

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

Metformin/glibenklamid Lek 500 mg/2,5 mg filmsko obložene tablete

Metformin/glibenklamid Lek 500 mg/5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg metforminijevega klorida, kar ustreza 390 mg metformina, in 2,5 mg glibenklamida.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg metforminijevega klorida, kar ustreza 390 mg metformina, in 5 mg glibenklamida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložene tablete.

Metformin/glibenklamid Lek 500 mg/2,5 mg filmsko obložene tablete so skoraj bele, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete.

Metformin/glibenklamid Lek 500 mg/5 mg filmsko obložene tablete so temno rožnate, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih, kot nadomestilo za predhodno kombinirano zdravljenje z metforminom in glibenklamidom pri bolnikih, pri katerih je glikemija stabilna in dobro nadzorovana.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Peroralna uporaba.

Uporablja se samo pri odraslih.

Odrasli z normalnim delovanjem ledvic (GFR \geq 90 ml/min)

Kot pri vseh peroralnih antidiabetikih, je potrebno odmerek določiti individualno glede na presnovni odziv pri posameznem bolniku (glikemija, HbA1c).

Metformin/glibenklamid Lek 500 mg/5 mg filmsko obložene tablete:

Zdravilo Metformin/glibenklamid Lek 500 mg/5 mg filmsko obložene tablete se prednostno uporablja pri bolnikih, pri katerih ne moremo doseči ustrezne terapije z zdravilom

Metformin/glibenklamid Lek 500 mg/2,5 mg filmsko obložene tablete.

Začetek zdravljenja:

Zdravljenje je potrebno začeti z odmerkom zdravila, ki ustreza predhodnim posamičnim odmerkom metformina in glibenklamida; odmerek se postopno povečuje, skladno z rezultati izmerjenih glikemičnih parametrov.

Prilagajanje odmerka:

Odmerek je potrebno prilagajati vsaka 2 tedna ali na daljše obdobje, pri čemer se ga vsakokrat poveča za 1 tableto, odvisno od izmerjene vrednosti sladkorja v krvi.

S počasnim povečevanjem odmerka je mogoče doseči boljše prenašanje zdravila v prebavilih in preprečiti pojav hipoglikemije.

Največji dnevni priporočeni odmerek:

Metformin/glibenklamid Lek 500 mg/2,5 mg filmsko obložene tablete:

- Največji priporočeni dnevni odmerek je 6 tablet.

Metformin/glibenklamid Lek 500 mg/5 mg filmsko obložene tablete:

- Največji priporočeni dnevni odmerek so 3 tablete.
- V izjemnih primerih se lahko priporočeni dnevni odmerek poveča na največ 4 tablete.

Načrt odmerjanja:

Načrt odmerjanja je odvisen od odmerjanja pri posameznemu bolniku:

- Enkrat na dan, zjutraj pri zajtrku, pri odmerku 1 tableta/dan,
- Dvakrat na dan, zjutraj in zvečer, pri odmerku 2 ali 4 tablete/dan,
- Trikrat na dan, zjutraj, opoldne in zvečer, pri odmerku 3, 5 ali 6 tablet/dan
(Metformin/glibenklamid Lek 500 mg/2,5 mg filmsko obložene tablete) ali pri odmerku 3 tablete/dan (Metformin/glibenklamid Lek 500 mg/5 mg filmsko obložene tablete).

Tablete je treba vzeti med obrokom. Pogostost odmerjanja je treba prilagoditi prehranjevalnim navadam posameznega bolnika. Vsakemu zaužitju zdravila mora slediti obrok z zadostno količino ogljikovih hidratov, da se prepreči hipoglikemične dogodke.

Okvara ledvic

Glomerulno filtracijo (GFR; GFR - *glomerular filtration rate*) je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo metformin, nato pa vsaj enkrat letno. Pri bolnikih s povečanim tveganjem dodatnega napredovanja okvare ledvic in pri starejših je treba delovanje ledvic oceniti pogosteje, na primer vsake 3 do 6 mesecev.

Najbolje je, da se največji dnevni odmerek metformina razdeli v 2 do 3 dnevne odmerke. Pri bolnikih z GFR < 60 ml/min je treba pred uvedbo metformina pregledati dejavnike, ki lahko povečajo tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).

Če ni na voljo ustrezna jakost zdravila Metformin/glibenklamid Lek, je treba namesto fiksne kombinacije uporabiti posamične monokomponente.

GFR ml/min	Metformin	Glibenklamid
60 do 89	Največji dnevni odmerek je 3.000 mg. Ob slabšanju delovanja ledvic pride v poštev zmanjšanje odmerka.	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
45 do 59	Največji dnevni odmerek je 2.000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	Največji dnevni odmerek je 10,5 mg.
30 do 44	Največji dnevni odmerek je 1.000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	Največji dnevni odmerek je 10,5 mg. Zaradi tveganja za pojav hipoglikemije, začetek zdravljenja z glibenklamidom ni priporočljiv.

< 30	Metformin je kontraindiciran.	Glibenklamid je kontraindiciran.
------	-------------------------------	----------------------------------

Kombinacija z zdravljenjem z insulinom:

O sočasni uporabi tega zdravila skupaj z insulinom ni na razpolago nobenih kliničnih podatkov.

Starejši bolniki:

Pri starejših bolnikih je potrebno odmerek metformina/glibenklamida prilagoditi glede na delovanje ledvic (začnemo z 1 tableto zdravila Metformin/glibenklamid Lek 500 mg/2,5 mg); potrebna so redna preverjanja delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, stari 65 let in več: začetne in vzdrževalne odmerke glibenklamida je treba skrbno prilagoditi, da se zmanjša tveganje za hipoglikemijo. Zdravljenje je treba začeti z najmanjšim možnim odmerkom in ga postopoma povečevati, če je potrebno (glejte poglavje 4.4).

Pediatrični bolniki:

Zdravila Metformin/glibenklamid Lek ni priporočljivo uporabljati pri otrocih (glejte poglavje 5.1).

4.3 Kontraindikacije

Tega zdravila se ne sme uporabljati v primeru:

- preobčutljivosti na metforminijev klorid, glibenklamid ali druga zdravila iz skupine sulfonilsečnin in sulfonamidov ali na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- sladkorne bolezni tipa 1 (sladkorna bolezen, ki je odvisna od insulina);
- vseh vrst akutne metabolične acidoze (kot sta laktacidoza, diabetična ketoacidoza);
- diabetične predkome;
- hude ledvične odpovedi (GFR < 30 ml/min);
- akutne bolezni, kjer obstaja možnost poslabšanja delovanja ledvic, npr.: dehidracija, huda okužba, šok;
- akutne ali kronične bolezni, ki lahko povzročijo hipoksijo tkiva, kot so srčna ali respiratorna odpoved, nedaven srčni infarkt, šok;
- jetrne insuficience, akutne zastrupitve z alkoholom, alkoholizma;
- porfirije;
- dojenja;
- v kombinaciji z mikonazolom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Laktacidoza

Laktacidoza, zelo redek a resen presnovni zaplet, se najpogosteje pojavi ob akutnem poslabšanju delovanja ledvic, ob kardiorespiratorni bolezni ali sepsi. Pri akutnem poslabšanju delovanja ledvic se začne metformin kopičiti, kar poveča tveganje za laktacidozo.

V primeru dehidracije (huda driska ali bruhanje, zvišana telesna temperatura ali zmanjšan vnos tekočine) je treba jemanje metformina začasno prekiniti; priporoča se posvet z zdravstvenim delavcem.

Zdravila, ki lahko akutno okvarijo delovanje ledvic (kot so antihipertenzivi, diuretiki in nesteroidna protivnetna zdravila), je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z metforminom, uvesti previdno. Drugi dejavniki tveganja za laktacidozo so pretirano uživanje alkohola, jetrna insuficienca, neustrezno nadzorovana sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno postenje in vsa stanja, povezana s hipoksijo, ter sočasna uporaba zdravil, ki lahko povzročijo laktacidozo (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Bolnike in/ali negovalce je treba opozoriti na tveganje laktacidoze. Za laktacidozo so značilni acidozna dispneja, bolečina v trebuhu, mišični krči, astenija in hipotermija, ki ji sledi koma. Ob sumu na simptome mora bolnik prenehati z jemanjem metformina in takoj poiskati zdravniško pomoč. Diagnostični laboratorijski izvidi so zmanjšan pH krvi ($< 7,35$), zvišane ravni laktata v plazmi (> 5 mmol/l) in povečana anionska vrzel ter razmerje laktat/piruvat.

Hipoglikemija

Zdravilo vsebuje sulfonilsečnino (glibenklamid), zato je bolnik izpostavljen tveganju za pojav hipoglikemičnih dogodkov. Po začetku zdravljenja je pojav hipoglikemije mogoče preprečiti s postopnim prilagajanjem odmerka. Zdravljenje s tem zdravilom se sme predpisati le v primeru, če se bolnik drži rednega urnika prehranjevanja (vključno z zajtrkom). Pomembno je, da bolnik ogljikove hidrate uživa redno, saj se tveganje za pojav hipoglikemije poveča v primeru, da je bil obrok hrane zaužit prepozno, in ob nezadostnem ali neuravnoteženem vnosu ogljikovih hidratov. Verjetnost, da bo prišlo do pojava hipoglikemije, je večja v primeru energijsko omejene prehrane, po intenzivni ali daljši telesni vadbi, pri uživanju alkohola ali pri sočasnem jemanju več hipoglikemičnih zdravil.

Diagnoza:

Simptomi hipoglikemije so: glavobol, lakota, navzea, bruhanje, izjemna utrujenost, motnje spanja, nemirnost, napadalnost, zmanjšana sposobnost koncentracije in odzivanja, depresija, zmedenost, motnje govora, motnje vida, drgetanje, paraliza in parestezija, omotica, delirij, krči, zaspanost, nezavest, plitvo dihanje in bradikardija. Hipoglikemija sproži protiregulacijski odziv, ki lahko povzroči znojenje, strah, tahikardijo, hipertenzijo, palpitacije, angino pectoris in aritmije. Ti zadnji simptomi so lahko odsotni, če se hipoglikemija razvija počasi, v primeru avtonomne nevropatije, ali če bolniki jemljejo beta blokatorje, klonidin, rezerpin, gvanetidin ali simpatomimetike.

Obvladovanje hipoglikemije:

Zmerne simptome hipoglikemije brez izgube zavesti ali nevroloških simptomov odpravimo s takojšnjim vnosom sladkorja. Poskrbeti moramo za prilagoditev odmerkov zdravila in/ali spremeniti razporeditev obrokov hrane. Prav tako so možne hude hipoglikemične reakcije s komo, krči ali drugimi nevrološkimi znaki, ki zahtevajo takojšnje zdravljenje z intravenskim vnosom glukoze. Tako zdravljenje je potrebno takoj, ko je vzrok diagnosticiran ali če obstaja sum nanj, in to še preden je bolnik nemudoma hospitaliziran.

Za zmanjšanje tveganja pojavov hipoglikemičnih dogodkov je pomembna skrbna izbira bolnikov in odmerkov zdravila, kot tudi ustrezna navodila bolniku. Če pri bolniku pride do ponavljajočih se hipoglikemij, ki so bodisi hude ali povezane z nezavedanjem situacije, moramo razmisliti o uporabi kakšne druge možnosti antidiabetičnega zdravljenja, ki ne vključuje zdravila Metformin/glibenklamid Lek.

Dejavniki, ki pripomorejo k pojavu hipoglikemije:

- sočasno uživanje alkohola, predvsem kadar je to povezano s postom,
- nepripravljenost ali (predvsem pri starejših bolnikih) nezmožnost bolnika, da sodeluje,
- podhranjenost, neredni obroki hrane ali izpušeni obroki hrane, post ali spremembe v prehrani,
- slabo razmerje med telesno dejavnostjo in vnosom ogljikovih hidratov,
- odpoved delovanja ledvic,
- huda odpoved delovanja jeter,
- prevelik odmerek zdravila Metformin/glibenklamid Lek,
- določene endokrine motnje: insuficienca ščitnice, insuficienca hipofize in nadledvične žleze,
- sočasno jemanje nekaterih drugih zdravil (glejte poglavje 4.5).

Odpoved delovanja ledvic in jeter:

Farmakokinetika in/ali farmakodinamika zdravila Metformin/glibenklamid Lek je lahko pri bolnikih z odpovedjo delovanja jeter ali hudo odpovedjo delovanja ledvic spremenjena. Če pri takih bolnikih pride do pojava hipoglikemije, ta lahko traja dlje časa, zato je treba začeti z ustreznim zdravljenjem.

Starejši bolniki:

Starost 65 let in več je bila opredeljena kot dejavnik tveganja za hipoglikemijo pri bolnikih, zdravljenih s sulfonilsečninami. Hipoglikemijo je pri starejših bolnikih lahko težko prepoznati. Začetne in vzdrževalne odmerke glibenklamida je treba skrbno prilagoditi, da se zmanjša tveganje za hipoglikemijo (glejte poglavje 4.2).

Napotki bolniku:

Bolniku in njegovi družini moramo razložiti nevarnosti pojava hipoglikemije, njene simptome in zdravljenje, kot tudi okoliščine, ki lahko spodbudijo njen pojav. Podobno moramo upoštevati nevarnost, da lahko pride do laktacidoze v primeru nespecifičnih znakov kot so mišični krči, ki jih spremljajo motnje v prebavi, bolečine v trebuhu in huda astenija, dispneja zaradi acidoze, znižana telesna temperatura in koma.

Bolnika je potrebno poučiti o pomembnosti upoštevanja diete, izvajanja programa redne telesne dejavnosti in rednega nadzora vrednosti sladkorja v krvi.

Neravnovesje sladkorja v krvi

V primeru kirurškega posega ali v primeru kateregakoli drugega vzroka za poslabšanje sladkorne bolezni, moramo namesto zdravljenja s tem zdravilom kot možnost predvideti začasno zdravljenje z insulinom.

Simptomi hiperglikemije so: povečano uriniranje, huda žeja in suha koža.

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularno dajanje jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva, ki povzroči kopičenje metformina in povečano tveganje laktacidoze. Zdravljenje z metforminom je treba pred slikanjem ali v času slikanja prekiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno, glejte poglavji 4.2 in 4.5.

Delovanje ledvic

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja, nato pa v rednih presledkih, glejte poglavje 4.2. Metformin je kontraindiciran pri bolnikih z $GFR < 30$ ml/min in ga je treba začasno ukiniti, če se pojavijo stanja, ki spremenijo delovanje ledvic, glejte poglavje 4.3.

Sočasna uporaba glibenklamida skupaj z drugimi zdravili

Sočasna uporaba glibenklamida skupaj z alkoholom, fenilbutazonom ali danazolom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Kirurški poseg

Uporabo metformina je treba v času kirurškega posega pod splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo prekiniti. Zdravljenje se sme ponovno uvesti najmanj 48 ur po kirurškem posegu ali začetku peroralnega prehranjevanja, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno.

Drugi previdnostni ukrepi

Vsi bolniki morajo nadaljevati s svojo dieto z enakomerno porazdelitvijo vnosa ogljikovih hidratov preko dneva. Bolniki s prekomerno telesno maso morajo nadaljevati z dieto z omejeno energijsko vrednostjo.

Med zdravljenjem z zdravilom Metformin/glibenklamid Lek je potrebna redna telesna vadba. Redno moramo izvajati običajne laboratorijske preiskave (glikemija, HbA1c), s katerimi se spremlja sladkorno bolezen.

Zdravljenje bolnikov s pomanjkanjem encima glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (G6PD) s sulfonilsečninami lahko privede do hemolitične anemije. Ker glibenklamid sodi v skupino sulfonilsečnin, moramo biti pri bolnikih s pomanjkanjem encima G6PD previdni in razmisliti o uvedbi alternativnega zdravila, ki ne sodi v to skupino.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kontraindicirane kombinacije

V povezavi z glibenklamidom

Mikonazol (sistemska uporaba, oralni gel):

Poveča se hipoglikemični učinek z možnim pojavom simptomov hipoglikemije ali celo kome (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba ni priporočljiva

V povezavi s sulfonilsečnino (sulfonilsečninami)

Alkohol:

Učinek kot pri zdravilu Antabus (disulfiram) (intoleranca na alkohol), kar velja predvsem za klorpropamid, glibenklamid, glipizid, tolbutamid.

Hipoglikemična reakcija je močnejša (zaviranje kompenzacijskih reakcij), kar lahko pospeši nastanek hipoglikemične kome (glejte poglavje 4.4).

Bolniki se morajo izogibati alkoholnim pijačam in zdravilom, ki vsebujejo alkohol.

Fenilbutazon (sistemska uporaba):

Hipoglikemični učinek sulfonilsečnin se okrepi (izrivanje sulfonilsečnin iz vezavnih mest na beljakovinah in/ali zmanjšanje njihovega izločanja). Priporočljivo je uporabiti kakšno drugo protivnetno zdravilo, ki ima manj interakcij s tem zdravilom, sicer pa moramo bolnika opozoriti in ga spodbuditi, naj si sam preverja vrednost glukoze v krvi. Če je potrebno, med zdravljenjem s protivnetnim zdravilom kot tudi po prenehanju zdravljenja z njim, odmerek antidiabetika prilagodimo.

Povezane z vsemi antidiabetiki

Danazol:

Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, moramo bolnika opozoriti in ga spodbujati, naj si sam preverja vrednost glukoze v krvi. Če je možno, odmerek antidiabetika prilagodimo tako med zdravljenjem z danazolom kot tudi po prenehanju zdravljenja z njim.

Povezane z metforminom

Alkohol

Zastrupitev z alkoholom je povezana s povečanim tveganjem za laktacidozo, zlasti ob postenju, podhranjenosti ali okvari jeter.

Jodirana kontrastna sredstva

Metformin je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno, glejte poglavji 4.2 in 4.4.

Kombinacije, pri katerih so potrebni previdnostni ukrepi

Nekatera zdravila lahko škodljivo vplivajo na delovanje ledvic, kar lahko poveča tveganje za laktacidozo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze (COX) II, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II in diuretiki, zlasti diuretiki Henlejeve zanke. Ob uvedbi ali uporabi teh zdravil v kombinaciji z metforminom je potrebno skrbno spremljanje delovanja ledvic.

Povezane z vsemi antidiabetiki

Klorpromazin:

Veliki odmerki (100 mg klorpromazina na dan) povečajo vrednosti glukoze v krvi (zmanjšano izločanje insulina).

Previdnostni ukrep: bolnika moramo opozoriti in ga spodbujati, naj si sam preverja vrednosti glukoze v krvi. Če je možno, odmerek antidiabetika prilagodimo tako med zdravljenjem z nevroleptikom kot tudi po prenehanju zdravljenja z njim.

Kortikosteroidi (glukokortikoidi) in tetrakozaktidi (sistemska in lokalna uporaba):

Poveča se vrednost glukoze v krvi, kar včasih spremlja ketoza (zaradi kortikosteroidov se toleranca za ogljikove hidrate zmanjša). Previdnostni ukrep: bolnika moramo opozoriti in ga spodbujati, naj si sam preverja vrednosti glukoze v krvi. Če je možno, odmerek antidiabetika prilagodimo tako med zdravljenjem s kortikosteroidi kot tudi po prenehanju zdravljenja z njimi.

Agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2:

Agonisti adrenergičnih receptorjev beta-2 povzročijo, da se vrednost glukoze v krvi poveča.

Previdnostni ukrep: bolnika moramo opozoriti in ga spodbujati, naj preverja vrednosti glukoze v krvi, možen pa je tudi prehod na zdravljenje z inzulinom.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze /ACE/ (npr. kaptopril, enalapril):

Zaviralci ACE lahko zmanjšajo vrednost glukoze v krvi. Če je potrebno, prilagodimo odmerek zdravila Metformin/glibenklamid Lek med zdravljenjem z zaviralcem ACE in po prenehanju zdravljenja z njim.

Povezane z metforminom

Diuretiki:

Laktacidoza zaradi metformina, ki jo povzroči kakršnakoli funkcionalna ledvična insuficienca, ki je povezana z diuretiki, še posebno diuretiki Henlejeve zanke.

Povezane z glibenklamidom

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta:

Vsi zaviralci adrenergičnih receptorjev beta prikrijejo nekatere simptome hipoglikemije: palpitacije in tahikardijo.

Večina nekardioselektivnih zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta poveča pogostnost pojavljanja in resnost hipoglikemije. Bolnika moramo opozoriti in ga spodbujati, naj si sam preverja vrednosti glukoze v krvi, še zlasti na začetku zdravljenja.

Flukonazol:

Podaljšanje razpolovnega časa sulfonilsečnine z možnim pojavom hipoglikemije.

Bolnika moramo opozoriti in ga spodbujati, naj si sam preverja vrednosti glukoze v krvi. Če je možno, moramo odmerek antidiabetika prilagoditi tako med zdravljenjem s flukonazolom kot tudi po prenehanju zdravljenja z njim.

Bosentan:

Nevarnost zmanjšanja hipoglikemičnega učinka glibenklamida, ker bosentan zmanjšuje koncentracijo glibenklamida v plazmi. Poročali so o povečanem tveganju za dvig vrednosti jetrnih encimov pri bolnikih, ki so glibenklamid prejeli sočasno z bosentanom.

Bolnika moramo opozoriti ter preverjati vrednosti glukoze v krvi in vrednosti jetrnih encimov; po potrebi moramo prilagoditi odmerek antidiabetika.

Adsorbenti žolčnih kislin:

Ob sočasni uporabi se plazemska koncentracija glibenklamida zmanjša, kar lahko vodi v znižan hipoglikemični učinek. Tega učinka niso opazili, če se glibenklamid daje v določenem času pred uporabo drugega zdravila. Priporočljivo je, da se zdravilo, ki vsebuje glibenklamid/metformin vzame vsaj 4 ure pred zdravilom, ki deluje kot adsorbent žolčnih kislin.

Druga medsebojna delovanja: kombinacije, ki jih je treba upoštevati:

Povezane z glibenklamidom

Dezmopresin:

Zmanjšanje antidiuretičnega učinka.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za zdravilo Metformin/glibenklamid Lek ni na razpolago nobenih predkliničnih in kliničnih podatkov o izpostavljenosti med nosečnostjo.

Tveganje, povezano s sladkorno boleznijo

Nenadzorovana sladkorna bolezen (med nosečnostjo ali trajna) poveča pogostost pojavljanja prirojenih nepravilnosti in perinatalno umrljivost. Za zmanjšanje tveganja pojava prirojenih nepravilnosti, moramo sladkorno bolezen v obdobju zanositve v čim večji meri nadzorovati.

Tveganje, povezano z metforminom (glejte poglavje 5.3)

Pri študijah na živalih niso ugotovili nobenih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka ali ploda, porod ali postnatalni razvoj.

Omejeno število podatkov glede uporabe zdravila Metformin/glibenklamid Lek pri nosečnicah ne kažejo na povečanje tveganja prirojenih napak.

Tveganje, povezano z glibenklamidom (glejte poglavje 5.3)

Pri raziskavah na živalih niso ugotovili nobenih dokazov o teratogenih učinkih. Glede na to ni mogoče pričakovati malformacij ploda pri ljudeh, saj so se do zdaj spojine, za katere je znano, da povzročajo malformacije pri ljudeh, v dobro izpeljanih raziskavah na živalih kot teratogene izkazale tudi pri dveh živalskih vrstah.

V klinični praksi trenutno ni na voljo relevantnih podatkov, na podlagi katerih bi lahko ocenili verjetnost za nastanek morebitne malformacije ali škodljivega učinka na plod zaradi glibenklamida, če se ga daje med nosečnostjo.

Zdravljenje

Ustrezen nadzor vrednosti glukoze v krvi omogoča, da nosečnost pri tej skupini bolnic poteka normalno. Zdravila Metformin/glibenklamid Lek se ne sme uporabljati za zdravljenje sladkorne bolezni med nosečnostjo.

Za uspešen nadzor vrednosti glukoze v krvi se nujno uporablja insulin. Priporočljivo je, da se pri bolnicah z zdravljenja s peroralnimi antidiabetiki preide na zdravljenje z insulinom takoj, ko začnejo načrtovati nosečnost, ali če je do nosečnosti prišlo med jemanjem tega zdravila. Pri novorojenčkih je priporočljivo spremljanje vrednosti glukoze v krvi.

Dojenje

Metformin se pri ljudeh izloča v materino mleko. Neželenih učinkov na dojenih novorojenčkih/dojenčkih mamic, ki so prejemale metformin, niso opazili. Ker ni podatkov o tem ali glibenklamid prehaja v mleko in glede na prisotnost tveganja za pojav hipoglikemije pri novorojenčku, je uporaba tega zdravila med dojenjem kontraindicirana.

Plodnost

Metformin ni vplival na plodnost samcev in samic podgan, če so ga dajali v odmerkih 600 mg/kg/dan, kar je približno trikratni največji priporočeni dnevni odmerek pri ljudeh, na osnovi primerjave telesne površine.

Glibenklamid ni vplival na plodnost samcev in samic podgan, če so ga dajali peroralno v odmerkih 100 in 300 mg/kg/dan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnike je treba opozoriti na simptome hipoglikemije in jim svetovati, da so še posebej previdni, kadar vozijo ali upravljajo s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Med uvajanjem zdravljenja so najbolj pogostni neželeni učinki navzea, bruhanje, driska, bolečina v trebuhu in izguba teka, ki v večini primerov prenehajo spontano. Da jih preprečimo, je priporočljivo jemanje metformina v 2 ali 3 dnevni odmerkih in počasno zviševanje odmerka.

Na začetku zdravljenja se lahko zaradi zmanjšanja nivoja glukoze pojavijo prehodne motnje vida.

Pri zdravljenju z zdravilom Metformin/glibenklamid Lek se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki. Pogostost pojavljanja je definirana kot: zelo pogosto ($\geq 1/10$), pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redko ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V okviru vsake skupine z določeno pogostnostjo pojavljanja so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Ti neželeni učinki so po prenehanju zdravljenja reverzibilni.

Redko: levkopenija, trombocitopenija.

Zelo redko: agranulocitoza, hemolitična anemija, aplazija kostnega mozga in pancitopenija.

Presnovne in prehranske motnje:

Hipoglikemija (glejte poglavje 4.4).

Občasni: krize hepatične porfirije in kutane porfirije.

Zelo redki: laktacidoza (glejte poglavje 4.4). Zmanjšana absorpcija vitamina B₁₂ s posledično zmanjšano serumsko vrednostjo med dolgotrajnim zdravljenjem z metforminom. Pri bolnikih z megaloblastno anemijo je priporočljivo upoštevanje takšne etiologije.

Ob zaužitju alkohola pride do podobnih reakcij, kot jih povzroči disulfiram.

Bolezni živčevja:

Pogosto: motnje okusa.

Očesne bolezni:

Na začetku zdravljenja se lahko pojavijo prehodne motnje vida zaradi zmanjšanja vrednosti glukoze.

Bolezni prebavil:

Zelo pogosto: neželeni učinki v prebavilih, kot so navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba apetita.

Ti neželeni učinki se pogosteje pojavljajo med obdobjem uvajanja zdravljenja in v večini primerov sami od sebe izginejo. Da neželene učinke preprečimo, je priporočljivo, da se zdravilo Metformin/glibenklamid Lek jemlje razdeljeno na 2 ali 3 dnevne odmerke. Prenašanje zdravila v prebavilih se lahko izboljša tudi s počasnim povečevanjem odmerka.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Zelo redki: nenormalne vrednosti jetrnih testov ali hepatitis, kar zahteva prekinitve zdravljenja.

Bolezni kože in podkožja:

Redko: kožne reakcije, kot so srbenje, koprivnica, makulopapularni izpuščaji.

Zelo redko: kutani ali visceralni alergijski angitis, multiformni eritem, eksfoliativni dermatitis, fotosenzitivnost, koprivnica, ki se razvije v šok.

Lahko pride do pojava navzkrižne reakcije s sulfonamidi in njihovimi derivati.

Preiskave:

Občasni: normalno do zmerno povečanje koncentracije sečnine in kreatinina v serumu.

Zelo redki: hiponatriemija.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje lahko povzroči hipoglikemijo zaradi prisotnosti sulfonilsečnine (glejte poglavje 4.4).

Zaradi prisotnosti metformina lahko visok prekomerni odmerek ali obstoj sočasnih dejavnikov tveganja povzroči laktacidozo (glejte poglavje 4.4). Laktacidoza je urgentno stanje in zahteva zdravljenje v bolnišnici. Zdravljenje je najbolj učinkovito, če se laktat in metformin odstranita s hemodializo.

Pri bolnikih z jetrno boleznijo se glibenklamid iz plazme lahko odstranjuje počasneje. Ker se glibenklamid v velikem deležu veže na beljakovine, se ga z dializo ne odstrani.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: metformin in sulfonamidi

Oznaka ATC: A10BD02

Metformin je bigvanid z antihyperglikemičnimi učinki, ki zmanjšuje tako bazalno kot postprandialno vrednost glukoze v plazmi. Ne spodbuja izločanja insulina, zato ne povzroča hipoglikemije.

Metformin lahko deluje na 3 načine:

- (1) zmanjšuje nastajanje glukoze v jetrih z zaviranjem glukoneogeneze in glikogenolize
- (2) povečuje občutljivost za insulin v mišicah in tako izboljša periferni privzem in porabo glukoze
- (3) in upočasni absorpcijo glukoze v črevesju.

Z delovanjem na encim glikogen sintazo metformin spodbuja sintezo glikogena znotraj celice. Metformin povečuje sposobnost prenosa vseh vrst membranskih prenašalcev glukoze (GLUT).

Metformin neodvisno od učinka na glikemijo pri ljudeh ugodno vpliva na presnavljanje lipidov. To so pri terapevtskih odmerkih dokazali s nadzorovanimi, srednje dolgimi ali dolgotrajnimi kliničnimi študijami: metformin znižuje vrednosti skupnega holesterola, LDL holesterola in trigliceridov. Do sedaj izvedene klinične študije, kjer so raziskovali kombinirano zdravljenje metformina in glibenklamida, teh ugodnih učinkov na presnavljanje lipidov niso dokazali.

Glibenklamid je zdravilo iz skupine sulfonilsečnin druge generacije s srednje dolgim razpolovnim časom: povzroča akutno zmanjšanje vrednost glukoze v krvi, tako da spodbuja sproščanje insulina iz trebušne slinavke. Ta učinek je odvisen od prisotnosti delujočih celic beta v Langerhansovih otočkih.

Najpomembneje je, da glibenklamid spodbuja izločanje inzulina po zaužitem obroku.

Dajanje glibenklamida bolnikom s sladkorno boleznijo povzroči, da se okrepi postprandialni odziv, ki spodbuja izločanje insulina. Okrepljen postprandialni odziv na insulin in izločanje C-peptidov traja še vsaj 6 mesecev zdravljenja.

Mehanizma delovanja ter mesta delovanja metformina in glibenklamida sta (so) različna(i), a se med seboj dopolnjujeta(jo). Glibenklamid spodbuja trebušno slinavko, da izloča insulin, metformin pa zmanjšuje odpornost celic na insulin, tako da deluje na periferno (skeletalno mišičje) in občutljivost jeter za insulin.

Rezultati nadzorovanih dvojno slepih kliničnih preizkušanj, v katerih so to zdravilo primerjali z referenčnimi zdravili pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2, ki ni bila ustrezno nadzorovana z monoterapijo z metforminom ali glibenklamidom v kombinaciji z dieto in telesno dejavnostjo, so pokazali, da je kombinacija sinergistično delovala na uravnavanje glukoze.

Pediatrični bolniki:

Rezultati 26 tednov trajajoče, aktivno nadzorovane, dvojno slepe klinične študije, ki so jo izvajali pri 167 pediatričnih bolnikih, starih med 9 in 16 let, ki so imeli sladkorno bolezen tipa 2 in pri katerih niso dosegli ustreznega nadzora z dieto in telesno vadbo, z ali brez zdravljenja s peroralnimi antidiabetiki, so pokazali, da fiksna kombinacija 250 mg metforminijevega klorida in 1,25 mg glibenklamida ni bila bolj učinkovita kot metforminijev klorid ali kot glibenklamid pri zmanjševanju vrednosti HbA1c glede na osnovno vrednost. Zato se zdravila Metformin/glibenklamid Lek pri pediatričnih bolnikih ne sme uporabljati.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Povezane s kombinacijo

Biološka uporabnost kombinacije metformina in glibenklamida je podobna tisti, ki so jo opazili, če je bolnik hkrati zaužil eno tableto metformina in eno tableto glibenklamida. Zaužitje hrane ne vpliva na biološko uporabnost metformina v kombinaciji z glibenklamidom. Zaužitje hrane ne vpliva na biološko uporabnost glibenklamida v kombinaciji z metforminom, hitrost absorpcije glibenklamida pa se s hrano poveča.

Povezane z metforminom

Absorpcija:

Po peroralno zaužitem odmerku metformina je bila največja koncentracija (T_{max}) dosežena v 2,5 urah. Absolutna biološka uporabnost 500 mg oziroma 850 mg tablet metforminijevega klorida je pri zdravih preiskovancih približno 50 do 60 %. Po peroralno zaužitem odmerku se 20 – 30 % neabsorbiranega deleža izloči v blatu.

Po peroralnem zaužitju se absorpcija metformina povečuje do nasičenja in je nepopolna. Predpostavljamo, da farmakokinetika absorpcije metformina ni linearna. Če se metformin jemlje v običajnih odmerkih in na priporočen način, njegove koncentracije v plazmi dosežejo stanje

dinamičnega ravnovesja v 24 do 48 urah in so ponavadi manjše od 1 µg/ml. V nadzorovanih kliničnih preizkušanjih največje koncentracije metformina v plazmi (C_{max}) niso presegle 4 µg/ml, tudi ob zaužitju največjih odmerkov.

Porazdelitev:

Vezava na plazemske beljakovine je zanemarljiva. Metformin se porazdeli v eritrocite. Največja koncentracija v krvi je manjša kot največja koncentracija v plazmi, nastopi pa približno ob istem času. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni delež porazdelitve. Srednja vrednost volumna porazdelitve (V_d) je bila med 63 in 276 l.

Biotransformacija:

Metformin se nespremenjen izloča z urinom. Pri ljudeh niso ugotovili nobenih presnovkov.

Izločanje:

Ledvični očistek metformina je > 400 ml/min, kar kaže, da se metformin izloča z glomerulno filtracijo in tubularno sekrecijo. Po peroralno zaužitem odmerku je navidezni razpolovni čas izločanja približno 6,5 ur.

Pri oslavljenem delovanju ledvic se ledvični očistek zmanjšuje sorazmerno s kreatininskim, zato se razpolovni čas izločanja podaljša, kar ima za posledico povečano raven metformina v plazmi.

Povezane z glibenklamidom

Absorpcija:

Glibenklamid se po peroralni uporabi zelo hitro absorbira (> 95 %). Največjo koncentracijo v plazmi doseže v približno 4 urah.

Porazdelitev:

Glibenklamid se v velikem obsegu veže na albumin v plazmi (99 %), kar lahko povzroči medsebojna delovanja z določenimi zdravili.

Biotransformacija:

Glibenklamid se v jetrih v celoti presnovi v dva presnovka. Hepatocelularna odpoved upočasni presnavljanje glibenklamida in znatno upočasni njegovo izločanje.

Izločanje:

Glibenklamid se v obliki presnovkov izloča z žolčem (60 %) in urinom (40 %), izločanje se v celoti zaključi v 45 do 72 urah. Njegov končni razpolovni čas izločanja znaša 4 do 11 ur.

Izločanje presnovkov preko žolča narašča v primerih ledvične insuficience, v odvisnosti od stopnje izraženosti okvare ledvic, do očistka kreatinina 30 ml/min. Dokler je očistek kreatinina večji od 30 ml/min, ledvična insuficienca ne vpliva na izločanje glibenklamida.

Pediatrični bolniki

Med pediatričnimi bolniki in zdravimi odraslimi osebami, primerljivimi po teži in spolu, ni bilo nikakršnih razlik v farmakokinetičnih parametrih glibenklamida in metformina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

S kombiniranim zdravilom niso izvedli nobenih predkliničnih raziskav. Predklinično ovrednotenje komponent metformina in glibenklamida, opravljeno na osnovi običajnih raziskav toksičnosti pri

ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala, ne kaže posebnega tveganja za človeka.

Raziskave na živalih z metforminom in glibenklamidom ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov kar zadeva nosečnost, razvoj zarodka ali ploda, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza (E460)
povidon (E1201)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
magnezijev stearat (E572)

Obloga tablete:

Metformin/glibenklamid Lek 500 mg/2,5 mg filmsko obložene tablete:

hipromeloza (E464)
hidroksipropilceluloza (E463)
makrogol 6000
titanov dioksid (E171)
rjavi železov oksid (E172)
smukec (E553b)

Metformin/glibenklamid Lek 500 mg/5 mg filmsko obložene tablete:

hipromeloza (E464)
hidroksipropilceluloza (E463)
makrogol 6000
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
smukec (E553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

aluminij/aluminij pretisni omot.

Velikosti pakiranja:

Metformin/glibenklamid Lek 500 mg/2,5 mg filmsko obložene tablete: 20, 30, 40, 60, 90, 100, 120, 180 ali 200 filmsko obloženih tablet

Metformin/glibenklamid Lek 500 mg/5 mg filmsko obložene tablete: 20, 30, 36, 60, 90, 100, 120, 180 ali 200 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/01007/001-009 (500 mg/2,5 mg)

H/11/01007/010-018 (500 mg/5 mg)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12.01.2011

Datum zadnjega podaljšanja: 05.02.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6. 5. 2017