

1.3.1	Metformin hydrochloride + Glibenclamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Formagliben 500 mg/2,5 mg filmsko obložene tablete

Formagliben 500 mg/5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

500 mg/2,5 mg

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

500 mg/5 mg

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

Pomožna snov:

500 mg/2,5 mg

Ena tableta vsebuje 5,13 mg laktoze (glejte poglavje 4.4).

500 mg/5 mg

Ena tableta vsebuje 5,13 mg laktoze (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Filmsko obložene tablete 500 mg/2,5 mg so blede oranžno roza barve, izbočene in imajo obliko kapsule.

Filmsko obložene tablete 500 mg/5 mg so rjavkasto rumene barve, izbočene in imajo obliko kapsule.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

peroralna uporaba

Uporablja se samo pri odraslih.

Splošna priporočila

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

1.3.1	Metformin hydrochloride + Glibenclamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Začetno zdravljenje

Zdravljenje je treba začeti z odmerkom, ki je enak predhodnemu odmerku metformina in/ali glibenklamida. Če glikemični nadzor ni zadosten, lahko odmerek postopoma povečujemo.

Prilagajanje odmerka

Če krvni sladkor ni ustrezno nadzorovan, lahko odmerek postopoma povečujemo, in sicer vsakič za eno tableto zdravila Formagliben 500 mg/2,5 mg. Med posameznim povečanjem morata miniti vsaj dva tedna.

Postopno povečevanje odmerkov lahko izboljša gastrointestinalno toleranco in zmanjša tveganje za nastanek hipoglikemije.

Največji priporočeni dnevni odmerek

Največji priporočeni dnevni odmerek je 6 tablet zdravila Formagliben 500 mg/2,5 mg ali 3 tablete zdravila Formagliben 500 mg/5 mg. V izjemnih primerih lahko predpišemo 4 tablete zdravila Formagliben 500 mg/5 mg na dan.

Režim odmerjanja

Režim odmerjanja je odvisen od dnevnega odmerka, npr.:

- enkrat na dan (zjutraj pri zajtrku), če je odmerek 1 tableta na dan;
- dvakrat na dan (zjutraj in zvečer), če je odmerek 2 ali 4 tablete na dan;
- trikrat na dan (zjutraj, opoldne in zvečer), če je odmerek 3, 5 ali 6 tablet zdravila Formagliben 500 mg/2,5 mg na dan ali 3 tablete zdravila Formagliben 500 mg/5 mg na dan.

Tablete je treba vzeti s hrano. Režim odmerjanja je treba prilagoditi prehranskim navadam posameznega bolnika. Po vsakemu odmerku zdravila je treba pojesti obrok, ki mora vsebovati dovolj veliko količino ogljikovih hidratov, da preprečimo hipoglikemične dogodke.

Kombinirano zdravljenje z insulinom

O sočasnem jemanju zdravila Formagliben (500 mg/2,5 mg in 500 mg/5 mg tablete) in insulina ni na voljo nobenih kliničnih podatkov.

Starejši bolniki

Odmerek zdravila Formagliben je treba prilagoditi glede na parametre ledvične funkcije. Priporočamo, da se zdravljenje začne z 1 tableto zdravila Formagliben 500 mg/2,5 mg na dan. Potreben je reden nadzor delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

Otroci

Uporabe zdravila Formagliben pri otrocih ne priporočamo (glejte poglavje 5.1).

4.3 Kontraindikacije

Uporaba zdravila Formagliben je kontraindicirana pri:

- preobčutljivosti za metformin, glibenklamid ali druge derivate sulfonilsečnine ali druge sulfonamide ali za katerokoli pomožno snov;
- sladkorni boleznii tipa 1 (od insulina odvisni sladkorni boleznii), ketoacidozi ali stanju pred diabetično komo;
- ledvični odpovedi ali okvari delovanja ledvic (kreatininski očistek < 60 ml/min);
- akutnih stanjih, pri katerih obstaja možnost spremembe delovanja ledvic, kot so dehidracija, huda okužba, šok ali intravensko dajanje jodiranih kontrastnih sredstev (glejte poglavji 4.4 in 4.5);
- akutni ali kronični boleznii, ki lahko povzročii tkivno hipoksijo, kot so srčna ali respiratorna odpoved, nedavni srčni infarkt ali šok;

1.3.1	Metformin hydrochloride + Glibenclamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- jetrni insufienci, akutni zastrupitvi z alkoholom ali alkoholizmu;
- porfiriji;
- dojenju (glejte poglavje 4.6);
- sočasnem zdravljenju z mikonazolom (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Laktacidoza

Laktacidoza je redek, vendar nevaren metabolni zaplet (z visoko stopnjo smrtnosti, če ga ne začnemo hitro zdraviti) zdravila Formagliben, ki se lahko pojavi zaradi kopičenja metformina. Primeri laktacidoze, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z metforminom, so se pojavili predvsem pri sladkornih bolnikih z močno okvarjenim delovanjem ledvic. Incidenco laktacidoze je možno in tudi potrebno zmanjšati, tako da z ocenimo tudi druge povezane dejavnike tveganja, kot so slabo urejena sladkorna bolezen, ketoza, daljši post, alkoholizem, jetrna insuficienca in katerakoli stanja, povezana s hipoksijo.

Diagnoza

Možnost laktacidoze moramo upoštevati v primeru pojava nespecifičnih znakov, kot so mišični krči s prebavnimi motnjami, bolečine v trebuhu in huda astenija.

Za laktacidozo so značilne acidotična dispneja, abdominalne bolečine in hipotermija, ki jim sledi koma. Diagnostični laboratorijski izvidi so: znižan pH krvi, koncentracija laktata v plazmi več kot 5 mmol/l, povečana anionska vrzel in povečano razmerje med laktatom in piruvatom. Ob sumu, da gre za metabolno acidozo, je treba zdravljenje s tem zdravilom prekiniti in bolnika nemudoma hospitalizirati (glejte poglavje 4.9).

Hipoglikemija

Zdravilo Formagliben vsebuje sulfonilsečnino, zato so bolniki izpostavljeni tveganju za nastanek hipoglikemičnih dogodkov. Po začetku zdravljenja lahko pojav zgodnje hipoglikemije preprečimo s postopnim prilagajanjem odmerka. Zdravljenje s tem zdravilom predpišemo le, če se bolnik drži rednega urnika prehranjevanja (vključno z zajtrkom). Pomembno je, da bolnik ogljikove hidrate uživa redno, saj se tveganje za hipoglikemijo poveča s poznim obrokom in nezadostnim ali neuravnoveženim vnosom ogljikovih hidratov. Večja verjetnost, da se pojavi hipoglikemija, je pri nizkoenergijski dieti, po intenzivni ali daljši vadbi, po pitju alkohola ali med jemanjem kombinacije hipoglikemičnih zdravil.

Diagnoza

Simptomi hipoglikemije so: glavobol, lakota, navzea, bruhanje, izjemna utrujenost, nespečnost, vznemirjenost, agresivnost, zmanjšana sposobnost koncentracije in odzivanja, depresija, zmedenost, motnje govora, motnje vida, tremor, paraliza in parestezija, omotica, delirij, krči, zaspanost, nezavest, plitvo dihanje in bradikardija. Zaradi odziva telesa na hipoglikemijo se lahko pojavijo potenje, tesnoba, tahikardija, hipertenzija, palpitacije, angina pectoris in aritmija. Simptomi aritmije se morda sploh ne pojavijo, če se hipoglikemija razvije počasi, v primeru avtonomne nevropatije ali če bolnik jemlje zaviralce beta, klonidin, rezerpin, gvanetidin ali druge simpatikomimetike.

Zdravljenje hipoglikemije

Zmerne simptome hipoglikemije brez izgube zavesti ali nevroloških simptomov lahko ublažimo s takojšnjim vnosom sladkorja. Zagotoviti je treba, da se odmerek zdravila prilagodi in/ali da se spremeni vzorec prehranjevanja. Prav tako se lahko pojavijo tudi hude hipoglikemične reakcije s komo, krči ali drugimi nevrološkimi znaki, ki zahtevajo takojšnje zdravljenje z intravenskim vnosom glukoze, takoj ko vzrok diagnosticiramo ali sumimo, za kaj gre, in po možnosti še preden bolnika hitro prepeljemo v bolnišnico.

Za zmanjšanje tveganja za nastanek hipoglikemičnih dogodkov je pomembna skrbna izbira bolnikov in odmerkov kot tudi ustrezna izobrazba bolnikov. Če ima bolnik ponavljajoče se hipoglikemične

1.3.1	Metformin hydrochloride + Glibenclamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

dogodke, ki so bodisi hudi ali pa jih je težko nadzorovati, je treba razmisliti o drugem antidiabetičnem zdravljenju namesto zdravljenja z zdravilom Formagliben.

Dejavniki, ki pripomorejo k hipoglikemiji

- sočasno pitje alkohola, predvsem na prazen želodec;
- nepripravljenost ali (predvsem pri starejših bolnikih) nezmožnost bolnika, da sodeluje;
- podhranjenost, neredni obroki, izpuščeni obroki, postenje ali spremembe v prehrani;
- slabo razmerje med telesno aktivnostjo in vnosom ogljikovih hidratov;
- ledvična insuficienca;
- huda jetrna insuficienca;
- prevelik odmerek zdravila Formagliben;
- določene endokrinološke motnje, kot so insuficienca ščitnice, hipofize in nadledvične žleze;
- sočasno zdravljenje z nekaterimi drugimi zdravili (glejte poglavje 4.5).

Ledvična in jetrna insuficienca

Farmakokinetika in/ali farmakodinamika zdravila Formagliben je lahko spremenjena pri bolnikih z jetrno insuficienco ali hudo ledvično insuficienco. Če se pri takšnih bolnikih pojavi hipoglikemija, je lahko dolgotrajna, zato je treba začeti z ustreznim zdravljenjem.

Navodila za bolnika

Bolniku in njegovi družini moramo razložiti tveganje za nastanek hipoglikemije, njene simptome in zdravljenje ter okoliščine, ki lahko vodijo v njen nastanek. Podobno je treba upoštevati tveganje za nastanek laktacidoze v primeru nespecifičnih znakov, kot so mišični krči, ki jih spremljajo prebavne motnje, bolečine v trebuhu in huda astenija, acidoza zaradi dispneje, hipotermija in koma. Bolnika je še zlasti treba poučiti o pomembnosti upoštevanja diete, izvajanja programa redne telesne dejavnosti in rednega nadzora ravni glukoze v krvi.

Nezadosten nadzor krvnega sladkorja

Pri kirurškem posegu ali pri kateremkoli drugem vzroku za diabetično dekompenzacijo je treba namesto zdravila Formagliben začasno uvesti zdravljenje z insulinom. Simptomi hiperglikemije so povečano izločanje urina, huda žeja in suha koža.

Delovanje ledvic

Ker se metformin izloča skozi ledvice, je treba pred začetkom zdravljenja določiti kreatininski očistek in/ali koncentracijo serumskega kreatinina in ju nato redno nadzorovati:

- vsaj enkrat na leto pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic,
- vsaj dvakrat do štirikrat na leto pri bolnikih, pri katerih je vrednost kreatinina v serumu na zgornji dovoljeni meji, in pri starejših bolnikih.

Zmanjšano delovanje ledvic je pri starejših bolnikih pogosto in asimptomatsko. Posebna previdnost je potrebna, kadar se delovanje ledvic poslabša (na primer na začetku zdravljenja z antihipertenzivi ali diuretiki in ob uvedbi zdravljenja z nesteroidnim protivnetnim zdravilom (NSAID)).

Uporaba kontrastnih sredstev, ki vsebujejo jod

Intravaskularna uporaba kontrastnih sredstev, ki vsebujejo jod, lahko v radioloških preiskavah povzroči ledvično insuficienco, zato moramo jemanje zdravila Formagliben glede na delovanje ledvic prekiniti pred preiskavo ali na začetku, z njim pa smemo nadaljevati šele 48 ur po preiskavah, in še to samo, če smo delovanje ledvic ponovno ocenili in ugotovili, da je normalno (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasno jemanje glibenklamida z drugimi zdravili

Sočasnega jemanja glibenklamida z alkoholom, fenilbutazonom ali danazolom ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

1.3.1	Metformin hydrochloride + Glibenclamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Kirurški posegi

Ker zdravilo Formagliben vsebuje metforminijev klorid, moramo zdravljenje prekiniti 48 ur pred elektivnimi kirurškimi posegi pod splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo, z njim pa navadno smemo nadaljevati šele 48 ur po posegu ali ponovnem peroralnem hranjenju in samo takrat, ko ponovno ocenimo delovanje ledvic in ugotovimo, da je normalno.

Drugi previdnostni ukrepi

- Vsi bolniki morajo nadaljevati z dieto z enakomernim vnosom ogljikovih hidratov čez dan.
- Bolniki s preveliko telesno maso morajo nadaljevati z nizkoenergijsko dieto.
- Redna telesna vadba je enako potrebna kot jemanje zdravila Formagliben.
- Redno je treba izvajati običajne laboratorijske preiskave (glikemija, HbA_{1c}), s katerimi spremljamo sladkorno bolezen.

Zdravljenje bolnikov, ki jim primanjkuje G6PD, z učinkovinami iz skupine sulfonilsečnin lahko vodi v hemolitično anemijo. Glibenklamid spada v skupino zdravil, imenovanih sulfonilsečnine, zato priporočamo previdnost pri uporabi zdravila Formagliben pri bolnikih s pomanjkanjem G6PD. V poštev pride zdravljenje z alternativnim zdravilom, ki ne spada v skupino sulfonilsečnin.

Zdravilo Formagliben 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 in druge oblike interakcij

Kontraindicirane kombinacije

Povezane z glibenklamidom

- Mikonazol (sistemska uporaba, oralni gel)

Hipoglikemični učinek se poveča, možen je pojav simptomov hipoglikemije ali celo kome (glejte poglavje 4.3).

Odsvetovane kombinacije

Povezane s sulfonilsečninami

- Alkohol

Disulfiramu podoben učinek se lahko se lahko pojavi predvsem pri klorpropamidu, glibenklamidu, glipizidu ali tolbutamidu.

Hipoglikemični učinek se zaradi zaviranja kompenzacijskih mehanizmov poveča, kar lahko prispeva k nastopu hipoglikemične kome (glejte poglavje 4.4).

Bolniki se morajo izogibati pitju alkoholnih pijač in jemanju zdravil, ki vsebujejo alkohol.

- Fenilbutazon (sistemska uporaba)

Hipoglikemični učinek sulfonilsečnin (izrivanje sulfonilsečnine z vezavnih mest na beljakovinah in/ali zmanjšanje njihovega izločanja) se poveča. Priporočljivo je, da uporabimo drugo protivnetno zdravilo, ki ima s tem zdravilom manj interakcij, oziroma da bolnika opozorimo in spodbudimo njegov samonadzor. Če je potrebno, lahko odmerek prilagajamo med zdravljenjem s protivnetnim zdravilom in tudi po njegovi ukinitvi.

Povezane z vsemi antidiabetiki

- Danazol

Če se sočasemu jemanju ne moremo izogniti, bolnika opozorimo, naj poveča pogostnost samostojnega merjenja glukoze v krvi. Če je potrebno, moramo odmerek antidiabetika prilagoditi tako med zdravljenjem z danazolom kot tudi po njegovi ukinitvi.

Povezane z metforminom

1.3.1	Metformin hydrochloride + Glibenclamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- Alkohol

Tveganje za laktacidozo se poveča pri akutni zastrupitvi z alkoholom, še posebej pri daljšem postu (glejte poglavje 4.4) ali nezadostni prehrani in pri jetrni insuficienci.

Bolniki se morajo izogibati pitju alkoholnih pijač in jemanju zdravil, ki vsebujejo alkohol.

Kombinacije, ki zahtevajo previdnost

Povezane z vsemi antidiabetiki

- Klorpromazin

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

Bolnika je treba opozoriti, naj poveča pogostnost samostojnega merjenja glukoze v krvi. Če je potrebno, odmerek antidiabetika prilagodimo tako med zdravljenjem s klorpromazinom kot tudi po njegovi ukinitvi.

- Kortikosteroidi (glukokortikoidi) in tetrazokaktidi (sistemska in lokalna uporaba)

Zviša se raven glukoze v krvi, kar včasih spremlja ketoza (zmanjšana toleranca za ogljikove hidrate pri glukokortikosteroidih).

Bolnika je treba opozoriti, naj poveča pogostnost samostojnega merjenja glukoze v krvi. Če je potrebno, odmerek antidiabetika prilagodimo tako med zdravljenjem s kortikosteroidi kot tudi po njihovi ukinitvi.

- Agonisti beta₂

Agonisti beta₂ povzročijo, da se raven glukoze v krvi poveča.

Bolnika je treba opozoriti, naj poveča pogostnost samostojnega merjenja glukoze v krvi; po potrebi je treba preiti na zdravljenje z insulinom.

- Zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) (npr. kaptopril, enalapril)

Zaviralci ACE lahko znižajo raven glukoze v krvi. Če je potrebno, prilagodimo odmerek formagli-bena med terapijo z zaviralci ACE in po prenehanju njihovega jemanja.

Povezane z metforminom

- Diuretiki

Laktacidoza zaradi metformina, ki jo sproži kakršnakoli okvara ledvičnega delovanja, ki je povezana z diuretiki, še zlasti z diuretiki zanke.

- Kontrastna sredstva, ki vsebujejo jod

Intravaskularno dajanje kontrastnih sredstev, ki vsebujejo jod, lahko vodi v ledvično insuficienco. To lahko povzroči kopičenje metformina in vodi v laktacidozo. Zdravilo Formagli-ben moramo prenehati dajati pred začetkom ali na začetku preiskave in z njim ne smemo nadaljevati prej kot 48 ur po preiskavah, in še to samo takrat, ko smo delovanje ledvic ponovno ocenili in ugotovili, da je normalno.

Povezane z glibenklamidom

- Zaviralci beta

Vsi zaviralci beta prikrijejo nekatere simptome hipoglikemije: palpitacije in tahikardijo. Večina kardioneselektivnih zaviralcev beta poveča incidenco in resnost hipoglikemije. Bolnika je treba opozoriti, naj poveča pogostnost samostojnega merjenja glukoze v krvi, še posebej na začetku zdravljenja.

- Flukonazol

Podaljša razpolovni čas sulfonilsečnin in posledično tveganje za nastanek hipoglikemičnih epizod.

Bolnika je treba opozoriti, naj poveča pogostnost samostojnega merjenja glukoze v krvi. Če je potrebno, prilagodimo odmerek antidiabetika tako med zdravljenjem s flukonazolom kot tudi po njegovi ukinitvi.

1.3.1	Metformin hydrochloride + Glibenclamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- Bosentan

Zmanjšuje koncentracijo glibenklamida v plazmi, zato obstaja tveganje za zmanjšanje hipoglikemičnega učinka glibenklamida. Pri bolnikih, ki so jemali glibenklamid sočasno z bosentanom, so poročali o povečanem tveganju za zvišanje koncentracij jetrnih encimov. Opozorite bolnika, uvedite spremljanje glikemije in jetrnih encimov in po potrebi prilagodite odmerke antidiabetičnega zdravljenja.

Druge interakcije: kombinacija, ki jo je treba upoštevati

Povezana z glibenklamidom

- Dezmopresin

Zmanjša se antidiuretično delovanje.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Predkliničnih ali kliničnih podatkov o izpostavljenosti kombinaciji metformina in glibenklamida med nosečnostjo ni na voljo.

Tveganje, povezano s sladkorno boleznijo

Nezdravljena sladkorna bolezen (gestacijska ali kronična) poveča pogostost prirojenih napak in perinatalne umrljivosti. Da bi zmanjšali tveganje za nastanek prirojenih napak, mora biti sladkorna bolezen v obdobju spočetja čim bolj nadzorovana.

Tveganje, povezano z metforminom (glejte poglavje 5.3)

V študijah na živalih ni bilo znakov teratogenih učinkov, zato ne pričakujemo malformacij ploda pri človeku. Snovi, za katere so ugotovili, da so teratogene pri človeku, pa so se kot teratogene pokazale tudi v dobro vodenih preskušanjih pri najmanj dveh živalskih vrstah.

Klinične študije na majhnem številu bolnikov niso pokazale znakov prirojenih napak, ki bi bili neposredno povezani z metforminom.

Tveganje, povezano z glibenklamidom (glejte poglavje 5.3)

V študijah na živalih ni bilo znakov teratogenih učinkov, zato ne pričakujemo malformacij ploda pri človeku. Snovi, za katere so ugotovili, da so teratogene pri človeku, pa so se kot teratogene pokazale tudi v dobro vodenih preskušanjih pri najmanj dveh živalskih vrstah.

Trenutno ni na voljo nobenih relevantnih podatkov, ki bi nakazovali morebitne malformacije ploda ali fetotoksičnost zaradi jemanja glibenklamida med nosečnostjo.

Zdravljenje sladkorne bolezni med nosečnostjo

Če vzdržujemo ustrezen nadzor glikemije, lahko pričakujemo, da bo nosečnost potekala normalno. Zdravila Formagliben ne smemo uporabljati za zdravljenje sladkorne bolezni med nosečnostjo. Da bi dosegli ustrezen nadzor glikemije, je treba uporabiti insulin. Bolnicam priporočamo, da zdravljenje s peroralnimi antidiabetiki nadomestijo z insulinom, takoj ko začnejo načrtovati nosečnost ali če med zdravljenjem z zdravilom Formagliben zanosijo. Spremljanje ravni glukoze v krvi priporočamo tudi pri novorojenčkih.

Dojenje

Študije na podganah kažejo, da se metformin izloča v mleko doječih podgan. Pri ljudeh ni na voljo podatkov o tem, ali se metformin in glibenklamid izločata v materino mleko, če pa upoštevamo še tveganje za nastanek neonatalne hipoglikemije, je to zdravilo med dojenjem kontraindicirano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

1.3.1	Metformin hydrochloride + Glibenclamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Bolnike moramo opozoriti na simptome hipoglikemije in jim svetovati, da so previdni, ko vozijo ali upravljajo stroje.

4.8 Neželeni učinki

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah po pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznani
Preiskave			srednje do zmerno povečanje serumske koncentracije kreatinina ali sečnine		hiponatriemija	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema ¹				levkopenija, trombocitopenija	agranulocitoza, hemolitična anemija, aplazija kostnega mozga, pancitopenija	
Bolezni živčevja		disgevizija (kovinski okus)				
Očesne bolezni ²						motnje vida
Bolezni prebavil ³	navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, izguba apetita					
Bolezni kože in podkožja ⁴				pruritus, koprivnica, makulopapularni izpuščaji	kutani ali visceralni alergijski angitis, multiformni eritem, eksfoliativni dermatitis, fotosenzitivnost	

1.3.1	Metformin hydrochloride + Glibenclamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Presnovne in prehranske motnje			poslabšanje jetrne ali kožne porfirije		laktacidoza (glejte poglavje 4.4), zmanjšana serumska koncentracija vitamina B ₁₂ ⁵	hipoglikemija, podobne reakcije, kot jih povzroči disulfiram ⁶ (glejte poglavje 4.4)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov					povečana koncentracija jetrnih encimov, hepatitis ⁷	

¹ Učinki so reverzibilni po prekinitvi zdravljenja.

² Motnje vida sočasne in lahko nastopijo na začetku zdravljenja zaradi zmanjšanja ravni glukoze v krvi

³ Gastrointestinalni neželeni učinki se pojavijo predvsem na začetku zdravljenja in se v večini primerov zmanjšajo sami od sebe. Da bi jih preprečili, priporočamo jemanje dvakrat ali trikrat na dan. Gastrointestinalno toleranco lahko izboljšamo tudi s počasnim povečevanjem odmerka.

⁴ V zelo redkih primerih lahko koprivnica vodi do šoka. Lahko se pojavi navzkrižna reakcija s sulfonamidi in njihovimi derivati.

⁵ Pri dolgotrajnem zdravljenju z metforminom so opazili zmanjšano absorpcijo vitamina B₁₂ in posledično zmanjšano serumsko koncentracijo vitamina B₁₂. To je treba upoštevati pri diferencialnem diagnostičnem postopku megaloblastne anemije.

⁶ Do podobnih reakcij, kot jih povzroča disulfiram (glejte zgornjo tabelo) pride pri sočasnem pitju alkoholnih pijač.

⁷ Zdravljenje je treba prekiniti.

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. Najučinkovitejše zdravljenje je odstranitev laktata in metformina s hemodializo.

Plazemski očistek glibenklamida je lahko pri bolnikih z jetrno boleznijo podaljšan. Ker se glibenklamid obsežno veže na beljakovine, ga ne moremo odstraniti z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: metformin in sulfonamidi. Oznaka ATC: A10BD02.

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

Metformin lahko deluje prek treh mehanizmov:

1. zmanjšuje tvorbo glukoze v jetrih (z zaviranjem glukoneogeneze in glikogenolize),

1.3.1	Metformin hydrochloride + Glibenclamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

2. povečuje občutljivosti za insulin v mišicah ter izboljšuje periferni privzem in porabo glukoze,
3. upočasnjuje absorpcijo glukoze v črevesju.

Metformin deluje na encim glikogen sintazo in s tem spodbuja znotrajcelično sintezo glikogena. Povečuje tudi transportno sposobnost vseh tipov membranskih prenašalcev glukoze (GLUT).

Neodvisno od učinka na glikemijo metformin pri ljudeh ugodno vpliva na presnovo lipidov. To so dokazali z uporabo terapevtskih odmerkov v kontroliranih srednje dolgih in dolgotrajnih kliničnih študijah: metformin zmanjšuje koncentracije skupnega holesterola, holesterola LDL in trigliceridov. V do sedaj izvedenih kliničnih preizkušanjih kombinacijske terapije z metforminom in glibenklamidom ugodnih učinkov na presnovo lipidov niso dokazali.

Glibenklamid je zdravilo iz skupine sulfonilsečnin druge generacije s srednje dolgim razpolovnim časom, ki spodbuja sproščanje insulina iz pankreasa in s tem povzroča akutno zmanjšanje ravni glukoze v krvi. Ta učinek je odvisen od prisotnosti delujočih celic beta v Langerhansovih otočjih. Zelo pomembno je, da glibenklamid spodbuja izločanje insulina po obroku. Dajanje glibenklamida diabetikom poveča postprandialno spodbujanje izločanja insulina. Postprandialni odziv povečanega izločanja insulina in C-peptida traja še najmanj šest mesecev zdravljenja.

Čeprav imata metformin in glibenklamid različne mehanizme in mesta delovanja, se njuno delovanje dopolnjuje. Glibenklamid spodbuja pankreas k izločanju insulina, metformin pa zmanjšuje odpornost celic proti insulinu z delovanjem na periferno (skeletno) mišičje, in občutljivost jeter za insulin.

Rezultati kontroliranih dvojno slepih kliničnih preizkušanj, v katerih so to zdravilo primerjali z referenčnimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, ki ni bila ustrezno nadzorovana z monoterapijo z metforminom ali glibenklamidom v kombinaciji z dieto in telesno vadbo, so pokazali, da ima kombinacija aditiven učinek na uravnavanje količine krvnega sladkorja.

Otroci in mladostniki

Rezultati 26-tedenske aktivno kontrolirane dvojno slepe klinične študije, v katero so vključili 167 otrok, starih od 9 do 16 let, s sladkorno boleznijo tipa 2, ki ni bila ustrezno nadzorovana z dieto in s telesno vadbo, z antidiabetičnim zdravljenjem ali brez njega, so pokazali, da fiksna kombinacija 250 mg metforminijevega klorida in 1,25 mg glibenklamida pri zmanjševanju vrednosti HbA_{1c} glede na izhodiščne vrednosti ni bila bolj učinkovita kot bodisi metforminijev klorid ali pa glibenklamid. Zato zdravila Formagliben ne smemo dajati otrokom in mladostnikom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kombinacija metformina in glibenklamida

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. Hrana ne vpliva na biološko uporabnost metformina, ki če ga jemljemo v kombinaciji z glibenklamidom.

Prav tako ne vpliva na biološko uporabnost glibenklamida, če ga jemljemo v kombinaciji z metforminom, vpliva pa na povečanje hitrosti absorpcije glibenklamida.

Metformin

Absorpcija

Po peroralno zaužitem odmerku metformina se t_{max} doseže v 2,5 ure. Absolutna biološka uporabnost 500 mg ali 850 mg tablete metformina je pri zdravih preiskovancih približno 50 do 60 %. Po peroralno zaužitem odmerku se 20 do 30 % neabsorbiranega deleža izloči z blatom.

1.3.1	Metformin hydrochloride + Glibenclamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Po peroralnem zaužitju se absorpcija metformina povečuje do nasičenja in je nepopolna. Domnevamo, da farmakokinetika absorpcije metformina ni linearna. Če ga uživamo v običajnih odmerkih in po običajni shemi odmerjanja, dosežejo njegove plazemske koncentracije ravnotežje v 24 do 48 urah in so ponavadi manjše od 1 µg/ml. V kontroliranih kliničnih preizkušanjih največja koncentracija metformina v plazmi (C_{max}) ni presegla 4 µg/ml, niti pri največjih odmerkih.

Porazdelitev

Vezava na plazemske beljakovine je zanemarljiva. Metformin se porazdeli v eritrocite. Največja koncentracija v krvi je manjša od največje koncentracije v plazmi in nastopi ob približno istem času. Eritrociti najverjetneje predstavljajo sekundarni del distribucije. Povprečni volumen porazdelitve (V_d) je od 63 do 276 l.

Presnova

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 tubulno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je navidezni končni razpolovni čas izločanja približno 6,5 ure. Pri okvarjenem ledvičnem delovanju se ledvični očistek zmanjša sorazmerno s kreatininskim, zato se razpolovni čas izločanja podaljša, kar vodi do povečanja koncentracije metformina v plazmi.

Glibenklamid

Absorpcija

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

Porazdelitev

Glibenklamid se obsežno veže na plazemske albumine (99 %), kar lahko povzroči interakcije z določenimi zdravili.

Presnova

Glibenklamid se v jetrih v celoti presnovi v dva presnovka. Hepatocelularna odpoved zmanjša 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. Končni razpolovni čas izločanja glibenklamida je 4 do 11 ur. Glede na resnost ledvične okvare izločanje presnovkov z žolčem pri ledvični insuficienci narašča do kreatininskega očistka 30 ml/min. Dokler ostaja kreatininski očistek nad 30 ml/min, ledvična insuficienca ne vpliva na izločanje glibenklamida.

Otroci in mladostniki

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

S kombiniranim zdravilom predkliničnih študij niso opravili. Predklinični podatki komponent metformina in glibenklamida, pridobljeni na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

1.3.1	Metformin hydrochloride + Glibenclamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Študije na živalih z metforminom in glibenklamidom niso pokazale neposrednih ali 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

Filmsko obložene tablete 500 mg/2,5 mg

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza (E460)
povidon K30
premreženi natrijev karmelozat (E468)
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga:

laktoza monohidrat
hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 4000
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

Filmsko obložene tablete 500 mg/5 mg

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza (E460)
povidon K30
premreženi natrijev karmelozat (E468)
magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga:

laktoza monohidrat
hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 4000
kinolinsko rumeno barvilo (E104)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

1.3.1	Metformin hydrochloride + Glibenclamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pretisni omot (PVC/PVDC//Al): 30, 60, 90, 100 ali 120 filmsko obloženih tablet v škatli.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

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

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija.

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

500 mg/2,5 mg: 5363-I-1377/10

500 mg/5 mg: 5363-I-1378/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja: 21. 7. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 12. 2009