слід застосовувати з обережністю.

По відношенню до 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 показників 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 показників 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.

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

По відношенню до метформіну.

- Сечогінні засоби: підвищення ризику розвитку лактоацидозу внаслідок застосування метформіну на тлі функціональної ниркової недостатності, пов'язаний з прийомом сечогінних засобів, особливо петльових діуретиків.

- Йодовмісні рентгеноконтрастні речовини. Внутрішньосудинне введення йодовмісних рентгеноконтрастних засобів може призвести до ниркової недостатності. Це може спричинити накопичення метформіну в організмі та лактоацидоз. Залежно від стану функції нирок застосування препарату Глібофор[®] слід припинити за 48 годин до або під час проведення радіологічних досліджень і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після рентгенологічного дослідження з використанням рентгеноконтрастних речовин та після повторної оцінки функції нирок та підтвердження відсутності подальшого погіршення стану нирок.

По відношенню до глібенкламіду.

- β -блокатори маскують деякі симптоми гіпоглікемії: прискорене серцебиття і тахікардію. Більшість некардіоселективних бета-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. Слід попередити пацієнта про це і посилити самоконтроль показників рівня глюкози в крові. При необхідності дозу препарату слід відкоригувати під час прийому та після припинення застосування флуконазолу.

- Секвестранти жовчних кислот: при сумісному застосуванні концентрація глібенкламід 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 глібенкламід.

- Десмопресин: зменшення антидіуретичної дії.

Посилення дії глібенкламід (розвиток гіпоглікемічних реакцій) можливе при одночасному застосуванні з: іншими пероральними антидіабетичними препаратами та інсуліном, анаболічними стероїдами та чоловічими статевими гормонами, антидепресантами (флуоксетин, інгібітори MAO), похідними хінолону, хлорамфеніколом, клофібратом та його аналогами, похідними кумарину, дизопірамідом, фенфлураміном, парааміносаліциловою кислотою, пентоксифіліном (що введений парентерально у високій дозі), пергексиліном, похідними піразолону, пробенецидом, саліцилатами, сульфонамідами, препаратами тетрациклінового ряду, тритокваліном, цитостатиками типу циклофосфамід.

Прийом блокаторів β -адренергічних рецепторів, клонідину, гуанетидину і резерпіну може знижувати розпізнавання ранніх симптомів гіпоглікемії.

Зниження дії глібенкламід (розвиток гіперглікемічних реакцій) можливе при одночасному застосуванні з: ацетазоламідом, β -адреноблокаторами, барбітуратами, діазоксидом, діуретиками, глюкагоном, ізоніазидом, кортикостероїдами, нікотинатами, похідними фенотіазину, фенітоїном, рифампіцином, гормонами щитовидної залози, жіночими статевими гормонами (гестагени, естрогени), симпатоміметиками. Блокатори H_2 -рецепторів, клонідин та резерпін можуть як послаблювати, так і посилювати цукрознижувальну дію препарату. В окремих випадках пентамідин може призводити до тяжкої гіпоглікемії або гіперглікемії. Дія похідних кумарину може як посилюватись, так і послаблюватись.

Особливості застосування.

Лактоацидоз. Лактоацидоз є дуже рідкісним, але тяжким метаболічним ускладненням (високий рівень летальності при відсутності невідкладного лікування), що може виникнути як результат кумуляції метформіну. Зареєстровані випадки виникнення лактоацидозу у пацієнтів, хворих на цукровий діабет із нирковою недостатністю або різким погіршенням функції нирок, які приймали метформін. Необхідно проявляти обережність у тих випадках, коли може порушуватися функція нирок, наприклад, у випадку зневоднення (сильна діарея або блювання), або на початку лікування гіпотензивними засобами, діуретиками та на початку терапії нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). У разі виникнення зазначених загострень необхідно тимчасово припинити застосування метформіну.

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 (декомпенсована серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда).

Діагностика. Слід враховувати ризик розвитку лактоацидозу при наявності неспецифічних симптомів, таких як м'язові судороги, розлади травлення, болі у животі та тяжка астенія. Пацієнтам слід негайно повідомити лікаря про виникнення таких реакцій, особливо якщо раніше пацієнти добре переносили застосування метформіну. У таких випадках необхідно тимчасово припинити застосування метформіну до з'ясування ситуації. Терапію метформіном слід поновлювати після оцінки співвідношення користь/ризик в індивідуальних випадках та оцінки функції нирок.

Лактоацидоз характеризується ацидозною задишкою, болем у животі, гіпотермією, у подальшому можливий розвиток коми. До лабораторних діагностичних ознак цього ускладнення належать: зниження рівня рН, рівень лактату у плазмі крові понад 5 ммоль/л, підвищення аніонного інтервалу та підвищення відношення вмісту лактату/пірувату. При підозрі на лактоацидоз необхідно припинити застосування препарату і негайно госпіталізувати пацієнта (див. розділ «Передозування»). Лікар повинен попередити пацієнтів про ризик розвитку та симптоми лактоацидозу.

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, підвищена 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 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 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»).

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. Оскільки метформін виводиться нирками, перед початком і регулярно під час лікування метформіном необхідно перевіряти кліренс креатиніну (можна оцінити за рівнем

креатиніну плазми крові за допомогою формули Кокрофта-Голта) або швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ):

– пацієнтам із нормальною функцією нирок – не менше 1 разу на рік;

– пацієнтам із кліренсом креатиніну на нижній межі норми та пацієнтам літнього віку – не менше 2-4 разів на рік.

Зниження функції нирок у пацієнтів літнього віку виникає часто та протікає безсимптомно. Слід проявляти обережність у тих випадках, коли може порушуватися функція нирок, наприклад, у випадку зневоднення або на початку лікування гіпотензивними засобами, діуретиками та на початку терапії нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). 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 для радіологічних досліджень може спричинити ниркову недостатність, та, як наслідок, призвести до кумуляції метформіну і підвищення ризику розвитку лактоацидозу. Залежно від стану ниркової функції застосування препарату Глібофор® слід припинити за 48 годин до або під час проведення радіологічних досліджень і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після рентгенологічного дослідження з використанням рентгеноконтрастних речовин, тільки після повторної оцінки функції нирок та підтвердження відсутності подальшого погіршення стану нирок (див. розділ «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. Оскільки Глібофор® містить метформін гідрохлорид, необхідно припинити застосування препарату за 48 годин до планового хірургічного втручання, що проводиться під загальною, спінальною або перідуральною анестезією і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після проведення операції або відновлення перорального харчування та тільки якщо встановлена нормальна функція 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 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 Глібофор® пацієнтам з недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та врахувати перехід на альтернативну терапію препаратами, що не є похідними сульфонілсечовини.

Можливе послаблення сприйняття тривожних ознак низького рівня глюкози у крові, якщо пацієнт страждає на автономну нейропатію. Слід з особливою обережністю застосовувати препарат пацієнтам із порушенням функції нирок або печінки, або зниженою функцією щитовидної залози, гіпофізу або кори надниркових залоз. У хворих літнього віку існує ризик розвитку пролонгованої гіпоглікемії, тому необхідно з особливою обережністю призначати глібенкламід даній категорії пацієнтів та ретельно контролювати їх стан на початку лікування. У даній віковій групі за певних умов спочатку доцільніше застосовувати препарати сульфонілсечовини з коротшим часом дії. У хворих на діабет з ознаками церебрального склерозу більш високий ризик розвитку гіпоглікемії. Значні інтервали між прийомами їжі, недостатнє забезпечення вуглеводами, незвичне фізичне навантаження, діарея або блювання можуть підвищувати ризик розвитку гіпоглікемії. При неодноразовому вживанні алкоголю у

значній кількості та при його постійному вживанні можливе непередбачуване посилення або послаблення дії препарату. Постійне зловживання проносними засобами може призвести до порушення обміну речовин. При недотриманні плану лікування, недостатній цукрознижувальній дії препарату або при наявності стресових ситуацій рівень цукру в крові може підвищуватися. Симптомами гіперглікемії можуть бути сухість у роті, свербіж, грибокві або інфекційні захворювання шкіри та зниження працездатності. При незвичних стресових ситуаціях (травма, операція, інфекційне захворювання, що супроводжується підвищенням температури тіла) можливе порушення обміну речовин, що може призвести до тяжкої гіперглікемії, що може вимагати тимчасового переходу пацієнта на інсулін. Пацієнтів слід проінформувати про необхідність негайної консультації лікаря у випадку розвитку інших захворювань під час лікування препаратом. Необхідний контроль прийому таблеток пацієнтам, які потребують спеціального догляду.

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 глібенкламід у період вагітності, відсутні.

Лікування. Адекватний контроль рівня глюкози в крові сприяє нормальному перебігу вагітності в даній 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 глібенкламід 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).

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 глібекламідом 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 колесевеламом рекомендовано приймати препарат Глібофор® щонайменше за 4 години до прийому колесевеламу для мінімізації ризику зниження абсорбції (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У пацієнтів літнього віку дозування препарату коригується залежно від параметрів функції нирок (початкова доза – 1 таблетка Глібофор® 500 мг/2,5 мг). Необхідно регулярно проводити оцінку функції нирок (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 застосування добової дози препарату у 2-3 прийоми. Можливий розвиток короточасних порушень зору на початку лікування у зв'язку зі зниженням рівня глікемії.

З боку крові та лімфатичної системи: лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, аплазія кісткового мозку, панцитопенія. Це зворотні реакції, що зникають після припинення лікування.

Обмін речовин: гостра печінкова порфірія, порфірія шкіри, лактоацидоз (див. розділ «Особливості застосування»).

Гіпоглікемія (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.

Дисульфідрамоподібна реакція при вживанні алкоголю.

З боку нервової системи: 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: 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 застосування препарату 2–3 рази на добу.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: перехресна реактивність до сульфонілсечовини або її похідних, шкірні реакції, включаючи свербіж, кропив'янку, макулопапульозний висип, шкірний або вісцеральний алергічний васкуліт, мультиформна еритема, ексфолиативний дерматит, фотосенсибілізація; кропив'янка, що призводить до розвитку шоку; еритема.

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

Дослідження: помірне підвищення рівня сечовини і креатиніну у сироватці крові, гіпонатріємія, підвищення рівня сечовини і креатиніну у сироватці крові, гіпонатріємія.

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 °С.

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.

Дата останнього перегляду. 04.09.2020.