

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Glibomet
400 mg/2,5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 400 mg metformínium-chloridu a 2,5 mg glibenklamidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety.
Biele, okrúhle filmom obalené tablety, obojstranne vypuklé s deliacou ryhou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Diabetes mellitus 2. typu, u ktorého sa nedosahuje adekvátna kontrola diétou samotnou alebo diétou a liečbou derivátmi sulfonylmočoviny alebo biguanidmi.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí s normálnou funkciou obličiek (GFR \geq 90 ml/min)

Dennú dávku, spôsob a dĺžku liečby musí stanoviť lekár na základe pacientovho metabolického profilu. Obvyklá odporúčaná počiatočná dávka je 2 tablety denne pri hlavných jedlách. Denná dávka nikdy nesmie presiahnuť 6 tabliet lieku Glibomet. Denná dávka sa musí postupne znižovať až po dosiahnutie minimálnej dávky, ktorá je potrebná na udržiavanie glykometabolickej kontroly.

Porucha funkcie obličiek

Pred začatím liečby metformínom a minimálne raz ročne po jej začatí je potrebné vyhodnotiť GFR. U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších osôb je potrebné funkciu obličiek hodnotiť častejšie, napr. každých 3-6 mesiacov.

Maximálna denná dávka metformínu sa má prednostne rozdeliť na 2-3 denné dávky. Pred zvážením začiatku liečby metformínom u pacientov s GFR < 60 ml/min je potrebné posúdiť faktory, ktoré by mohli zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4).

Ak nie je dostupná príslušná sila Glibometu, namiesto fixnej kombinácie dávok sa majú použiť jednotlivé monozložky.

GFR ml/min	Metformín	Glibenklamid
60-89	Maximálna denná dávka je 3 000 mg. Je možné zväziť zníženie dávky vzhľadom na pokles funkcie obličiek.	Znížená funkcia obličiek môže viest' k akumulácii lieku, a potom k vyššej frekvencii prípadov hypoglykémie.
45-59	Maximálna denná dávka je 2 000 mg. Úvodná dávka je nanajvyš polovica z maximálnej dávky.	
30-44	Maximálna denná dávka je 1 000 mg. Úvodná dávka je nanajvyš polovica z maximálnej dávky.	
< 30	Metformín je kontraindikovaný.	

Starší ľudia

Pacienti vo veku 65 rokov a starší: úvodné a udržiavacie dávky Glibometu musia byť starostlivo upravené tak, aby sa znížilo riziko hypoglykémie. Liečba sa má začať s najnižšou dostupnou dávkou a ak to bude potrebné, má sa zvyšovať postupne (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Použitie Glibometu u detí a dospelých mladších ako 18 rokov sa neodporúča, pretože k dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti a účinnosti.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na účinnú látku (glibenklamid, metformín), na iné deriváty sulfonylmočoviny, na iné sulfónamidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- gestačný diabetes mellitus,
- diabetes mellitus 1. typu,
- akýkoľvek typ akútnej metabolickej acidózy (ako napríklad laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza),
- diabetická kóma a prekomatózny stav,
- diabetes s predchádzajúcimi epizódami laktátovej acidózy,
- insuficiencia pečene,
- závažné zlyhanie obličiek (GFR < 30 ml/min),
- počas súbežnej liečby diuretikami alebo antihypertenzívami, ktoré môžu spôsobiť zmeny obličkových funkcií alebo pred intravenóznym podaním jódových kontrastných látok alebo počas 48 hodín po ich podaní,
- závažné kardiovaskulárne poruchy (srdcové zlyhávanie NYHA trieda I – IV, toxický alebo kardiogénny šok, nedávny infarkt myokardu, nestabilná angína pectoris, periférne artériové obehové poruchy),
- respiračná insuficiencia,
- insuficiencia nadobličiek,
- akútna intoxikácia etylalkoholom, chronický alkoholizmus,
- výrazné hypokalorické obmedzenia a najmä podvýživa,
- dehydratácia,
- závažné infekcie,
- závažná akútna hemorágia,
- šok,
- gangréna,
- gravidita a dojčenie,
- podanie dva dni pred chirurgickým zákrokom alebo po ňom,
- porfýria,
- súbežná liečba mikonazolom (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liečbu antidiabetikami a hlavne zmenu z jedného typu antidiabetika na iné musí monitorovať lekár. Pacienti majú striktne dodržiavať pokyny lekára, ako je dávkovanie a spôsob podávania lieku, diétny režim a cvičenie. Pravidelne sa majú vykonávať bežné diagnostické vyšetrenia (glykémia nalačno a postprandiálna glykémia, HbA1c).

Vzhľadom na to, že jednou z účinných látok je derivát sulfonylmočoviny, tento liek sa môže použiť len u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, ktorý sa nedá upraviť iba diétou.

V prípade hypoglykemických príznakov (pozri časť 4.8) je potrebné užiť sacharidy (cukor), v závažnejších prípadoch, kedy môže veľmi zriedkavo dôjsť k strate vedomia, sa podáva pomalá i. v. infúzia roztoku glukózy.

Pri poraneniach, chirurgických zákrokoch, infekčných alebo febrilných stavoch môže byť z dôvodu primeranej metabolickej kontroly nevyhnutné dočasné začatie liečby inzulínom.

Je potrebné vziať do úvahy možnosť reakcií typu disulfiramu po požití etylalkoholu.

Liečba sa má ukončiť 48 hodín pred angiografickým alebo urografickým vyšetrením a v prípade potreby sa môže obnoviť 48 hodín po vyšetrení.

Podľa niektorých epidemiologických štúdií môže použitie glibenklamidu v porovnaní s gliklazidom súvisieť s vyšším rizikom kardiovaskulárnej mortality. Toto riziko sa zaznamenalo najmä u pacientov s akútnym koronárnym ochorením.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza, veľmi zriedkavá, ale závažná metabolická komplikácia, ktorá sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek alebo pri kardiorespiračnom ochorení či sepse. Akumulácia metformínu sa objavuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek a zvyšuje riziko laktátovej acidózy.

V prípade dehydratácie (závažná hnačka alebo vracanie, horúčka alebo znížený príjem tekutín) je potrebné dočasne prerušiť podávanie metformínu a odporúča sa kontaktovať zdravotníckeho pracovníka.

Lieky, ktoré môžu akútne narušiť funkciu obličiek (ako napríklad antihypertenzíva, diuretiká a NSAID) sa majú u pacientov liečených metformínom začať podávať s opatnosťou. Ďalšie rizikové faktory laktátovej acidózy sú nadmerné požívanie alkoholu, hepatálna insuficiencia, nedostatočne kompenzovaný diabetes mellitus, ketóza, dlhotrvajúce hladovanie a akékoľvek stavy spojené s hypoxiou, ako aj súbežné užívanie liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pacienti a/alebo ošetrovatelia musia byť informovaní o riziku laktátovej acidózy. Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickým dyspnoe, bolesťou brucha, svalovými kŕčmi, asténiou a hypotermiou, po ktorých nasleduje kóma. V prípade podozrenia na výskyt príznakov musí pacient prestať užívať metformín a vyhľadať okamžité lekárske ošetrenie. Diagnostickými laboratórnymi nálezmi sú znížená hodnota pH krvi (< 7,35), zvýšené plazmatické hladiny laktátu (>5 mmol/l) a zvýšená aniónová medzera a pomer laktát/pyruvát.

Funkcia obličiek

GFR je potrebné vyhodnotiť pred začiatkom liečby a pravidelne po ňom, pozri časť 4.2. Metformín je kontraindikovaný u pacientov s GFR < 30 ml/min a v prípade výskytu stavov, pri ktorých dochádza k zmene funkcie obličiek, je potrebné ho dočasne prestať podávať, pozri časť 4.3.

Podávanie jódovej kontrastnej látky

Intravaskulárne podávanie jódových kontrastných látok môže viesť k nefropatii vyvolanej kontrastnou látkou, čo spôsobuje akumuláciu metformínu a zvýšené riziko laktátovej acidózy. Pred alebo v čase postupu zobrazovania je potrebné prerušiť podávanie metformínu a v podávaní pokračujte nie skôr ako po uplynutí minimálne 48 hodín, za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a považovaná za stabilnú, pozrite časti 4.2 a 4.5.

Chirurgický zákrok

Metformín sa musí vysadiť v čase chirurgického zákroku s celkovou, spinálnou alebo epidurálnou anestéziou. Liečba sa nesmie opätovne nasadiť skôr ako 48 hodín po chirurgickom zákroku alebo po

obnovení perorálnej výživy a za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a pri zistení, že je stabilná.

Hypoglykémia

Keďže Glibomet obsahuje derivát sulfonylmočoviny, jeho užívanie je spojené s rizikom vzniku hypoglykémie. Po začatí liečby môže titrácia dávky zabrániť vzniku hypoglykémie. Liečba sa má indikovať len vtedy, ak pacient dodržiava pravidelný stravovací režim (vrátane raňajok). Dôležitý je pravidelný príjem cukrov, pretože riziko hypoglykémie stúpa s oneskorením príjmu potravy, nedostatočným alebo nevyváženým príjmom cukrov. Hypoglykémia sa s väčšou pravdepodobnosťou môže vyskytnúť pri redukčnej diéte, po intenzívnom alebo dlhodobom cvičení, pri konzumácii alkoholu alebo pri podávaní kombinácie antidiabetických liekov.

Diagnóza:

Príznaky hypoglykémie zahŕňujú: bolesť hlavy, hlad, nauzea, vracanie, zvýšená únava, poruchy spánku, nervozita, agresivita, poruchy koncentrácie a reakcií, depresia, zmätenosť, poruchy reči, poruchy zraku, tras, paralýza a parestézia, vertigo, delírium, kŕče, ospalosť, bezvedomie, plytké dýchanie a bradykardia. V dôsledku antiregulačných mechanizmov spôsobených hypoglykégiou sa môže vyskytnúť potenie, pocit strachu, tachykardia, hypertenzia, palpitácie, angína pectoris a arytmie. Tieto posledné príznaky však môžu chýbať, ak sa hypoglykémia začína pozvoľne, pri autonómnej neuropatii, alebo ak pacient užíva beta-blokátory, klonidín, rezerpín, guanetidín alebo iné sympatomimetiká.

Liečba hypoglykémie:

Mierne hypoglykemické príznaky bez porúch vedomia alebo neurologickej symptomatológie sa majú liečiť okamžitým podaním cukru. Dávka sa má upraviť a/alebo sa majú zmeniť stravovacie návyky. Objaviť sa môžu aj závažné hypoglykemické stavy s poruchami vedomia, kómou alebo manifestnými neurologickými príznakmi, tie pred okamžitou hospitalizáciou pacienta vyžadujú bezodkladné liečenie intravenóznym podaním glukózy v okamihu stanovenia diagnózy alebo podozrenia na ňu. Podozrenie na hypoglykégiu vždy vyžaduje vyšetrenie špecializovaným lekárom na lôžkovom oddelení.

Z hľadiska zníženia rizika hypoglykemických atakov sú dôležitými faktormi starostlivá voľba pacientov a dávkovanie, a tiež primerané poučenie pacientov. Ak u pacienta dochádza k opakovaným epizodám hypoglykémie, ktoré sú závažné alebo spojené s nepredvídateľnou situáciou, má sa zvážiť iná možnosť antidiabetickej liečby ako je Glibomet.

Faktory, ktoré podporujú hypoglykégiu:

- súčasné požívanie alkoholu, najmä v kombinácii s hladovaním,
- odmietnutie spolupráce alebo (najmä u starších pacientov) neschopnosť pacienta spolupracovať,
- malnutícia, nepravidelné stravovanie, vynechávanie jedla, hladovanie alebo zmeny stravy,
- nedostatočná vyváženosť fyzickej aktivity a príjem cukru,
- zlyhanie obličiek,
- závažné zlyhanie pečene,
- predávkovanie Glibometom,
- niektoré poruchy endokrinného systému: nedostatočná funkcia štítnej žľazy, prištítnych teliesok a drene nadobličiek,
- súčasné podávanie niektorých ďalších liekov (pozri časť 4.5).

Starší pacienti

Vek 65 rokov a viac bol identifikovaný ako rizikový faktor pre hypoglykégiu u pacientov liečených derivátmi sulfonylmočoviny. U starších pacientov môže byť ťažké rozpoznať hypoglykégiu. Úvodné a udržiavacie dávky glibenklamidu musia byť starostlivo upravené tak, aby sa znížilo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.2).

Zlyhanie pečene a obličiek:

U pacientov so zlyhávaním pečene alebo závažným zlyhávaním obličiek môže dochádzať k zmene farmakokinetiky a/alebo farmakodynamiky Glibometu. Ak nastane hypoglykémia, jej priebeh môže byť u takýchto pacientov dlhotrvajúci a musí sa začať adekvátna liečba.

Informácie pre pacienta:

Riziko hypoglykémie, jej príznaky a liečba, a taktiež vyvolávajúce faktory musia byť pacientovi a jeho blízkym príbuzným vysvetlené. Rovnako je nutné zvážiť riziko laktátovej acidózy a pacientovi ho vysvetliť pre prípad výskytu nešpecifických prejavov, ako sú svalové kŕče spojené s poruchou trávenia, bolesť brucha a ťažká asténia, dyspnoe pripísané acidóze, hypotermia a kóma.

Pacient má byť obzvlášť informovaný o dôležitosti dodržiavania diétno režimu s následným programom pravidelného telesného cvičenia a pravidelnej kontroly hladiny glykémie.

Potenciálna metabolická dekompenzácia

V prípade akejkoľvek novej príčiny dekompenzácie diabetu sa má namiesto tejto liečby zvážiť dočasná liečba inzulínom, aby sa zachovala adekvátna metabolická kontrola.

Príznakmi hyperglykémie sú zvýšené močenie, intenzívny smäd a suchá koža.

Súbežné podávanie glibenklamidu s inými liekmi

Súbežné podávanie glibenklamidu s alkoholom, fenylbutazónom alebo danazolom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Ďalšie upozornenia

Ďalej je potrebné, aby všetci pacienti v priebehu dňa dodržiavali stravu s pravidelným príjmom cukru.

Pacienti s nadváhou majú pokračovať v redukčnej diéte.

Pravidelné telesné cvičenie je rovnako dôležité ako užívanie Glibometu.

Laboratórna kontrola diabetu (glykémia, HbA_{1c}) sa má vykonávať pravidelne.

U pacientov s deficitom enzýmu G6PD (glukóza-6-fosfátdehydrogenázy), ktorí sú liečení derivátmi sulfonylmočoviny, sa môže vyskytnúť hemolytická anémia.

Vzhľadom k tomu, že glibenklamid patrí do chemickej skupiny derivátov sulfonylmočoviny, odporúča sa opatrnosť pri užívaní Glibometu u pacientov s deficitom G6PD a má sa zvážiť možnosť liečby bez derivátov sulfonylmočoviny.

Metformín môže znižovať sérové hladiny vitamínu B₁₂. Riziko nízkych hladín vitamínu B₁₂ sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou metformínu, dĺžkou liečby a/alebo u pacientov s rizikovými faktormi, pri ktorých je známe, že spôsobujú nedostatok vitamínu B₁₂. V prípade podozrenia na nedostatok vitamínu B₁₂ (ako je anémia alebo neuropatia) je potrebné sledovať sérové hladiny vitamínu B₁₂. U pacientov s rizikovými faktormi spôsobujúcimi nedostatok vitamínu B₁₂ je nutné pravidelné sledovanie vitamínu B₁₂. Liečba metformínom má pokračovať tak dlho, kým je tolerovaná a nie je kontraindikovaná, a má byť poskytnutá vhodná korekčná liečba nedostatku vitamínu B₁₂ v súlade s aktuálnymi klinickými odporúčaniami.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kontraindikované kombinácie

Interakcie s glibenklamidom

Mikonazol (systémové podanie, perorálny gél) zvyšuje antidiabetický účinok s možným nástupom príznakov hypoglykémie alebo až kómy (pozri časť 4.3)

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

S derivátmi sulfonylmočoviny

Alkohol

Antabusový efekt (neznášanlivosť alkoholu) hlavne u chlórpropamidu, glibenklamidu, glipizidu, tolbutamidu.

Zvýšený antidiabetický účinok (inhibícia kompenzačných reakcií), ktorý môže podporiť nástup hypoglymickej kómy.

Je nutné vyhnúť sa konzumácii alkoholu a užívaniu liekov obsahujúcich alkohol.

Fenylbutazón (systémové podanie)

Zvýšený antidiabetický účinok derivátov sulfonylmočoviny (vytesnenie derivátov sulfonylmočoviny z ich väzobných miest na proteínoch a/alebo zníženie ich eliminácie). Odporúča sa prednostne použiť iné protizápalové lieky, ktoré vyvolávajú menší počet interakcií alebo iným spôsobom informovať pacienta a podporiť ho, aby sa sám sledoval: ak je to potrebné, dávkovanie sa má pri liečbe protizápalovými liekmi a po ich vysadení vhodne upraviť.

Lieky proti infekčným ochoreniam

Súbežné užívanie derivátov sulfonylmočoviny, vrátane glibenklamidu, s niektorými liekmi proti infekčným ochoreniam, ako sú sulfónamidy (napr. kotrimoxazol), levofloxacín alebo klaritromycín, môže zvýšiť riziko rozvoja závažnej hypoglykémie.

Cyklofosfamid

Súbežné užívanie derivátov sulfonylmočoviny, vrátane glibenklamidu, s cyklofosfamidom môže zvýšiť riziko závažnej hypoglykémie.

Fenyramidol

Súbežné užívanie derivátov sulfonylmočoviny, vrátane glibenklamidu, s fenyramidolom môže zvýšiť riziko závažnej hypoglykémie.

So všetkými antidiabetikami

Danazol

Ak je táto kombinácia nevyhnutná, je potrebné pacienta upozorniť a zvýšiť kontroly hladiny cukru v krvi. Ak je to možné, v priebehu liečby danazolom a po jej ukončení sa má upraviť dávkovanie antidiabetík.

S metformínom

Alkohol

Intoxikácia alkoholom je spojená so zvýšeným rizikom laktátovej acidózy najmä v prípadoch

- hladovania, nedostatočnej výživy.
- poruchy funkcie pečene.

Treba sa vyhnúť konzumácii alkoholických nápojov a užívaniu liekov s obsahom alkoholu.

Jódové kontrastné látky

Pred zobrazovacím vyšetrením alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia sa metformín musí vysadiť a nesmie sa opätovne nasadiť, kým neuplynie minimálne 48 hodín potom, za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a zistilo sa, že je stabilná, pozri časti 4.2 a 4.4.

Kombinácia, pri ktorej sa vyžaduje opatrnosť pri používaní

Platí pre všetky antidiabetiká

Chlórpromazín

Pri vysokých dávkach (100 mg chlórpromazínu denne) sa zvyšuje hladina cukru v krvi (znížené uvoľňovanie inzulínu).

Upozornenie týkajúce sa používania: pacienta je treba upozorniť a hladina cukru v krvi sa má kontrolovať častejšie. Ak je to možné, v priebehu liečby neuroleptikami a po jej ukončení sa má upraviť dávkovanie antidiabetík.

Perhexilín

Užívanie perhexilínu bolo spojené s hypoglykémiou. Preto užívanie perhexilínu s antidiabetikami vyžaduje opatrnosť a pacient má byť upozornený na potrebu častejších kontrol hladiny glukózy.

Kortikosteroidy (glukokortikoidy) a tetrakozaktid (systémové a lokálne použitie)

Zvýšená hladina cukru v krvi niekedy spojená s ketózou (znížená tolerancia cukrov pri užívaní kortikosteroidov, relatívny deficit inzulínu).

Upozornenie týkajúce sa používania: pacienta je treba informovať o potrebe častejších kontrol hladiny cukru v krvi. Ak je to možné, v priebehu liečby kortikosteroidmi a po jej ukončení sa má upraviť dávkovanie antidiabetík.

Beta 2-agonisty

Zvýšená hladina cukru v krvi.

Upozornenie týkajúce sa používania: pacienta je treba informovať o potrebe častejších kontrol hladiny cukru v krvi, a v prípade nutnosti o prechode na liečbu inzulínom.

Inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (napr. kaptopril, enalapril)

ACE inhibítory môžu znížiť hladinu cukru v krvi. Dôležité je upraviť dávkovanie Glibometu počas liečby ACE inhibítorom až do jej ukončenia.

Interakcie s metformínom

Organický kationový transportér-1 a organický kationový transportér-2

Metformín je substrátom transportérov OCT1 aj OCT2.

Súbežné podávanie metformínu s:

- inhibítormi OCT1 (napr. verapamil) môže znížiť účinnosť metformínu,
- induktormi OCT1 (napr. rifampicín) môže zvýšiť gastrointestinálnu absorpciu a účinnosť metformínu,
- inhibítormi OCT2 (napr. cimetidín, dolutegravir, ranolazín, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) môže znížiť elimináciu metformínu obličkami a tým viesť k zvýšeniu koncentrácie metformínu v plazme,
- inhibítormi OCT1 aj OCT2 (napr. krizotinib, olaparib) môže zmeniť účinnosť metformínu a jeho elimináciu obličkami.

U pacientov s diabetes mellitus 2. typu, ktorým sa súbežne podávalo 500 mg ranolazínu dvakrát denne, sa plazmatická expozícia metformínu (1000 mg dvakrát denne) zvýšila 1,4-násobne. V prípade dávky 1000 mg ranolazínu dvakrát denne to bolo 1,8-násobné zvýšenie.

V štúdií vykonanej u siedmich zdravých dobrovoľníkov sa preukázalo, že cimetidín podávaný v dávke 400 mg dvakrát denne zvýšil systémovú expozíciu metformínu (AUC) o 50 % a C_{max} o 81 %.

Preto sa pri súbežnom podávaní odporúča postupovať opatrne najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek, keďže koncentrácia metformínu v plazme sa môže zvýšiť. V prípade potreby sa môže zväziť úprava dávky metformínu, pretože inhibítory/induktory OCT môžu meniť účinnosť metformínu.

Iné interakcie

Niektoré lieky môžu nežiaduco ovplyvňovať funkciu obličiek, čo môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, napr. NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy II (COX), inhibítorov ACE, antagonistov receptora angiotenzínu II a diuretík, obzvlášť kľúčkových diuretík. Ak sa začína používať alebo sa používa takýto liek v kombinácii s metformínom, je potrebné dôkladné monitorovanie funkcie obličiek.

Interakcie s glibenklamidom

Betablokátory, klonidín, rezerpín, guanetidín a sympatomimetiká

Všetky betablokátory, klonidín, rezerpín, guanetidín a sympatomimetiká maskujú niektoré príznaky hypoglykémie palpitácie a tachykardiu. Väčšina neselektívnych betablokátorov zvyšuje výskyt a závažnosť hypoglykémie. Pacienta je treba upozorniť a častejšie kontrolovať hladinu cukru v krvi, a to najmä na začiatku liečby.

Flukonazol

Predĺženie polčasu eliminácie derivátov sulfonylmočoviny s možným nástupom príznakov hypoglykémie. Pacienta je treba upozorniť a častejšie kontrolovať hladinu cukru v krvi, a ak je to možné, dávkovanie antidiabetika sa má upraviť počas a po ukončení podávania flukonazolu.

Bosentán

Pri súbežnom podávaní bosentánu s glibenklamidom existuje zvýšené riziko hepatotoxicity, preto sa odporúča vyhnúť sa ich súbežnému užívaniu. Antidiabetický účinok glibenklamidu môže byť znížený, pretože bosentán znižuje jeho koncentráciu v plazme.

Iné interakcie: kombinácie, ktoré je nutné zväziť

S glibenklamidom

Dezmopresín

Znižuje antidiuretický účinok.

Antidiabetický účinok sulfonylmočoviny môže byť zvýšený inhibítormi monoaminoxidázy, chloramfenikolom, probenecidom, salicylátmi, sulfínypyrazónom; naopak, môže byť znížený perorálnymi kontraceptívami a barbiturátmi.

Je potrebné vziať do úvahy, že biguanidy môžu zvýšiť účinok antikoagulancií.

Kolesevelam a sekvestranty žľových kyselín

Pri súbežnom podávaní sa plazmatická koncentrácia glibenklamidu znižuje, čo môže viesť k zníženiu antidiabetického účinku. Tento efekt nebol pozorovaný, ak sa glibenklamid podá určitú dobu pred užitím druhého lieku. Preto sa odporúča, aby sa Glibomet užil najmenej 4 hodiny pred kolesevelamom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú žiadne predklinické ani klinické údaje o použití Glibometu u gravidných žien. Glibomet sa nesmie používať na liečbu cukrovky v tehotenstve (pozri časť 4.3).

V prípade tehotenskej cukrovky sa odporúča pacientke, ktorá užíva tento liek, prejsť z liečby perorálnymi antidiabetikami na inzulín hneď, ako začne plánovať založenie rodiny alebo dojčenie, resp. hneď ako zistí, že je tehotná. Odporúča sa monitorovať hladiny glukózy v krvi novorodencov. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne teratogénne účinky (pozri časť 5.3) s touto kombináciou.

Riziko súvisiace s metformínom

Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne teratogénne účinky (pozri časť 5.3). Ani klinické štúdie neposkytli žiadne dôkazy o malformáciách plodu v súvislosti s užívaním metformínu (pozri tiež časť 4.3).

Riziko súvisiace s glibenklamidom

Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne teratogénne účinky (pozri časť 5.3). V súčasnosti nie sú v klinickej praxi k dispozícii žiadne relevantné údaje, na základe ktorých by bolo možné posúdiť akékoľvek teratogénne alebo fetotoxické účinky súvisiace s užívaním glibenklamidu počas tehotenstva.

Dojčenie

Vzhľadom na to, že nie sú k dispozícii dostatočné údaje o prechode metformínu a glibenklamidu do materského mlieka, a pri zvážení rizika rozvoja neonatálnej hypoglykémie, je užívanie tohto lieku počas dojčenia kontraindikované (pozri časť 4.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov je potrebné upozorniť na príznaky hypoglykémie, a tiež im vysvetliť, aby týmto príznakom venovali zvýšenú pozornosť počas vedenia vozidla a obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšími nežiaducimi účinkami na začiatku liečby sú gastrointestinálne príznaky, ako je nauzea, vracanie, hnačka a bolesť brucha a strata chuti do jedla. Vo väčšine prípadov tieto nežiaduce účinky pri pokračovaní liečby ustúpia. Zlepšenie gastrointestinálnej tolerancie je možné docieľiť pomalým zvyšovaním dávky.

Následkom hypoglykémie sa na začiatku liečby môžu tiež objaviť prechodné poruchy videnia.

Pri liečbe metformínom, najmä u pacientov s niektorými predisponujúcimi stavmi, ako je zlyhanie obličiek a kardiovaskulárny šok, sa môže objaviť život ohrozujúca alebo dokonca fatálna laktátová acidóza, ktorá sa môže rýchlo vyvinúť do závažných štádií, ak liečba nie je ihneď prerušená, a ak nie sú vykonané adekvátne opatrenia. Hlásené boli prípady vysokej hladiny kyseliny mliečnej v krvi, zvýšený pomer laktát/pyruvát, znížené pH krvi a hyperazotémia, ktoré mali mimoriadne nepriaznivý výsledok. K rozvoju laktátovej acidózy môže prispieť súčasné požitie alkoholu (pozri časť 4.4).

Počas liečby Glibometom sa môžu vyskytnúť nižšie uvedené nežiaduce účinky.

Výskyt nežiaducich účinkov je definovaný nasledovne: veľmi časté > 1/10; časté > 1/100 až < 1/10; menej časté: > 1/1000 až < 1/100; zriedkavé > 1/10 000 až < 1/1 000; veľmi zriedkavé < 1/10 000.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: leukopénia, trombocytopénia

Veľmi zriedkavé: agranulocytóza, hemolytická anémia, aplázia kostnej drene, pancytopénia

Neznáme: akútna hemolýza u pacientov s deficitom glukóza-6-fosfátdehydrogenázy.

Tieto poruchy sa normalizujú až po ukončení liečby.

Poruchy metabolizmu a výživy

Hypoglykémia pozri časť 4.4.

Časté: Zníženie/nedostatok vitamínu B₁₂ (pozri časť 4.4).

Menej časté: kríza hepatálnej porfýrie a kožnej porfýrie

Veľmi zriedkavé: laktátová acidóza Disulfiramu podobný účinok po konzumácii alkoholu.

Poruchy nervového systému

Časté: dysgeúzia

Poruchy oka

Časté: poruchy videnia (prechodné)

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha a strata chuti do jedla.

Tieto nežiaduce účinky sa často vyskytujú na začiatku liečby a vo väčšine prípadov spontánne ustúpia. Aby sa predišlo týmto príznakom, odporúča sa užívať Glibomet v 2 alebo 3 denných dávkach. Pomalé zvyšovanie dávky môže tiež zlepšiť gastrointestinálnu toleranciu.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi zriedkavé: hepatitída vyžadujúca prerušenie liečby, abnormálne výsledky pečeňových testov

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Môže sa vyvinúť skrížená reaktivita na sulfonamidy a ich deriváty.

Zriedkavé: pruritus, urtikária, makulopapulárna vyrážka

Veľmi zriedkavé: alergická granulomatózna angiitída, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, fotosenzitivita, urtikária, ktoré môžu prejsť až do šoku.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté: priemerné až stredne výrazné zvýšenie hladiny močoviny a kreatinínu v sére

Veľmi zriedkavé: hyponatriémia

Starší pacienti

Hypoglykemické stavy sa môžu vyskytnúť hlavne u oslabených starších pacientov, v prípade nezvyčajnej fyzickej námahy, pri nepravidelnom stravovaní alebo požívaní alkoholických nápojov, v prípade zhoršenej funkcie obličiek a/alebo pečene (pozri tiež časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Vzhľadom na to, že liek obsahuje metformín, môže vysoké predávkovanie alebo súčasná prítomnosť rizikových faktorov viesť k laktátovej acidóze (pozri časť 4.4).

Ak sa vyvinie laktátová acidóza, pacient musí byť ihneď hospitalizovaný a musí mu byť poskytnutá vhodná liečba. Najúčinnějšía terapia spočíva v odstránení laktátu a metformínu hemodialýzou.

Vzhľadom na to, že liek obsahuje derivát sulfonylmočoviny, predávkovanie liekom môže tiež spôsobiť hypoglykémiu (pozri časť 4.4) a gastrointestinálne symptómy.

Plazmatický klírens glibenklamidu môže byť u pacientov s ochorením pečene predĺžený. Glibenklamid sa nedá odstrániť dialýzou, pretože vytvára silnú väzbu s plazmatickými proteínmi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, Antidiabetiká s výnimkou inzulínov
ATC kód: A10BD02

Glibomet je kombináciou dvoch liečiv:

- glibenklamidu (derivát sulfonylurey druhej generácie), ktorý už v malých dávkach ovplyvňuje kinetiku sekrécie inzulínu. Stimulácia nie je dlhodobá, ale opakuje sa po každej dávke.
- metformínu (biguanid), ktorý je schopný zvýšiť citlivosť periférnych tkanív na účinok inzulínu (zvyšuje väzbu inzulínu na receptory, zosilňuje postreceptorový účinok), ovplyvňuje enterálnu absorpciu glukózy, inhibuje glukoneogénu, vyvažuje rovnováhu lipidového metabolizmu, znižuje hmotnosť obéznych diabetikov a pôsobí antiagregačne a fibrinolyticky. Všetky tieto účinky zlepšujú toleranciu a umožňujú lepší manažment ochorenia spolu so znížením rizika laktátovej acidózy v porovnaní s ostatnými biguanidmi

Synergický účinok týchto dvoch liečiv spočíva v stimulácii endogénnej sekrécie inzulínu indukovanej sulfonylureou (pankreatický efekt), kombinovanej s priamym účinkom biguanidov na tkanivá svalov, kde výrazne podporuje vychytávanie glukózy (extrapankreatický efekt) a na tkanivo pečene, kde prispieva k zníženiu glukoneogézy. Dosiahne sa tak synergický efekt kombinácie oboch liečiv.

Pri racionálnom dávkovaní sa takto môžu znížiť dávky jednotlivých liečiv, čím sa dá vyhnúť nadmernej stimulácii β -buniek pankreatických ostrovčekov, s následným znížením rizika funkčného zlyhania orgánov a súčasne zvýšením bezpečnosti terapie a znížením výskytu nežiaducich účinkov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

84 % glibenklamidu sa absorbuje v gastrointestinálnom trakte a vylučuje sa stolicou a močom po zmetabolizovaní na inaktívne metabolity v pečeni. Eliminačný polčas je 5 hodín, väzba na plazmatické proteíny je 97 %.

Metformín absorbovaný v gastrointestinálnom trakte sa rýchlo vylučuje močom a stolicou. Neviaže sa na plazmatické proteíny ani sa v organizme nemetabolizuje. Jeho plazmatický polčas je približne 2 hod.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdiami akútnej toxicity na myšiach a potkanoch sa dokázalo, že nedochádza k synergii toxicity týchto dvoch liečiv.

Po perorálnej aplikácii psom a potkanom počas 26 týždňov sa nezistila mortalita, zmeny celkového zdravotného stavu alebo pokles príjmu tekutín a potravy. Liečba neovplyvnila rastové krivky, krvný obraz, funkciu pečene, biochemické testy krvi a moču, hmotnosť a mikro- alebo makroskopický vzhľad orgánov a ústrojenstva. V štúdiách zameraných na teratogénne vlastnosti sa nezaznamenal toxický vplyv na priebeh tehotenstva a na plod.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza

oxid kremičitý

stearát horečnatý

makrogol 6000

povidón

sodná soľ kroskarmelózy

glycerol-dibehenát

Obal tablety (film):

Opadry obalová emulzia biela (hydroxypropylmetylcelulóza, oxid titaničitý, mastenec, makrogol 6000).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVDC - Al nepriehľadný blister.

Jedno balenie obsahuje 40 alebo 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Laboratori Guidotti S.p.A
Via Livornese 897
56122 Pisa, La Vettola
Taliansko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

18/0011/99-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 09. júna 1999

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. augusta 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2023