

# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## 1. IME ZDRAVILA

Glucovance 500 mg/2,5 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.

Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat (ena filmsko obložena tableta vsebuje 4,10 mg laktoze).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta je oranžne barve, podolgovate in bikonveksne oblike, na eni strani ima vtisnjeno oznako »2,5«.

## 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<sub>1c</sub>).

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

#### **Začetek zdravljenja**

Zdravljenje je potrebno začeti z odmerkom kombiniranega zdravila, ki je enakovreden predhodnim individualnim odmerkom metformina in glibenklamida. Odmerek se potem postopno povečuje, glede na rezultate glikemičnih parametrov.

### **Prilagajanje odmerka**

Odmerek prilagajamo na 2 tedna ali na daljše obdobje; zvečamo ga za 1 tableto, odvisno od nivoja sladkorja v krvi.

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

### **Največji priporočeni odmerek**

Največji priporočeni odmerek je 6 tablet zdravila Glucovance 500 mg/2,5 mg na dan.

### **Kombinacija z inzulinom**

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

### *Okvara ledvic*

GFR 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 Glucovance, je treba namesto fiksne kombinacije uporabiti posamične monokomponente.

GFR mL/min	Metformin	Glibenclamide
60 do 89	Največji dnevni odmerek je 3.000 mg. Ob slabšanju delovanja ledvic pride v poštev zmanjšanje odmerka.	Ni potrebno zmanjšanje odmerka.
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. Začetek zdravljenja se ne priporoča, zaradi tveganja za nastanek hipoglikemije.
< 30	Metformin / glibenklamid je kontraindiciran.	

### Starejši

Pri starejših bolnikih je treba odmerek zdravila Glucovance prilagoditi ledvični funkciji (začnete z 1 tableto zdravila Glucovance 500 mg/2,5 mg); potrebna je redna kontrola 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).

### 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, 5 ali 6 tablet/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) in stanje pred diabetično komo;
- vse vrste akutne metabolične acidoze (kot sta laktacidoza, diabetična ketoacidoza);
- huda ledvična odpoved (GFR < 30 ml/min);
- akutno obolenje, kjer obstaja možnost poslabšanja delovanja ledvic, npr. dehidracija, huda okužba, šok;
- bolezen, ki lahko povzroči tkivno hipoksijo (še zlasti akutna bolezen ali poslabšanje kronične bolezni), kot je dekompenzirano srčno popuščanje, 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, 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 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 nevrološki 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).

#### *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).

#### *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.

#### **Srčna funkcija**

Bolniki s srčnim popuščanjem imajo večje tveganje za hipoksijo in ledvično popuščanje. Pri bolnikih s stabilnim srčnim popuščanjem, lahko zdravilo Glucovance uporabljamo ob rednem spremljanju srčne in ledvične funkcije.

Zdravilo Glucovance je kontraindicirano pri bolnikih z akutnim in nestabilnim srčnim popuščanjem (glejte poglavje 4.3).

## **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.

## **Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev**

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva, ki povzroči kopičenje metformina in povečano tveganje laktacidoze. 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 4.5.

## **Sočasna uporaba glibenklamida z drugimi zdravili**

Sočasna uporaba glibenklamida 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 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.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **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 ogniti, 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*

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

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

#### *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**

### 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 inzulinom.

#### Povezane z metforminom

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, antagonist 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.

#### *Organski kationski prenašalci (OCT)*

Metformin je substrat za prenašalca OCT1 in OCT2.

Sočasna uporaba metformina z:

- Zaviralci OCT1 (npr. verapamil) lahko zmanjšajo učinkovitost metformina.
- Induktorji OCT1 (npr. rifampicin) lahko povečajo obseg gastrointestinalne absorpcije in učinkovitost metformina.
- Zaviralci OCT2 (npr. cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol) lahko zmanjšajo izločanje metformina skozi ledvice, kar lahko vodi v povečanje koncentracije metformina v plazmi.
- Zaviralci OCT1 in OCT2 prenašalcev (npr. krizotinib, olaparib) lahko spremenijo učinkovitost in izločanje metformina skozi ledvice.

Previdnost se priporoča pri sočasni uporabi metformina z navedenimi zdravili, še zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro, ker lahko pride do povečanja koncentracije metformina v plazmi. Če je potrebno, se odmerek metformina lahko prilagodi, saj lahko zaviralci/induktorji OCT spremenijo učinkovitost metformina.

#### Povezane z glibenklamidom

#### *Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta*

Vsi antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko 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.

#### *Zaviralci encima angiotenzin konvertaze (npr. kaptopril, enalapril)*

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



### *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, odmerki antidiabetika prilagodimo tako med zdravljenjem s flukonazolom kot tudi po njem.

### *Bosentan*

Bosentan zmanjša plazemsko koncentracijo glibenklamida, zato obstaja nevarnost zmanjšanja hipoglikemičnega učinka glibenklamida. O povečani nevarnosti povečanja jetrnih encimov je bilo poročano pri bolnikih, ki prejemajo glibenklamid sočasno z bosentanom.

Opozorite bolnika in začnite z nadziranjem glikemije in jetrnih encimov in, če je potrebno, prilagodite odmerki 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)

Študije 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 B<sub>12</sub> 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 jemlje razdeljeno na 2 ali 3 dnevne odmerke. Prenašanje zdravila v prebavilih izboljšamo tudi s počasnim povečevanjem odmerka.

## **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.

## **Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov**

*Zelo redki*

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

## **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: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.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:

- (1) zmanjša nastajanje glukoze v jetrih z zaviranjem glukoneogeneze in glikogenolize,
- (2) poveča občutljivost na inzulin v mišicah in tako izboljša periferni privzem in porabo glukoze,
- (3) in upočasni 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 inzulina iz pankreasa. Ta učinek je odvisen od prisotnosti delujočih celic beta v Langerhansovih otočkih.

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 bodisi kot metforminijev klorid ali kot glibenklamid v zmanjševanju vrednosti HbA<sub>1c</sub> 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 tablete metformina je bila največja plazemska koncentracija ( $C_{max}$ ) dosežena v približno 2,5 urah ( $t_{max}$ ). Absolutna biološka uporabnost 500 mg ali 850 mg tablet metformina 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  $\mu\text{g/ml}$ . V kontroliranih kliničnih preskušanjih, maksimalna koncentracija metformina v plazmi ( $C_{max}$ ) ni presegla 5  $\mu\text{g/ml}$ , 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  $> 6,67 \text{ ml/s}$  oz.  $> 400 \text{ ml/min}$  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 se 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 K30  
magnezijev stearat (E572)

#### Filmska obloga

Opadry Oy-L-24808 (oranžen):  
laktoza monohidrat, hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), makrogol, rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172).

### **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 (3 pretisni omoti po 20 tablet ali 4 pretisni omoti po 15 tablet).

## **6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

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

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Merck d.o.o.  
Letališka cesta 29c  
1000 Ljubljana  
Slovenija

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

H/03/00705/001-002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 19.02.2003  
Datum zadnjega podaljšanja: 06.05.2009

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

18. 12. 2020