

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Glucovance 1000 mg/5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1000 mg metforminijevega klorida, kar ustreza 780 mg metformina in 5 mg glibenklamida.

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat (ena filmsko obložena tableta vsebuje 5,7 mg laktoze).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bela do umazano bela, ovalna in bikonveksna filmsko obložena tableta z oznako »1000« vtisnjeno na eni strani in »5« na drugi strani.

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.

Splošno

Kot pri vseh hipoglikemičnih zdravilih, je treba odmerek določiti individualno glede na metabolični odziv pri posameznem bolniku (glikemija, HbA_{1c}).

Začetek zdravljenja

Zdravljenje je potrebno začeti z odmerkom kombiniranega zdravila, ki ustreza predhodnim individualnim odmerkom metformina in glibenklamida, odmerek postopno povečujemo glede na vrednosti glikemičnih parametrov.

Prilagajanje odmerka

Odmerek prilagajamo na 2 tedna ali na daljše obdobje; zvečamo ga za 1 tableto metforminijevega klorida/glibenklamida 500 mg/2,5 mg glede na nivo glukoze v krvi.

S postopnim povečevanjem odmerka dosežemo boljše prenašanje zdravila v prebavilih in preprečimo hipoglikemijo.

Pri bolnikih, ki so že zdravljeni s kombinacijo metformina in glibenklamida, z dvema tabletoma metforminijevega klorida/glibenklamida 500 mg/2,5 mg, lahko to zamenjamo z eno tableto zdravila Glucovance 1000 mg/5 mg.

Največji priporočeni dnevni odmerek

Največji priporočeni dnevni odmerek je 3 tablete zdravila Glucovance 1000 mg/5 mg na dan.

Kombinacija z inzulinom

O sočasni uporabi tega zdravila z inzulinom ni na voljo nobenih kliničnih podatkov.

Geriatrična populacija

Pri starejših bolnikih je treba odmerek zdravila Glucovance prilagoditi ledvični funkciji (začnite z 1 tableto zdravila Glucovance 500 mg/2,5 mg); potrebna je redna kontrola delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Zdravilo Glucovance ni primerno za uporabo pri otrocih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Režim odmerjanja je odvisen od dnevnega odmerka pri posameznemu bolniku, npr.:

- enkrat na dan (zjutraj pri zajtrku), če je odmerek 1 tableta/dan;
- dvakrat na dan (zjutraj in zvečer), če je odmerek 2 ali 4 tablete/dan;
- trikrat na dan (zjutraj, opoldne in zvečer), če je odmerek 3 tablete/dan.

Tablete je treba zaužiti med obroki. Pogostnost odmerjanja je treba prilagoditi prehrabnim navadam posameznega bolnika. Vsakemu zaužitju zdravila mora slediti obrok, ki naj vsebuje dovolj veliko količino ogljikohidratov, da preprečimo hipoglikemične dogodke.

Pri sočasni uporabi zdravila Glucovance s sekvestrantom žolčnih kislin je priporočljivo, da se zdravilo Glucovance uporabi vsaj 4 ure pred uporabo sekvestranta žolčnih kislin, da zmanjšamo tveganje za znižano absorpcijo (glej poglavje 4.5).

4.3. Kontraindikacije

- Preobčutljivost za metformin, glibenklamid ali druga zdravila iz skupine sulfonilsečnin ter sulfonamidov ali za katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;

- sladkorna bolezen tipa 1 (sladkorna bolezen, ki je odvisna od inzulina), ketoacidoza in stanje pred diabetično komo;
- ledvična odpoved ali ledvična disfunkcija (očistek kreatinina < 1 mL/s oz. < 60 mL/min);
- akutno obolenje, kjer obstaja možnost poslabšanja delovanja ledvic, npr. dehidracija, huda okužba, šok;
- akutna ali kronična bolezen, ki lahko povzroči tkivno hipoksijo, kot so srčna ali respiratorna odpoved, nedaven srčni infarkt, šok;
- jetrna insuficienca, akutna zastrupitev z alkoholom, alkoholizem;
- porfirija;
- dojenje (glejte poglavje 4.6);
- kombinacija z mikonazolom (glejte poglavje 4.5).

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Laktacidoza

Laktacidoza je zelo redek, vendar nevaren metabolen zaplet (visoka stopnja smrtnosti, če se zdravljenje ne prične takoj), ki lahko nastane zaradi kopičenja metformina. O laktacidozi so poročali predvsem pri sladkornih bolnikih s hudo odpovedjo ledvic, ki so jemali metformin. Incidenco laktacidoze je možno in potrebno zmanjšati s pravilno oceno ostalih dejavnikov tveganja, kot so slabo urejena sladkorna bolezen, ketoza, daljši post, alkoholizem, jetrna insuficienca in katerakoli stanja povezana s hipoksijo.

Diagnoza

Tveganje za laktacidozo je potrebno upoštevati v primeru, da se pri bolniku pojavijo nespecifični simptomi, na primer mišični krči s prebavnimi motnjami, kot so bolečine v trebuhu in huda astenija.

Temu lahko sledijo acidotična dispneja, abdominalne bolečine in znižana telesna temperatura in koma. Laboratorijski izvidi so: znižan pH krvi, vrednosti laktata v plazmi nad 5 mmol/L, zvečana anionska vrzel in zvišano razmerje med laktatom in piruvatom. Če sumimo na metabolno acidozo, moramo zdravljenje s tem zdravilom prekiniti, bolnika pa nemudoma prepeljati v bolnišnico (glejte poglavje 4.9).

Hipoglikemija

Zdravilo Glucovance vsebuje sulfonilsečnino, zato je bolnik izpostavljen tveganju za nastanek hipoglikemičnih dogodkov. Po začetku zdravljenja lahko nastanek hipoglikemije preprečimo s postopnim povečevanjem odmerka. Zdravljenje z njim predpišemo le, če se bolnik drži običajnega urnika prehranjevanja (vključno z zajtrkom). Pomembno je, da bolnik ogljikohidrate uživa redno, saj se tveganje za hipoglikemijo zveča z zakasnelim obrokom, nezadostnim ali neuravnoteženim vnosom ogljikohidratov. Večja verjetnost je, da se hipoglikemija pojavi pri nizkoenergijski dieti, po intenzivni ali daljši vadbi, pri uživanju alkohola ali pri sočasnem jemanju hipoglikemičnih zdravil.

Diagnoza

Simptomi hipoglikemije so: glavobol, lakota, navzea, bruhanje, izjemna utrujenost, motnje spanja, vznemirjenost, agresivnost, zmanjšana koncentracija in reakcije, depresija, zmedenost, motnje govora, motnje vida, drgetanje, paraliza in parestezija, vrtoglavica, delirij, krči, zaspanost, nezavest, plitvo dihanje in bradikardija. Zaradi hipoglikemije se sproži protiregulacijski odziv, ki lahko povzroči potenje, strah, tahikardijo, hipertenzijo, palpitanje, angino in aritmije. Navedeni simptomi so lahko odsotni, če se hipoglikemija razvije počasi, v

primeru avtonomne nevropatije ali če bolniki jemljejo antagoniste adrenergičnih receptorjev beta, klonidin, rezerpin, gvanetidin ali simpatomimetike.

Obvladovanje hipoglikemije

Zmerne simptome hipoglikemije brez izgube zavesti ali nevroloških simptomov ublažimo s takojšnjim vnosom sladkorja. Odmerek zdravila je treba prilagoditi in/ali spremeniti prehranjevalne vzorce. Prav tako so možne hude hipoglikemične reakcije s komo, krči ali drugimi nevrološkimi znaki, ki zahtevajo takojšnje zdravljenje z intravenskim vnosom glukoze, takoj ko vzrok diagnosticiramo ali sumimo nanj in še preden bolnika nemudoma prepeljemo v bolnišnico.

Tveganje za nastanek hipoglikemičnih dogodkov zmanjšamo s skrbno izbiro bolnikov in odmerkov, kot tudi z ustreznimi navodili bolniku. Če se pri bolniku pojavijo ponavljajoče se hipoglikemije, ki so hude ali so povezane z nezavedanjem situacije, je potrebno razmisliti o drugih možnostih antidiabetičnega zdravljenja, ki ne vključujejo zdravila Glucovance.

Dejavniki, ki pripomorejo k hipoglikemiji

- sočasno jemanje alkohola, predvsem kadar je to povezano s postom,
- nepripravljenost ali (predvsem pri starejših bolnikih) nezmožnost bolnika, da sodeluje,
- podhranjenost, neredni obroki, izpuščeni obroki, post ali spremembe v prehrani,
- slabo razmerje med telesno aktivnostjo in vnosom ogljikohidratov,
- odpoved ledvic,
- huda jetrna odpoved,
- prevelik odmerek zdravila Glucovance,
- določene endokrinološke motnje: insuficienca ščitnice, insuficienca hipofize in nadledvične žleze,
- sočasno jemanje nekaterih drugih zdravil (glejte poglavje 4.5).

Ledvična in jetrna odpoved

Farmakokinetika in/ali farmakodinamika zdravila Glucovance je lahko pri bolnikih z jetrno odpovedjo ali hudo odpovedjo ledvic spremenjena. Če se pri takih bolnikih pojavi hipoglikemija, lahko traja dalj časa, zato je treba začeti z ustreznim zdravljenjem.

Napotki bolniku

Bolniku in njegovi družini moramo razložiti tveganje za nastanek hipoglikemije, njene simptome in zdravljenje kot tudi okoliščine, ki lahko vodijo v njen nastanek. Podobno je treba razmisliti o tveganju za nastanek laktacidoze pri nespecifičnih znakih, 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 še posebej treba poučiti o pomembnosti upoštevanja diete, izvajanja programa redne telesne dejavnosti in rednega nadzora nivoja sladkorja v krvi.

Neravnovesje sladkorja v krvi

Pri kirurškem posegu ali drugem vzroku za poslabšanje sladkorne bolezni, moramo namesto omenjenega zdravljenja kot možnost predvideti začasno zdravljenje z inzulinom.

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

Delovanje ledvic

Metformin se izloča preko ledvic, zato je treba očistek kreatinina (ta je lahko ocenjen iz serumske koncentracije kreatinina z uporabo Cockcroft-Gaultove formule) izmeriti pred začetkom zdravljenja, in nato redno po uvedbi zdravljenja:

- vsaj enkrat na leto pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic,
- vsaj dva do štirikrat na leto pri bolnikih, pri katerih je očistek kreatinina na spodnji meji normalnih vrednosti in pri starejših bolnikih.

Zmanjšano delovanje ledvic je pri starejših bolnikih pogosto in asimptomatsko. Posebna previdnost je potrebna, kadar lahko pride do poslabšanja delovanja ledvic, npr. na začetku zdravljenja z antihipertenzivi ali diuretiki ter ob uvedbi zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID).

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev pri radioloških preiskavah lahko vodi v odpoved ledvic. To lahko povzroči kopičenje metformina in lahko vodi do laktacidoze. Glede na ledvično funkcijo je potrebno jemanje zdravila Glucovance prekiniti 48 ur pred preiskavo ali ob začetku preiskave in z njim nadaljevati ne prej kot 48 ur po preiskavah, in samo takrat, ko smo delovanje ledvic ponovno ocenili in ugotovili, da je normalno (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba glibenklamida z drugimi zdravili

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

Kirurški poseg

Zdravilo Glucovance vsebuje metforminijev klorid, zato moramo zdravljenje z zdravilom Glucovance prekiniti 48 ur pred načrtovanim večjim kirurškim posegom pod splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo, z njim pa ne smemo nadaljevati prej kot v 48 urah po posegu ali po ponovnem začetku peroralnega hranjenja in samo takrat, ko ponovno ocenimo ledvično delovanje in ugotovimo, da je to normalno.

Drugi previdnostni ukrepi

Vsi bolniki morajo nadaljevati z dieto z enakomernim vnosom ogljikohidratov tekom dneva. Bolniki s prekomerno telesno maso morajo nadaljevati z nizkokalorično dieto.

Med zdravljenjem z zdravilom Glucovance je potrebna redna telesna vadba.

Običajne laboratorijske preiskave (glikemija, HbA_{1c}), s katerimi spremljamo sladkorno bolezen, je treba redno izvajati. Zdravljenje bolnikov s pomanjkanjem encima glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (G6PD) s sulfonilsečninami lahko privede do hemolitične anemije. Ker glibenklamid sodi v kemijsko skupino sulfonilsečnin, moramo zdravilo Glucovance pri bolnikih s pomanjkanjem encima G6PD uporabljati previdno in razmisliti o uvedbi zdravila, ki ne sodi v razred sulfonilsečnin.

Zdravilo Glucovance vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili ter druge oblike interakcij

Kontraindicirane kombinacije

Povezane z glibenklamidom

Mikonazol (sistemska uporaba, oralni gel)

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

Odsvetovane kombinacije

Povezane s sulfonilsečninami

Alkohol

Učinek zdravila Antabus (alkoholna intoleranca) velja predvsem za klorpropamid, glibenklamid, glipizid, tolbutamid.

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

Bolnik se mora izogibati alkoholnim pijačam in zdravilom, ki vsebujejo alkohol.

Fenilbutazon (sistemska uporaba)

Hipoglikemični učinek sulfonilsečnin se zveča (izrivanje sulfonilsečnin iz vezavnih mest na beljakovinah in/ali zmanjšanje njihovega izločanja). Priporočljivo je, da uporabimo drugo protivnetno zdravilo, ki ima s tem zdravilom manj interakcij, sicer pa opozorimo bolnika in ga spodbujamo, naj sam nadzira nivo sladkorja v krvi. Če je potrebno, prilagodimo odmerek med zdravljenjem s protivnetnim zdravilom kot tudi po njem.

Povezane z vsemi antidiabetiki

Danazol

Če se bolnik sočasemu jemanju ne more izogniti, opozorimo bolnika in ga spodbujamo, naj sam nadzira nivo glukoze v krvi. Če je možno, odmerek antidiabetika prilagodimo tako med zdravljenjem z danazolom kot tudi po njem.

Povezane z metforminom

Alkohol

Akutna zastrupitev z alkoholom je povezana s povečanim tveganjem za laktacidozo, še posebej pri postu (glejte poglavje 4.4) ali podhranjenosti in hepatocelularni odpovedi.

Bolnik naj se izogiba alkoholnim pijačam in zdravilom, ki vsebujejo alkohol.

Kombinacije, ki zahtevajo posebno previdnost

Povezane z vsemi antidiabetiki

Klorpromazin

Veliki odmerki (100 mg klorpromazina na dan) zvišajo nivo sladkorja v krvi (zmanjšano izločanje inzulina).

Previdnostni ukrepi: opozorimo bolnika in ga spodbujamo, naj sam nadzira nivo glukoze v krvi. Če je možno, odmerek antidiabetika prilagodimo tako med zdravljenjem z nevroleptiki kot tudi po njem.

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

Zviša se nivo sladkorja v krvi, ki ga včasih spremlja ketoza (zaradi kortikosteroidov se toleranca za ogljikohidrate zmanjša).

Previdnostni ukrepi: opozorimo bolnika in ga spodbujamo, naj sam nadzira nivo glukoze v krvi. Če je možno, odmerek antidiabetika prilagodimo tako med zdravljenjem s kortikosteroidi kot tudi po njem.

Agonisti adrenergičnih receptorjev beta 2

Agonisti adrenergičnih receptorjev beta 2 povzročijo, da se nivo sladkorja v krvi zviša.

Previdnostni ukrepi: opozorimo bolnika, spodbujamo ga, naj nadzira nivo glukoze v krvi in po potrebi preidemo na zdravljenje z insulinom.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze (npr. kaptopril, enalapril)

Zaviralci angiotenzinske konvertaze lahko znižajo nivo glukoze v krvi. Če je potrebno, prilagodite odmerek zdravila Glucovance med terapijo z zaviralci ACE in po prenehanju jemanja.

Povezane z metforminom

Diuretiki

Laktacidoza zaradi metformina je posledica funkcionalne ledvične insuficience, ki jo povzročijo diuretiki, še posebno diuretiki Henlejeve pentlje.

Jodirana kontrastna sredstva

Intravaskularna uporaba jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči odpoved ledvic. To lahko povzroči kopičenje metformina in lahko vodi do laktacidoze. Glede na ledvično funkcijo moramo prenehati z dajanjem zdravila Glucovance 48 ur pred začetkom ali ob začetku preiskave in z njim nadaljevati ne prej kot 48 ur po preiskavah, in samo takrat, ko smo delovanje ledvic ponovno ocenili in ugotovili, da je normalno.

Povezane z glibenklamidom

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta

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

Večina nekardioselektivnih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta zveča incidenco in resnost hipoglikemije.

Opozorimo bolnika in ga spodbujamo, naj sam nadzira nivo glukoze v krvi, še posebej na začetku zdravljenja.

Flukonazol

Razpolovna doba sulfonilsečnine se podaljša. Lahko se pojavijo simptomi hipoglikemije.

Opozorimo bolnika in ga spodbujamo, naj sam nadzira nivo glukoze v krvi. Če je možno, odmerek antidiabetika prilagodimo tako med zdravljenjem s flukonazolom kot tudi po njem.

Bosentan

Bosentan zmanjša plazemsko koncentracijo glibenklamida, zato obstaja tveganje za zmanjšano hipoglikemično delovanje glibenklamida. Poročali so o povečanem tveganju za zvišanje jetrnih encimov pri bolnikih, ki so prejeli glibenklamid sočasno z bosentanom.

Opozorite bolnika in začnite z nadziranjem nivoja glukoze v krvi in jetrnih encimov in, če je potrebno, prilagodite odmerke antidiabetika.

Sekvestrant 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 Glucovance uporabi vsaj 4 ure pred sekvestrantom žolčnih kislin.

Druge interakcije: kombinacije, ki jih je treba upoštevati

Povezane z glibenklamidom

Dezmopresin

Zmanjša se antidiuretični učinek.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za zdravilo Glucovance ni predkliničnih in kliničnih podatkov o izpostavljanju med nosečnostjo.

Tveganje, povezano s sladkorno boleznijo

Nezdravljena sladkorna bolezen (gestacijska ali kronična) zveča pogostost kongenitalnih abnormalnosti in perinatalno umrljivost.

Da bi zmanjšali tveganje za kongenitalne abnormalnosti, mora biti sladkorna bolezen v obdobju spočetja čim bolj nadzorovana.

Tveganje, povezano z metforminom (glejte poglavje 5.3)

Raziskave na živalih niso pokazale škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Omejena količina podatkov o uporabi metformina pri nosečnicah ne kaže na povečano tveganje prirojenih nepravilnosti.

Tveganje, povezano z glibenklamidom (glejte poglavje 5.3)

Raziskave na živalih niso pokazale teratogenih učinkov. Glede na to ne pričakujemo malformacij človeškega zarodka. Do danes znane substance, ki povzročajo malformacije pri ljudeh, so se namreč pokazale kot teratogene tudi pri dveh živalskih vrstah, kar so dokazali z dobro vodenimi študijami na živalih.

V klinični praksi trenutno ni na voljo relevantnih podatkov, na podlagi katerih bi lahko ocenili verjetnost za nastanek morebitne malformacije ali fetotoksičnosti, ki se pojavijo, če dajemo glibenklamid med nosečnostjo.

Zdravljenje

Ustrezen nadzor nivoja glukoze v krvi omogoča, da nosečnost pri teh bolnicah poteka normalno. Zdravilo Glucovance se ne sme uporabljati za zdravljenje diabetesa med nosečnostjo.

Da lahko uspešno nadzorujemo nivo glukoze v krvi, moramo nujno uporabiti inzulin. Bolnicam priporočamo, da zdravljenje s peroralnimi antidiabetiki nadomestijo z inzulinom takoj, ko začnejo načrtovati nosečnost ali če med jemanjem peroralnih antidiabetikov ugotovijo, da so zanosile. Pri novorojenčkih priporočamo spremljanje nivoja glukoze v krvi.

Dojenje

Metformin se izloča v materino mleko. Pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih mater, ki so bile zdravljene samo z metforminom, niso opazili neželenih učinkov. Vendar pa ob upoštevanju tveganja za neonatalno hipoglikemijo in ker pri ljudeh ni podatkov o tem, ali glibenklamid prehaja v materino mleko, je to zdravilo med dojenjem kontraindicirano.

Plodnost

Plodnost samcev in samic podgan je bila nespremenjena pri aplikaciji metformina v visokih odmerkih, kot je 600 mg/kg/dan, kar je približno trikratni maksimalni priporočeni dnevni odmerek za ljudi, na podlagi primerjave telesne površine.

Plodnost samcev in samic podgan je bila nespremenjena pri peroralni aplikaciji glibenklamida v odmerku 100 in 300 mg/kg/dan.

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ker zdravilo Glucovance vsebuje sulfonilsečnino, so bolniki izpostavljeni tveganju za nastanek hipoglikemičnih dogodkov. To lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolnike moramo opozoriti na simptome hipoglikemije in jim svetovati, da so še posebej previdni, ko vozijo ali upravljajo stroje.

4.8 Neželeni učinki

Med začetkom zdravljenja so najpogostejši neželeni učinki slabost, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in izguba teka, ki v večini primerov spontano izzvenijo. Za njihovo preprečevanje je priporočljivo jemati zdravilo Glucovance v 2 ali 3 dnevni odmerkih in počasi povečevati odmerke.

Začasne motnje vida se lahko pojavijo na začetku zdravljenja zaradi znižanja glikemične vrednosti.

Sledeči neželeni učinki se lahko pojavijo pri zdravljenju z zdravilom Glucovance. Pogostost pojavljanja je definirana kot: zelo pogosti $\geq 1/10$; pogosti $\geq 1/100$, $< 1/10$; občasni $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; redki $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; zelo redki $< 1/10.000$.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Neželeni učinki so reverzibilni, ko prenehamo z zdravljenjem.

Redki

- Levkopenija, trombocitopenija.

Zelo redki

- 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 bolniku z megaloblastno anemijo je priporočljivo upoštevanje takšne etiologije.
- Ob zaužitju alkohola pride do podobnih reakcij kot jih povzroči disulfiram.

Bolezni živčevja

Pogosti

- Motnje okusa.

Očesne bolezni

- Na začetku zdravljenja se lahko pojavijo prehodne motnje vida zaradi znižanja glikemičnih vrednosti.

Bolezni prebavil

Zelo pogosti

- Neželeni učinki v prebavilih kot so navzea, bruhanje, diareja, bolečine v trebuhu in izguba apetita. Ti neželeni učinki se najpogosteje pojavijo na začetku terapije in večinoma spontano izzvenijo. Da preprečimo te neželene učinke, je priporočljivo, da se zdravilo Glucovance jemlje razdeljeno na 2 ali 3 dnevne odmerke. Prenašanje zdravila v prebavilih izboljšamo tudi s počasnim povečevanjem odmerka.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki

- Nenormalne vrednosti jetrnih testov ali hepatitis, kar zahteva prekinitev zdravljenja.

Bolezni kože in podkožja

Lahko se pojavi navzkrižna reaktivnost do sulfonamida/-ov in njihovih derivatov.

Redki

- Kožne reakcije, kot so srbenje, koprivnica, makulopapularni izpuščaji.

Zelo redki

- Kutani ali visceralni alergijski angitis, multiformni eritem, ekfoliativni dermatitis, fotosenzitivnost, koprivnica, ki se razvije v šok.

Preiskave

Občasni

- Normalno do zmerno povečanje serumske koncentracije sečnine in kreatinina.

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 velik 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 laktat in metformin odstranimo s hemodializo.

Očistek glibenklamida v plazmi se lahko pri bolnikih z jetrno boleznijo zveča. Ker se glibenklamid večinoma veže na beljakovine, se ne izloča z dializo.

5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Kombinacije peroralnih antidiabetikov; Metformin in sulfonamidi
Oznaka ATC: A10BD02

Mehanizem delovanja

Metformin je bigvanid z antihiperglikemičnimi učinki, ki znižuje tako bazalni kot postprandialni nivo glukoze v plazmi. Ne spodbuja izločanja inzulina, zato ne povzroča hipoglikemije.

Metformin lahko deluje na 3 načine:

- zmanjša nastajanje glukoze v jetrih z zaviranjem glukoneogeneze in glikogenolize,
- poveča občutljivost na inzulini v mišicah in tako izboljša periferni privzem in porabo glukoze,
- upočasnijo absorpcijo glukoze v črevesju.

Z delovanjem na encim glikogensintazo metformin stimulira znotrajcelično sintezo glikogena. Povečuje sposobnost prenosa vseh tipov membranskih prenašalcev glukoze (GLUT).

Glibenklamid je zdravilo iz skupine sulfonilsečnin druge generacije s srednjo razpolovno dobo; povzroča akutno znižanje nivoja glukoze v krvi, s tem da spodbuja sproščanje insulina iz pankreasa. Ta učinek je odvisen od prisotnosti delujočih celic beta v Langerhansovih otočkah.

Mehanizma delovanja ter mesta delovanja metformina in glibenklamida so različni, a se med seboj dopolnjujejo.

Farmakodinamični učinki

Metformin v terapevtskih odmerkih pri ljudeh ugodno vpliva na presnovo lipidov neodvisno od učinka na glikemijo, kar so dokazali s kontroliranimi, srednje dolgimi in dolgotrajnimi kliničnimi študijami: metformin znižuje ravni skupnega holesterola, LDL holesterola in trigliceridov. V do sedaj izvedenih kliničnih preskušanjih, kjer so preskušali kombinacijsko terapijo z metforminom in glibenklamidom, teh ugodnih učinkov na presnovo lipidov niso dokazali.

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

Zaužitje glibenklamida pri diabetikih povzroči, da se odziv po zaužitju hrane, ki ga spodbuja inzulin, zveča. Zvečan odziv po zaužitju hrane pri inzulinu in izločanje C-peptidov traja še vsaj 6 mesecev zdravljenja.

Klinična učinkovitost in varnost

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

Pediatrična populacija

Rezultati 26-tedenske, aktivno kontrolirane, dvojno slepe klinične študije, ki so jo izvajali na 167 pediatričnih bolnikih, starih med 9 in 16 let, ki so imeli diabetes tipa 2 in pri katerih niso dosegli ustreznega odgovora z dieto in telesno vadbo, z ali brez antidiabetičnega zdravljenja, so pokazali, da fiksna kombinacija 250 mg metforminijevega klorida in 1,25 mg glibenklamida ni bila bolj učinkovita kot metforminijev klorid ali kot glibenklamid v zmanjševanju vrednosti HbA_{1c} od osnovne vrednosti. Zato se zdravilo Glucovance ne sme uporabljati pri pediatričnih bolnikih.

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, se pa hitrost absorpcije glibenklamida s hrano povečuje.

Povezane z metforminom

Absorpcija

Po peroralno zaužitem odmerku metforminijevega klorida je bila največja plazemska koncentracija (C_{max}) dosežena v približno 2,5 urah (t_{max}). Absolutna biološka uporabnost tablete s 500 mg ali 850 mg metforminijevega klorida je pri zdravih preiskovancih približno 50 - 60 %. Po peroralno zaužitem odmerku se 20 – 30 % neabsorbiranega deleža izloči v fecesu.

Po peroralnem zaužitju se absorpcija metformina povečuje do nasičenja in je nepopolna. Predpostavljamo, da farmakokinetika absorpcije metformina ni linearna. Če metformin uživamo v priporočenih odmerkih in na priporočen način, njegove koncentracije v plazmi dosežejo stanje ravnotežja v 24 do 48 urah in so ponavadi manjše od 1 µg/mL. V kontroliranih kliničnih preskušanjih, maksimalna koncentracija metformina v plazmi (C_{max}) ni presegla 5 µg/mL, četudi so preiskovanci zaužili maksimalne odmerke.

Porazdelitev

Vezava na plazemske beljakovine je zanemarljiva. Metformin se porazdeli v eritrocite. Največja koncentracija v krvi je manjša kot največja v plazmi, nastopi pa približno ob istem času. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni del distribucije. Srednja vrednost porazdelitvenega volumna (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 > 6,67 mL/s oz. > 400 mL/min in kaže, da se metformin izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Po peroralno zaužitem odmerku je razpolovna doba izločanja približno 6,5 ur.

Pri oslABLjenem delovanju ledvic se ledvični očistek zmanjšuje sorazmerno s kreatininskim, zato se razpolovna doba izločanja podaljša, kar povzroči, da se ravni metformina v plazmi zvišajo.

Povezane z glibenklamidom

Absorpcija

Glibenklamid se po peroralni uporabi takoj absorbira (> 95 %). Največje koncentracije v plazmi doseže približno v 4 urah.

Porazdelitev

Glibenklamid se večinoma veže na albumin v plazmi (99 %), kar lahko povzroči interakcije z določenimi zdravili.

Biotransformacija

Glibenklamid se v jetih v celoti presnovi v 2 presnovka. Hepatocelularna odpoved upočasni presnovo glibenklamida in znatno upočasni njegovo izločanje.

Izločanje

Glibenklamid se v obliki presnovkov izloča z žolčem (60 %) in urinom (40 %). Popolnoma se izloči v 45 do 72 urah. Končna razpolovna doba izločanja glibenklamida je 4 do 11 ur.

Glede na resnost okvare ledvic izločanje presnovkov z žolčem pri ledvični insuficienci narašča do očistka kreatinina 0,5 mL/s oz. 30 mL/min. Dokler je očistek kreatinina nad 0,5 mL/s oz. 30 mL/min, ledvična insuficienca ne vpliva na izločanje glibenklamida.

Pediatrična populacija

Če primerjamo pediatrične bolnike in zdrave odrasle po teži in spolu, ni razlik v farmakokinetičnih parametrih glibenklamida in metformina.

5.3. Predklinični podatki o varnosti

Ni predkliničnih študij za kombinirano zdravilo.

Predklinični podatki za učinkovini metformin in glibenklamid na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije na živalih z metforminom in glibenklamidom niso pokazale neposrednih in posrednih škodljivih vplivov na 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)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
povidon K 30
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga

Bel Opadry II OY-L-28900 (laktoza monohidrat, hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), makrogol 4000)

6.2. Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3. Rok uporabnosti

3 leta.

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 60 filmsko obloženimi tabletami v pretisnih omotih (PVC/Aluminij) (4 pretisni omoti po 15 tablet).

6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Merck d.o.o.
Ameriška ulica 8
1000 Ljubljana

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

H/03/00705/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 01.02.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26.09.2014