

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Glibomet 400 mg/2,5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 400 mg metformin-hydrochloridu a 2,5 mg glibenklamidu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Bílá až téměř bílá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta s půlicí rýhou na jedné straně. Na straně bez půlicí rýhy je vyraženo "2.5", na půlkruhových polovinách druhé strany jsou vyraženy "B" a "1".

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba diabetu mellitu 2. typu u dospělých jako náhrada předchozí kombinované léčby metforminem a glibenklamidem u pacientů se stabilní a dobře kontrolovanou glykemií.

Glibomet je indikován u dospělých pacientů k léčbě diabetu mellitu nezávislého na inzulinu (diabetes mellitus 2. typu) bez ketoacidózy, když dietní režim a léčba deriváty sulfonylmočoviny nevedly k jeho dostatečné kompenzaci.

Přípravek je určen pro perorální podání pouze dospělým pacientům.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí s normální funkcí ledvin ($GFR \geq 90$ ml/min)

Dávkování je přísně individuální a musí být upraveno podle výsledků laboratorních testů.

Obvyklá počáteční dávka je 2 tablety denně a užívá se s hlavními jídly. Podle potřeby je možno dávku postupně zvyšovat, dokud není dosaženo úpravy hladiny glukózy v krvi. Poté je možno dávku přípravku Glibomet postupně snižovat, až je dosažena nejnižší dávka, která je dostatečná pro udržení kompenzované hladiny glukózy v krvi.

Maximální doporučená dávka přípravku Glibomet je 6 tablet denně.

Tablety se užívají

- jednou denně ráno (při snídani), jestliže se užívá jedna tableta denně.
- dvakrát denně, tj. ráno (při snídani) a večer (při večeři), jestliže se užívají dvě nebo čtyři tablety denně.

- třikrát denně, tj. ráno (při snídani), v poledne (s obědem) a večer (při večeři), jestliže se užívá tři, pět nebo šest tablet denně.

Způsob podání

Tablety se polykají celé s jídlem a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny. Tablety se nesmí rozkousat. Po každém užití léku by měl následovat příjem potravy s dostatečným obsahem cukru, aby se zabránilo nástupu hypoglykémie.

Kombinace s léčbou inzulinem:

Nejsou dostupné žádné klinické údaje o současném užívání tohoto přípravku s inzulinovou léčbou.

Starší pacienti

U starších pacientů by dávkování přípravku Glibomet mělo být upraveno podle funkce ledvin (zahájení léčby 1 tabletou přípravku Glibomet); funkce ledvin musí být pravidelně kontrolovány (viz bod 4.4).

Pacienti ve věku 65 let a starší: počáteční a udržovací dávky glibenklamidu musí být pečlivě upraveny tak, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Léčba má být zahájena nejnižší dostupnou dávkou a, pokud je to zapotřebí, má být dávka postupně zvyšována (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby přípravku s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3-6 měsíců.

Maximální denní dávka metforminu má být rozdělena nejlépe do 2–3 denních dávek. Před zvážením léčby metforminem u pacientů s GFR < 60 ml/min mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4).

Pokud není k dispozici odpovídající síla přípravku Glibomet, je třeba použít jednotlivé složky namísto fixní kombinace dávky.

GFR (ml/min)	Metformin	Glibenklamid
60-89	Maximální denní dávka je 3000 mg. V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky.	Pro glibenklamid není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).
45-59	Maximální denní dávka je 2000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	
30-44	Maximální denní dávka je 1000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	
<30	Metformin je kontraindikován.	Glibenklamid je kontraindikován.

Pediatrická populace

Podávání přípravku Glibomet se nedoporučuje dětem a dospívajícím mladším 18 let kvůli nedostatku dat o bezpečnosti a účinnosti.

4.3 Kontraindikace

Tento léčivý přípravek se nesmí nikdy užívat v dále uvedených případech:

- Hypersenzitivita na léčivé látky (metformin, glibenklamid), jiné deriváty sulfonamidu, jiné sulfonamidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Gestační diabetes mellitus
- Diabetes mellitus 1. typu (inzulin-dependentní), jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza), diabetické kóma a diabetické prekóma, diabetes s anamnézou epizod laktátové acidózy
- Během současné léčby diuretiky nebo antihypertenzivy, které mohou vyvolat zhoršení renální funkce nebo před nebo během 48 hodin po nitrožilním podání jódových kontrastních látek
- Závažná kardiovaskulární onemocnění (srdeční selhání NYHA klasifikace I-IV, toxický nebo kardiogenní šok, nedávný infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris, poruchy periferní arteriální cirkulace)
- Respirační insuficience
- Adrenokortikální insuficience
- Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min)
- Výrazné hypokaliemické omezení a zejména malnutrice
- Akutní stavy, které mohou ovlivňovat funkci ledvin, např. dehydratace, závažné akutní krvácení, těžké infekce včetně gangrény, šok, (viz bod 4.4)
- Insuficience jater, akutní intoxikace ethylalkoholem, chronický alkoholismus
- Porfyrie
- Podání dva dny před nebo po operaci
- Těhotenství a kojení
- Současná léčba mikonazolem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Léčba přípravky snižujícími glykémii a zejména změna typu antidiabetika za jiné má být sledována lékařem. Pacienti mají přísně dodržovat doporučení lékaře ohledně dávky, způsobu podání, současné diety a cvičení. Pravidelně by měla být prováděna rutinní diagnostická vyšetření (glykémie nalačno a postprandiální glykémie, HbA1c). Kvůli přítomnosti derivátů sulfonamidu použití léčiva má být omezeno pouze na pacienty s diabetem mellitem 2. typu, které nelze kontrolovat pouze dietou.

V případě hypoglykemických příznaků je nutné přijmout sacharidy (cukr), ve vážnějších případech, které mohou občas vést ke ztrátě vědomí, se podává pomalá nitrožilní infuze glukózového roztoku.

Při úrazech, chirurgických zákrocích, infekčních a febrilních stavech má být podávána dočasná léčba inzulinem, aby bylo dosaženo přesné metabolické kontroly.

Je třeba vzít v úvahu možný výskyt disulfiramu podobných reakcí po požití ethylalkoholu.

V případě traumatu, chirurgického zákroku, infekčních onemocnění a horečnatých onemocnění může být nezbytné dočasné podání inzulinu, aby byla zachována dostatečná metabolická kontrola.

Léčba musí být přerušena 48 hodin před provedením angiografie nebo urografie a v případě potřeby obnovena 48 hodin po testu.

Některé epidemiologické studie naznačují, že použití glibenklamidu může být spojeno s vyšším rizikem kardiovaskulární úmrtnosti ve srovnání s gliklazidem. Toto riziko je pozorováno hlavně u pacientů s akutním koronárním onemocněním.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiorespiračním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen a doporučuje se kontakt se zdravotnickým odborníkem.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně

kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Diagnóza:

Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómatem. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání metforminu a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve ($< 7,35$), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu ($> 5 \text{ mmol/l}$) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

Funkce ledvin

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech, viz bod 4.2:

- Nejméně jednou ročně u pacientů s normální funkcí ledvin
- Nejméně dvakrát až čtyřikrát ročně u pacientů s hladinou kreatininu v séru, která se blíží horní hranici rozmezí normálních hodnot, a dále u starších pacientů.

Metformin je kontraindikován u pacientů s $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$ a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci, viz bod 4.3.

Snížená funkce ledvin je u starších pacientů častá a asymptomatická. Zvláštní pozornost je třeba věnovat případům, kdy může dojít k poruše funkce ledvin, např. po zahájení léčby antihypertenzivy nebo diuretiky a po zahájení léčby nesteroidními protizánětlivými léky (NSA).

Podávání jódových kontrastních látek

Nitrožilní podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Metformin má být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.5.

Operace

Podávání metforminu musí být ukončeno během operace pod celkovou, spinální nebo epidurální anestezií. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní.

Hypoglykémie

Jelikož kombinace metformin/glibenklamid obsahuje derivát sulfonylmočoviny, je jeho užívání spojené s rizikem rozvoje hypoglykémie. Po zahájení léčby může titrace dávky zabránit vzniku hypoglykémie. Léčba by měla být indikována pouze v případě, že pacient dodržuje pravidelný stravovací režim (včetně snídaně). Důležitý je pravidelný příjem cukrů, protože riziko hypoglykémie stoupá s opožděním příjmu stravy, s nedostatečným nebo nevyváženým příjmem cukrů. K hypoglykémii může s větší pravděpodobností dojít při redukční dietě, po intenzivním nebo déletrvajícím cvičení, při konzumaci alkoholu nebo během podávání kombinace hypoglykemických léčiv.

Starší pacienti: věk 65 let a více byl identifikován jako rizikový faktor pro hypoglykémii u pacientů, kteří jsou léčeni přípravky ze skupiny derivátů sulfonylmočoviny. U starších pacientů může být obtížné rozpoznat hypoglykémii. Počáteční a udržovací dávky glibenklamidu musí být pečlivě upraveny tak, aby se snížilo riziko hypoglykémie (viz bod 4.2).

Diagnóza:

Mezi příznaky hypoglykémie patří: bolest hlavy, hlad, nauzea, zvracení, zvýšená únava, poruchy spánku, nervozita, agresivita, poruchy soustředění a reakcí, deprese, zmatenost, poruchy řeči, poruchy

zraku, třes, paralýza a parestezie, vertigo, delirium, křeče, ospalost, bezvědomí, povrchové dýchání a bradykardie. Následkem antiregulačních mechanismů, které hypoglykémie vyvolává, se může objevit pocení, pocit strachu, tachykardie, hypertenze, palpitace, angina pectoris a arytmie. Poslední jmenované příznaky přitom mohou chybět, je-li nástup hypoglykémie pozvolný, při autonomní neuropatii, nebo jestliže pacient užívá beta-blokátory, klonidin, reserpin, guanetidin nebo jiná sympatomimetika.

Léčba hypoglykémie:

Mírné hypoglykemické příznaky bez poruch vědomí či neurologické symptomatologie je třeba řešit okamžitým podáním cukru. Dávku je třeba přizpůsobit, případně je potřeba změnit stravovací návyky. Objevit se mohou také těžké hypoglykemické stavy s poruchou vědomí, kómatem nebo manifestními neurologickými příznaky, ty před okamžitou hospitalizací pacienta vyžadují bezodkladné ošetření nitrožilním podáním glukózy v okamžiku stanovení diagnózy nebo podezření na ni. V případě podezření na hypoglykémii je vždy nutné vyšetření specializovaným lékařem z lůžkového oddělení.

Z hlediska snížení rizika hypoglykemických atak jsou důležitými faktory pečlivá volba pacientů a dávkování, a také patřičné poučení pacienta. Jestliže u pacienta dochází k opakovaným epizodám hypoglykémie, které jsou těžké nebo spojené s nepředvídatelnou situací, je třeba zvážit jinou možnost léčby diabetu než přípravkem Glibomet.

Faktory, které podporují hypoglykémii:

- Současné požívání alkoholu, a to zejména v kombinaci s hladověním
- Odmítnutí spolupráce nebo (zejména u starších pacientů) neschopnost pacienta spolupracovat
- Malnutrice, nepravidelné stravování, vynechávání jídel, hladovění nebo změny stravy
- Nedostatečné vyvážení fyzické aktivity a příjmu cukrů
- Selhání ledvin
- Těžké selhání jater
- Předávkování přípravkem Glibomet
- Některé endokrinní poruchy: nedostatečná funkce štítné žlázy, příštítných tělísek a dřeně nadledvin
- Současné podávání některých jiných léků (viz bod 4.5).

Selhání jater a ledvin:

U pacientů se selháním jater nebo s těžkým selháním ledvin může docházet ke změně farmakokinetiky a/nebo farmakodynamiky přípravku Glibomet. Dojde-li k hypoglykémii, její průběh může být u těchto pacientů zdlouhavý a je nutno zahájit adekvátní léčbu.

Informace pro pacienty:

Riziko hypoglykémie, její příznaky a její léčbu, a také vyvolávající faktory, je nutno pacientovi a jeho blízkým osobám vysvětlit. Stejně tak je nutno uvážit riziko laktátové acidózy a pacientovi jej vysvětlit pro případ výskytu nespecifických známek, jako jsou svalové křeče spojené s poruchou zažívání, bolestí břicha a těžkou astenií, dyspnoí přičítanou acidóze, hypothermií a kómatem.

Pacienta je nutno informovat obzvláště o významu nutnosti dodržování režimu stravování s následným programem pravidelného tělesného cvičení a pravidelné kontroly hladiny glykémie.

Potenciální metabolická dekompenzace

V případě úrazu, operace, infekčního nebo horečnatého onemocnění nebo jiné možné příčiny dekompenzace diabetu je třeba místo této léčby zvážit dočasnou terapii inzulinem, aby byla zachována odpovídající metabolická kontrola.

Mezi příznaky hyperglykémie patří zvýšené močení, intenzivní žízeň a suchá kůže.

Současné podávání glibenklamidu s jinými léky

Současné podávání glibenklamidu s alkoholem, fenylobutazonem nebo danazolem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Další upozornění

Dále je třeba, aby všichni pacienti dodržovali v průběhu dne jídelníček s pravidelným příjmem cukrů. Pacienti s nadváhou mají pokračovat v redukční dietě.

Pravidelné tělesné cvičení je stejně důležité jako užívání přípravku Glibomet.

Laboratorní kontrola diabetu (glykémie, HbA1c) se provádí pravidelně.

U pacientů s deficitem enzymu G6PD (glukózo-6-fosfátdehydrogenáza), kteří jsou léčeni deriváty sulfonfylmočoviny, se může rozvinout hemolytická anémie.

Vzhledem k tomu, že glibenklamid patří do chemické skupiny derivátů sulfonfylmočoviny, doporučuje se opatrnost a zvážení jiné vhodné léčby s vyloučením derivátů sulfonfylmočoviny, jestliže Glibomet užívají pacienti s deficitem G6PD.

Metformin může snižovat sérové hladiny vitamínu B12. Riziko nízkých hladin vitamínu B12 se zvyšuje se zvyšující se dávkou metforminu, délkou léčby a/nebo u pacientů s rizikovými faktory, o nichž je známo, že způsobují nedostatek vitamínu B12. V případě podezření na nedostatek vitamínu B12 (např. anémie nebo neuropatie) je třeba sledovat sérové hladiny vitamínu B12. U pacientů s rizikovými faktory způsobujícími nedostatek vitamínu B12 může být nutné pravidelné sledování vitamínu B12. Léčba metforminem by měla pokračovat tak dlouho, dokud je tolerována a není kontraindikována, a měla by být zajištěna vhodná korekční léčba nedostatku vitamínu B12 v souladu s aktuálními klinickými pokyny.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikované kombinace

Související s glibenklamidem

Mikonazol (systémové podání, perorální gel)

Zesílený hypoglykemický účinek s možným nástupem příznaků hypoglykémie nebo dokonce kómatu (viz bod 4.3).

Souběžné použití se nedoporučuje

Související s deriváty sulfonfylmočoviny

Alkohol

Antabusový efekt (nesnášenlivost alkoholu), zejména u chlorpropamidu, glibenklamidu, glipizidu, tolbutamidu.

Zvýšené hypoglykemické působení (inhibice kompenzačních reakcí), které může podpořit rozvoj hypoglykemického kómatu.

Je třeba vyhnout se konzumaci alkoholu a užívání léčivých přípravků obsahujících alkohol.

Fenylobutazon (systémové podání)

Zvýšený hypoglykemický účinek derivátů sulfonfylmočoviny (vypuzení derivátů sulfonfylmočoviny z vazebných míst na bílkovinách a/nebo omezení jejich eliminace). Doporučuje se přednostně použít jiná protizánětlivá léčiva, která vyvolávají menší počet interakcí, nebo pacienta informovat jiným

způsobem a podpořit vlastní sledování se pacientem: v případech nutnosti je třeba dávkování při léčbě protizánětlivými léky a po jejich vysazení upravit.

Léky proti infekcím

Současné užívání derivátů sulfonylmočoviny včetně glibenklamidu s některými léky proti infekcím, jako jsou sulfonamidy (např. kotrimoxazol), levofloxacin nebo klarithromycin, může zvyšovat nebezpečí rozvoje těžké hypoglykémie.

Cyklofosfamid

Současné užívání derivátů sulfonylmočoviny včetně glibenklamidu s cyklofosfamidem může zvyšovat nebezpečí těžké hypoglykémie.

Phenylramidol

Současné užívání derivátů sulfonylmočoviny včetně glibenklamidu s phenylramidolem může zvyšovat nebezpečí těžké hypoglykémie.

Související s antidiabetiky

Danazol

Je-li tato kombinace nevyhnutelná, je třeba pacienta upozornit a posílit kontroly hladiny cukru v krvi. Je-li to možné, dávkování antidiabetik během léčby danazolem a po jeho vysazení by se mělo upravit.

Související s metforminem

Alkohol

Intoxikace alkoholem je spojena se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zejména v případě

- hladovění nebo malnutrice
- poruše funkce jater.

Je třeba vyhnout se konzumaci alkoholu a užívání léků obsahujících alkohol.

Jódové kontrastní látky

Metformin musí být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.4.

Intravenózní podání kontrastních látek s obsahem jódu může vést k selhání ledvin s následnou kumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy.

Kombinace vyžadující opatrnost při užívání

Související se všemi antidiabetiky

Chlorpromazin

Ve vysokých dávkách (100 mg chlorpromazinu denně) stoupá hladina cukru v krvi (snížené uvolňování inzulínu).

Upozornění pro použití: pacienta je třeba upozornit a hladinu cukru v krvi kontrolovat častěji. Je-li to možné, během léčby neuroleptiky a po jejím ukončení by se mělo upravit dávkování antidiabetik.

Perhexilin

Užívání perhexilinu bylo spojeno s hypoglykemií. Proto užívání perhexilinu s antidiabetiky vyžaduje opatrnost a pacient by měl být upozorněn na potřebu častějších kontrol hladiny glukózy.

Kortikosteroidy (glukokortikoidy) a tetrakosaktid (systémové a lokální použití)

Zvýšená hladina cukru v krvi, někdy spojená s ketózou (sníženou tolerancí cukrů při užívání kortikosteroidů, relativní deficit inzulínu).

Upozornění pro použití: pacienta je třeba informovat o nutnosti častější kontroly hladiny cukru v krvi. Je-li to možné, během léčby kortikosteroidy a po jejím ukončení by se mělo upravit dávkování antidiabetik.

Beta-2-agonisté

Zvýšená hladina cukru v krvi.

Upozornění pro použití: pacienta je třeba informovat; potřeba častější kontroly hladiny cukru v krvi, v případě nutnosti převedení na léčbu inzulínem.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (například kaptopril, enalapril)

ACE inhibitory mohou snižovat hladinu cukru v krvi. Je důležité upravit dávkování Glibometu během léčby ACE inhibitory až do jejího ukončení.

Související s metformínem

Transportéry-1 a transportéry-2 organických kationtů

Metformin je substrátem pro oba transportéry OCT1 a OCT2

Souběžné podávání metforminu s

- Inhibitory OCT1 (jako je verapamil) může snížit účinnost metforminu.
- Induktory OCT1 (jako je rifampicin) může zvýšit gastrointestinální absorpci a účinnost metforminu.
- Inhibitory OCT2 (jako je cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavukonazol) může snížit renální vylučování metforminu, což povede ke zvýšení koncentrace metforminu v plazmě.
- Inhibitory obou OCT1 a OCT2 (jako krizotinib, olaparib) může ovlivnit účinnost a renální eliminaci metforminu.

Plazmatická expozice metforminu (1000 mg dvakrát denně) vzrostla u jedinců s diabetem mellitem 2. typu 1,4násobně až 1,8násobně při současném podávání s ranolazinem 500 mg a 1000 mg dvakrát denně.

Studie provedená u sedmi zdravých dobrovolníků ukázala, že cimetidin podávaný jako 400 mg dvakrát denně zvyšuje systémovou expozici metforminu (AUC) o 50 % a Cmax o 81 %.

Je proto doporučována opatrnost, a to zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, kdy jsou tyto léky podávány současně s metformínem, protože se může zvýšit koncentrace metforminu v plazmě. Jestliže je to potřebné, může být zvažována úprava dávky metforminu, jelikož inhibitory OCT / induktory mohou mít vliv na účinnost metforminu.

Další interakce

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, ACE inhibitory, antagonisté receptoru pro angiotenzin II a diuretika, zvláště kličková.

Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metformínem je nutné pečlivé monitorování renální funkce

Související s glibenklamidem

Beta-blokátory, klonidin, reserpin, guanetidin a sympatomimetika

Všechny beta-blokátory, klonidin, reserpin, guanetidin a sympatomimetika maskují některé příznaky hypoglykémie: palpitace a tachykardii. Většina neselektivních beta-blokátorů zvyšuje výskyt a

závažnost hypoglykémie. Pacienta je třeba upozornit a častěji vyšetřovat hladinu cukru v krvi, a to zejména na začátku léčby.

Flukonazol

Prodlení eliminačního poločasu derivátů sulfonfylmočoviny s možným rozvojem příznaků hypoglykémie. Pacienta je třeba upozornit a častěji provádět vyšetření hladiny cukru v krvi. Je-li to možné, dávkování antidiabetika by se mělo během podávání flukonazolu a po jeho ukončení upravit.

Bosentan:

Při současném podávání bosentanu s glibenklamidem existuje zvýšené riziko hepatotoxicity, proto se doporučuje vyhnout se jejich současnému užívání. Může docházet k omezení hypoglykemického účinku glibenklamidu, protože bosentan snižuje jeho plazmatickou koncentraci.

Jiné interakce: kombinace, kterou je nutno zvážit

Související s glibenklamidem

Desmopresin:

Snižuje antidiuretický účinek.

Hypoglykemický účinek sulfonfylmočoviny může být zvýšen inhibitory monoaminoxidázy, chloramfenikolem, probenecidem, salicyláty, sulfapyrazonem; naopak hypoglykemický účinek může být snížen orální antikoncepcí, thiazidovými diuretiky a barbituráty. Je třeba vzít v úvahu, že biguanidy mohou zvýšit účinek antikoagulantů.

Colesevelam

Při současném podávání je plazmatická koncentrace glibenklamidu snížena, což může vést ke sníženému hypoglykemickému účinku. Tento účinek nebyl pozorován, pokud je glibenklamid podáván v určitém časovém období před užitím jiného léčivého přípravku. Doporučuje se podávat Glibomet nejméně 4 hodiny před podáním colesevelamu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o použití Glibometu u těhotných žen. Glibomet se nesmí používat k léčbě diabetu mellitu během těhotenství.

V případě gestačního diabetu, pokud pacientka užívá tento přípravek, se doporučuje přejít z léčby perorálními antidiabetiky na inzulin, jakmile začne pacientka plánovat těhotenství nebo kojít, jakmile je známo, že je těhotná. Doporučuje se sledovat hladinu glukózy v krvi novorozence. Studie na zvířatech s kombinací neprokázaly žádné teratogenní účinky (viz bod 5.3).

Rizika související s diabetem

Nedostatečná kompenzace gestačního diabetu nebo diabetu jiného typu způsobuje zvýšený výskyt vrožených vad a perinatální mortality. Diabetes by měl být v době početí co nejlépe kompenzován, aby se snížilo riziko vrožených vad.

Rizika související s metforminem

Studie na zvířatech neukázaly žádné teratogenní účinky (viz bod 5.3). Jestliže u zvířat nebyly prokázány žádné teratogenní účinky, nepředpokládají se ani žádné malformace plodu u lidí, protože teratogenní účinky známých látek byly doposud ve studiích na zvířatech vždy prokázány. Ani klinické studie neprokázaly malformace plodu spojené s užíváním metforminu (viz také bod 4.3).

Rizika související s glibenklamidem

Studie na zvířatech neukázaly žádné teratogenní účinky (viz bod 5.3). Jestliže u zvířat nebyly prokázány žádné teratogenní účinky, nepředpokládají se ani žádné malformace plodu u lidí, protože teratogenní účinky známých látek byly doposud ve studiích na zvířatech vždy prokázány. V současné době nejsou v klinické praxi k dispozici žádné relevantní údaje, které by umožnily vyhodnotit teratogenní a fetotoxické účinky spojené s užíváním glibenklamidu v těhotenství.

Léčba:

Adekvátní metabolická kompenzace umožňuje u těchto pacientek normální průběh těhotenství. Glibomet nesmí být použit k léčbě diabetu během těhotenství. V případě dietního selhání se musí podat inzulin, aby se dosáhlo adekvátní metabolické kompenzace, bez ohledu na to, zda se jedná o diabetes 1. typu, 2. typu nebo gestační diabetes.

Kojení

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o průchodu metforminu a glibenklamidu do mateřského mléka; vzhledem k riziku vzniku kojenecké hypoglykémie je podávání přípravku během kojení kontraindikováno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je třeba upozornit na příznaky hypoglykémie, a dále je upozornit, aby těmto příznakům věnovali při řízení vozidel a obsluhování strojů zvýšenou pozornost.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky objevujícími se na začátku léčby jsou gastrointestinální příznaky, jako je nauzea, zvracení, průjem a bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu. Ve většině případů tyto účinky při dalším pokračování léčby ustupují. Zlepšení gastrointestinální tolerance lze docílit pomalým zvyšováním dávkování.

Následkem hypoglykémie na začátku léčby se mohou také objevit přechodné poruchy zraku.

Při léčbě metforminem, zejména u pacientů s predisponujícími stavy, jako jsou selhání ledvin a srdeční a oběhový šok, se může objevit život ohrožující nebo dokonce fatální laktátová acidóza, která se může rychle rozvinout do závažných stádií, není-li léčba ihned přerušena a nejsou-li podniknuta adekvátní opatření. Hlášeny byly totiž případy vysoké hladiny kyseliny mléčné v krvi, zvýšeného poměru laktát/pyruvát, sníženého pH krve a hyperazotémie s výjimečně nepříznivým výsledkem. Rozvoji laktátové acidózy může napomoci současné požití alkoholu (viz bod 4.4).

Při léčbě přípravkem Glibomet se mohou vyskytnout níže uvedené nežádoucí účinky. Výskyt nežádoucích účinků je definován takto: velmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$; méně časté: $\geq 1/1000$ až $< 1/100$; vzácné $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$, velmi vzácné $< 1/10000$.

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: Leukopénie, trombocytopénie

Velmi vzácné: Agranulocytóza, hemolytická anémie, aplazie kostní dřeně, pancytopenie, akutní hemolýza u pacientů s deficitem glukózo-6-fosfátdehydrogenázy.

Tyto poruchy se normalizují až po ukončení léčby.

Poruchy metabolismu a výživy

Hypoglykémie: viz bod 4.4

Časté: snížení/nedostatek vitamínu B12

Méně časté: krize porphyria hepatica a porphyria cutanea
Velmi vzácné: Laktátová acidóza
Disulfiramu podobný efekt po požití alkoholu.

Poruchy nervového systému

Časté: Dysgeuzie

Poruchy oka

Časté: Poruchy zraku (přechodné)

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: Nauzea, zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti. Tyto nežádoucí účinky se často objevují na začátku léčby a ve většině případů samovolně vymizí. K zabránění těmto příznakům je doporučeno, aby byl přípravek Glibomet užíván ve 2 nebo 3 denních dávkách. Pomalé zvyšování dávek může také zlepšit gastrointestinální toleranci.

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné: Hepatitida vyžadující přerušení léčby, abnormální jaterní testy

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Může se vyvinout zkřížená reaktivita na sulfonamidy a jejich deriváty.

Vzácné: Pruritus, kopřivka, makulopapulární vyrážka

Velmi vzácné: Alergická granulomatózní angitida, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, fotosenzitivita, urtikarie, která může progredovat v šok.

Vyšetření

Méně časté: průměrné až středně výrazné zvýšení hladiny močoviny a kreatininu v séru

Velmi vzácné: hyponatremie

Starší pacienti

Hypoglykemické projevy se mohou objevit zejména u oslabených starších pacientů, při neobvyklé fyzické námaze, nepravidelném stravování nebo požívání alkoholických nápojů, při narušené funkci ledvin a/nebo jater (viz také bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Vezmeme-li v úvahu, že přípravek obsahuje metformin, velké předávkování nebo současná přítomnost rizikových faktorů může vést k laktátové acidóze (viz bod 4.4).

Jestliže dojde k rozvoji laktátové acidózy, pacient musí být okamžitě hospitalizován a musí mu být poskytnuta vhodná léčba. Nejúčinnější léčba spočívá v odstranění laktátu a metforminu hemodialýzou. Vezmeme-li v úvahu přítomnost derivátu sulfonylmočoviny, předávkování přípravkem může způsobit také hypoglykémii (viz bod 4.4).

Plazmatická clearance glibenklamidu může být u pacientů s onemocněním jater prodloužená. Glibenklamid nelze odstranit dialýzou, protože se silně váže na plazmatické bílkoviny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii diabetu, kombinace perorálních antidiabetik, ATC kód: A10BD02

Glibomet je kombinací glibenklamidu (derivátu sulfonylmočoviny druhé generace, který je již v nízkých dávkách schopen stimulovat sekreci endogenního inzulínu) a metforminu (derivátu biguanidu, který zvyšuje účinek inzulínu, ovlivňuje absorpci glukózy ze střeva, inhibuje glukoneogenezi a zlepšuje metabolismus lipidů, snižuje váhu obézních diabetiků, snižuje agregabilitu trombocytů, upravuje trombolýzu). U metforminu je nižší riziko vzniku laktátové acidózy než u ostatních biguanidů.

Tyto dvě látky se vzájemně doplňují ve svém účinku - stimulace sekrece endogenního inzulínu vyvolaná derivátem sulfonylmočoviny (účinkem na pankreas) a přímý účinek biguanidů na svalovou tkáň, jehož výsledkem je konečné zvýšení utilizace glukózy (extrapankreatický účinek). Tento synergický účinek umožňuje podávání nižších dávek obou léčiv, než které jsou obvyklé v monoterapii. Snižuje se také intenzivní stimulace pankreatických beta buněk.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický profil obou léčivých látek je dobře znám, jak při podávání jednotlivě tak ve fixní kombinaci. Profil lékových interakcí obou složek je také dobře znám.

Související s metforminem

Absorpce

Po perorálním podání se metformin vstřebává ze zažívacího traktu neúplně, ale rychle. U většiny subjektů byla první koncentrace stanovena při prvním odběru krve (30 min). Po prvním zjištění přítomnosti docházelo k nárůstu koncentrace až do maximální hodnoty, které bylo dosaženo v průměru za 2,88 hodin po podání (t_{max}).

Poté koncentrace klesaly, u všech subjektů byly ale stále zaznamenatelné do 12-24 hodin po podání.

Absolutní biologická dostupnost z tablety obsahující 500 mg nebo 850 mg metformin hydrochloridu je u zdravých dobrovolníků přibližně 50-60 %. Po perorálním podání činila nevstřebaná frakce objevená ve stolici 20-30 %.

Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce metforminu je nelineární.

Při doporučených dávkách a dávkovacím schématu metformin hydrochloridu je ustáleného stavu plazmatických koncentrací dosaženo do 24 až 48 hodin, přičemž tyto koncentrace jsou obvykle nižší než 1 $\mu\text{g/ml}$. V rámci kontrolovaných klinických studií nepřesahovala maximální plazmatická koncentrace metforminu (c_{max}) 4 $\mu\text{g/ml}$, a to ani při maximálních dávkách.

Distribuce

Distribuce metforminu je rychlá, zatímco míra vazby na plazmatické bílkoviny je nízká. Metformin prostupuje do erytrocytů. Maximální hladina v krvi je nižší než maximální hladina v plasmě a podle všeho je jí dosaženo zhruba ve stejnou dobu. Červené krvinky jsou s největší pravděpodobností sekundárním distribučním kompartmentem. Průměrný distribuční objem (V_d) se pohybuje v rozmezí 63-276 l.

Biotransformace

Metformin je zřejmě vylučován převážně v moči cestou renální exkrece, a to jako téměř nezměněná sloučenina. U lidí nebyly identifikovány žádné metabolity.

Eliminace

Renální clearance metforminu je $>400 \text{ ml/min}$, což značí, že metformin je vylučován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Biologický poločas ($t_{1/2}$) metforminu je přibližně 3,7 hodin.

U pacientů s poškozením ledvin je eliminace prodloužená.

Související s glibenklamidem

Absorpce

Po perorálním podání se 84 % glibenklamidu rychle vstřebává ze zažívacího traktu, přičemž potrava zřejmě nemá na rychlost či míru vstřebávání vliv.

U většiny subjektů byla první koncentrace stanovena při prvním odběru krve (30 min). Po prvním zjištění přítomnosti docházelo k nárůstu koncentrace až do maximální hodnoty, které bylo dosaženo v průměru po 3,28 hodinách (t_{max}).

Distribuce

Distribuce glibenklamidu dosud nebyla plně popsána, nicméně nejvyšší koncentrace léčiva byly prokázány v játrech, v ledvinách a v tenkém a tlustém střevě. Glibenklamid se silně váže na plazmatické bílkoviny (více než 99 %), což může vysvětlovat některé lékové interakce.

Biotransformace

Větší část glibenklamidu se metabolizuje u lidí v játrech na neúčinné metabolity, a to hydroxylací jádra v pozici C4 na hydroxy-metabolity (cis-3-hydroxyglibenklamid 15 % a trans-4-hydroxyglibenklamid 80 %), a další třetí, neidentifikovaný metabolit má radioaktivní podíl pouze 1,4 %. Hepatocelulární selhání snižuje metabolismus glibenklamidu a znatelně zpomaluje jeho vylučování.

Eliminace

Parentní léčivo a jeho metabolity se vylučují v moči (38,5 %) a žluči (59 %) do 48 hodin po podání. Eliminační poločas ($t_{1/2}$) je 15 hodin.

Vylučování metabolitů ve žluči je zvýšené při nedostatečné funkci ledvin až do clearance kreatininu 30 ml/min, podle závažnosti poruchy funkce ledvin. Nedostatečnost ledvin tudíž nemá na vylučování glibenklamidu vliv za předpokladu, že clearance kreatininu zůstává vyšší než 30 ml/min.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Při sledování akutní toxicity u myší a potkanů nebyla prokázána žádná toxická interakce mezi oběma složkami přípravku. Perorální podávání kombinovaného přípravku potkanům a psům po dobu 26 týdnů nezpůsobilo žádné úmrtí ani další viditelné změny zdravotního stavu zvířat. Podávání přípravku neovlivnilo růst zvířat, krevní obraz, funkce jater ani další biochemická vyšetření krve a moči.

V toxikologických studiích se neprokázal žádný teratogenní účinek ani jiné toxické ovlivnění plodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Makrogol 6000
povidon
sodná sůl kroskarmelosy
mikrokrytalická celulóza
glycerol-dibehenát
magnesium stearát
koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah tablety (potahová soustava Opadry bílá 02F28306):

hypromelosa

oxid titaničitý (E171)
mastek
makrogol 6000

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVDC-Al neprůhledný blistr, krabička
40 nebo 100 potahovaných tablet.
Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

18/264/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 4. 2000
Datum posledního prodloužení registrace: 21. 5. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 9. 2023