

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GLUCOVANCE 500 mg/5 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține 500 mg clorhidrat de metformină, echivalent cu 390 mg metformină și 5 mg glibenclamidă.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate biconvexe, sub formă de capsulă, de culoare galbenă marcate cu «5» pe una dintre fețe.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

În tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la adulți, ca terapie de substituție pentru tratamentul anterior cu metformină și glibenclamidă la pacienții la care glicemia este stabilă și bine controlată.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Administrare orală.

Medicamentul este destinat adulților.

#### Recomandări generale:

Ca la toate medicamentele hipoglicemiante, doza trebuie individualizată în funcție de răspunsul metabolic al fiecărui pacient (glicemie, HbA1c).

Glucovance 500 mg/5 mg poate fi utilizat preferențial la pacienții care nu sunt controlați corespunzător cu Glucovance 500 mg/2,5 mg.

#### Inițierea tratamentului:

Tratamentului trebuie inițiat cu o doză a medicamentului asociat echivalentă cu dozele anterioare individuale de metformină și glibenclamidă; doza va fi crescută treptat în funcție de rezultatele de laborator ale parametrilor glicemici.

**Ajustarea dozei:**

Doza trebuie ajustată la fiecare 2 săptămâni sau mai mult, prin adăugarea unui comprimat filmat, în funcție de valorile glicemiei.

O creștere treptată a dozei poate îmbunătăți toleranța gastro-intestinală și preveni apariția hipoglicemiei.

**Doza maximă recomandată:**

- Doza maximă recomandată este de 3 comprimate filmate Glucovance 500 mg/5 mg zilnic.
- În cazuri excepționale, se recomandă creșterea dozei la 4 comprimate filmate de Glucovance 500 mg/5 mg zilnic.

**Utilizarea în asociere cu insulina**

Nu sunt disponibile date clinice despre utilizarea concomitentă a acestui medicament împreună cu insulina.

*Persoane în vârstă*

Administrarea de Glucovance trebuie ajustată în funcție de parametrii funcției renale (se începe cu un comprimat filmat Glucovance 500 mg/2,5 mg); sunt necesare verificări periodice ale funcției renale (vezi pct. 4.4).

*Copii și adolescenți*

Nu este recomandată utilizarea Glucovance la copii (vezi pct. 5.1)

Mod de administrare

Schema terapeutică depinde de doza zilnică individuală administrată, astfel:

- o dată pe zi, la micul dejun, pentru dozajul de 1 comprimat filmat pe zi,
- de două ori pe zi, dimineața și seara, pentru dozajul de 2–4 comprimate filmate pe zi,
- de trei ori pe zi, dimineața, la prânz și seara, pentru dozajul de 3 comprimate filmate pe zi.

Comprimatele filmate trebuie administrate asociat cu mesele.

Frecvența administrării trebuie ajustată în funcție de obiceiurile alimentare ale fiecărui pacient. Totuși, administrarea fiecărui comprimat trebuie urmată de o masă bogată cu un conținut suficient de mare în carbohidrați, pentru a preveni apariția episoadelor hipoglicemice.

În cazul administrării cu chelatori ai acizilor biliari, se recomandă ca administrarea Glucovance să se facă cu cel puțin 4 ore înainte de administrarea chelatorilor de acizi biliari pentru a reduce riscul absorbției scăzute (vezi pct. 4.5).

**4.3 Contraindicații**

- hipersensibilitate la metformină, glibenclamidă sau alți derivați de sulfoniluree și sulfonamide sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1;
- diabet zaharat de tip 1 (insulino-dependent), cetoacidoză diabetică, pre-comă diabetică;
- insuficiență renală sau disfuncție renală (clearance-ul creatininei <60 ml/min);
- afecțiuni acute în care este posibilă afectarea funcției renale, cum sunt: deshidratare, infecții severe, colaps circulator;
- afecțiuni acute sau cronice ce pot determina hipoxie tisulară, cum sunt insuficiență cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, colaps circulator;
- insuficiență hepatică, intoxicație acută cu alcool etilic, alcoolism;
- porfirie;
- alăptare;
- asocierea cu miconazol (vezi pct. 4.5).

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### Acidoza lactică

Acidoza lactică este o complicație metabolică foarte rară, dar severă (cu o mortalitate crescută în absența unui tratament rapid), ce poate surveni datorită acumulării metforminei. Cazurile de acidoză lactică raportate la pacienții tratați cu metformină au apărut în special la pacienți diabetici cu insuficiență renală severă. Incidența acidozei lactice poate fi și trebuie să fie scăzută prin evaluarea altor factori de risc asociați cum sunt: diabet zaharat insuficient controlat, cetoză, prelungirea perioadelor dintre mese, ingestie excesivă de alcool etilic, insuficiență hepatică și orice afecțiune asociată cu hipoxie.

##### *Diagnostic:*

Trebuie luat în considerare riscul de acidoză lactică în cazul simptomelor nespecifice cum ar fi dureri musculare cu tulburări digestive ca durere abdominală și astenie severă.

Acestea pot fi urmate de dispnee de tip acidotic, dureri abdominale, hipotermie și comă. Testele de laborator diagnostice pentru acidoza lactică sunt scăderea pH-ului sanguin, creșterea lactatului plasmatic peste 5 mmol/l, a raportului lactat/piruvat și a deficitului anionic.

Dacă se suspectează acidoză metabolică, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă, iar pacientul trebuie internat imediat (vezi pct.4.9.).

##### Hipoglicemia

Deoarece conține o sulfoniluree, Glucovance expune pacientul la riscul apariției unor episoade hipoglicemice.

După începerea tratamentului, o creștere progresivă a dozei poate preveni instalarea hipoglicemiei.

Acest tratament trebuie prescris doar dacă pacientul respectă un program riguros al meselor (inclusiv micul dejun). Este important ca aportul de carbohidrați să fie regulat deoarece riscul de hipoglicemie crește în cazul întârzierii mesei sau a unui aport insuficient sau neechilibrat de carbohidrați. Hipoglicemia este mai probabil să apară în cazul unei diete hipocalorice, după exerciții fizice prelungite sau intense, după consumul de alcool etilic sau în timpul administrării unei combinații de medicamente hipoglicemiante.

##### *Diagnostic:*

Simptomele hipoglicemiei sunt: cefalee, foame, greață, vărsături, astenie fizică marcată, insomnii, neliniște, agresivitate, reacții necontrolate și tulburări de concentrare, depresie, confuzie, dificultăți în vorbire, tulburări ale vederii, tremurături, paralizie și parestezie, amețeală, delir, convulsii, somnolență, pierderea conștienței, tulburări ale respirației și bradicardie. Datorită hipoglicemiei pot apărea: transpirație, anxietate, tahicardie, hipertensiune arterială, palpitații, angină pectorală și aritmie. Ultimele simptome pot fi absente atunci când hipoglicemia se dezvoltă lent, în cazul neuropatiei autonome sau atunci când pacienților li se administrează medicamente cu acțiune beta -blocantă, clonidină, rezerpină, guanetidină sau simpatomimetice.

##### *Tratamentul hipoglicemiei:*

Simptomele de hipoglicemie moderată, fără pierderea conștienței sau prezența unor manifestări neurologice trebuie corectate prin administrarea imediată de zahăr. Trebuie asigurate ajustarea dozajului și/sau modificări ale programului meselor.

De asemenea, sunt posibile reacții hipoglicemice severe: comă, convulsii și alte semne neurologice, constituind o urgență medicală și necesitând tratament imediat cu glucoză intravenos din momentul în care cauza este diagnosticată sau suspectată, înainte de internarea de urgență a pacientului.

Este importantă selectarea cu grijă a pacienților și a dozării acestui medicament, precum și acordarea instruirii adecvate a pacienților, pentru a reduce riscul apariției episoadelor de hipoglicemie.

Dacă pacientul are episoade de hipoglicemie repetate care sunt severe sau care sunt asociate cu pierdere de cunoștință, trebuie luate în considerare alte variante de tratament decât Glucovance.

Factorii ce favorizează hipoglicemia:

- administrarea concomitentă a alcoolului, în special asociată cu dietă restrictivă,
- refuzul sau (mai frecvent la vârstnici) incapacitatea pacientului de a coopera,
- malnutriția, mesele neregulate sau omise, perioadele de post sau modificarea dietei,
- raportul inadecvat între exercițiile fizice și aportul de carbohidrați,
- insuficiența renală,
- insuficiența hepatică severă,
- supradozajul de Glucovance,
- anumite tulburări endocrine: insuficiență tiroidiană, insuficiență hipofizară sau a glandei corticosuprenale,
- administrarea concomitentă a unor medicamente (vezi pct. 4.5).

#### *Insuficiența renală și hepatică*

Farmacocinetica și/sau farmacodinamia medicamentului Glucovance pot fi modificate la pacienții cu insuficiență hepatică sau insuficiență renală severă. Dacă la acești pacienți apare hipoglicemie, ea poate fi prelungită și trebuie inițiat un tratament corespunzător.

#### *Informații pentru pacient*

Trebuie explicate pacientului și familiei acestuia riscul apariției hipoglicemiei, simptomele și tratamentul acesteia, ca și afecțiunile predispozante. De asemenea, trebuie luat în considerare riscul unei acidoze lactice în prezența unor semne nespecifice cum sunt: crampe musculare asociate cu simptome digestive, dureri abdominale și astenie marcată, dispnee cauzată de acidoza lactică, hipotermie și comă.

În particular, pacientul trebuie informat despre importanța respectării dietei, a urmării unui program de exerciții fizice regulate și a controlului periodic al glicemiei.

#### **Dezechilibrul glicemiei**

În cazul intervențiilor chirurgicale sau în caz de decompensare diabetică, trebuie avută în vedere înlocuirea temporară acestui tratament cu insulină.

Simptomele hiperglicemiei sunt: poliurie, polidipsie și xerodermie.

#### **Funcția renală**

Deoarece metformina este excretată pe cale renală, clearance-ul creatininei (acesta poate fi determinat din valorile creatininei serice prin utilizarea formulei Cockcroft-Gault) trebuie determinat înainte de inițierea tratamentului, iar apoi la intervale regulate astfel :

- cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală,
- cel puțin de 2–4 ori pe an la pacienții cu clearance-ul creatininei la limita inferioară a valorilor normale și la pacienții vârstnici.

Scăderea funcției renale la pacienții vârstnici este frecventă și asimptomatică. Trebuie luate precauții speciale în situațiile în care excreția renală poate fi afectată, de exemplu la începerea tratamentului cu antihipertensive sau diuretice sau când se începe un tratament cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

#### **Administrarea substanțelor de contrast iodate**

Administrarea intravasculară a substanțelor de contrast pe bază de iod pentru examene radiologice poate determina insuficiență renală. Aceasta poate determina acumulare de metformină și poate predispuce la

acidoză lactică. Ținând cont de starea funcției renale, se va întrerupe administrarea de Glucovance cu 48 de ore înaintea testului sau în timpul testului și nu se va relua tratamentul înainte de 48 de ore, dar numai după reevaluarea funcției renale, care să fie găsită ca fiind normală (vezi pct. 4.5.).

### **Utilizarea concomitentă a glibenclamidei cu alte medicamente**

Utilizarea concomitentă a glibenclamidei cu alcool etilic, fenilbutazonă sau danazol nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

### **Intervențiile chirurgicale**

Deoarece Glucovance conține clorhidrat de metformină, tratamentul cu Glucovance trebuie întrerupt cu 48 ore înainte de intervențiile chirurgicale electiv efectuate sub anestezie generală, spinală sau peridurală și nu se va relua mai devreme de 48 ore după aceste intervenții sau după reluarea nutriției orale și numai după ce funcția renală a fost reevaluată și găsită normală.

### **Alte precauții**

Toți pacienții trebuie să continue dieta, cu o distribuție regulată a aportului de carbohidrați pe parcursul zilei. Pacienții supraponderali trebuie să continue dieta hipocalorică.

În timpul tratamentului cu Glucovance este necesară efectuarea, în mod regulat, de exerciții fizice. Testele de laborator uzuale pentru monitorizarea diabetului zaharat trebuie efectuate periodic (glicemie, HbA1c).

Tratamentul pacienților cu deficit de G6PD cu medicamente din clasa derivaților de sulfoniluree poate determina anemie hemolitică. Deoarece glibenclamida aparține clasei chimice a derivaților de sulfoniluree, se recomandă prudență la utilizarea Glucovance la pacienții cu deficit de G6PD și se poate lua în considerare alternativa utilizării unor medicamente hipoglicemice ce nu aparțin acestei clase.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### **Asocieri contraindicate**

#### Legate de glibenclamidă

*Miconazolul (administrat sistemic sau ca gel oromucozal):*

Crește efectul hipoglicemiant, cu apariția posibilă a fenomenelor de hipoglicemie, ce pot merge până la comă (vezi pct. 4.3).

### **Asocieri nerecomandate**

#### Legate de sulfoniluree

*Alcoolul etilic :*

Efecte de tip disulfiram (intoleranță la alcool) pentru clorpropamidă, glibenclamidă, glipizidă, tolbutamidă. Creșterea răspunsului hipoglicemic (prin inhibiția reacțiilor de compensare), care poate facilita apariția comei hipoglicemice (vezi pct. 4.4).

Se recomandă evitarea consumului de alcool etilic sau de medicamente ce conțin alcool etilic.

*Fenilbutazona (administrare sistemică):*

Crește efectul hipoglicemiant al derivaților de sulfoniluree (prin deplasarea derivaților de sulfoniluree de pe situsurile de legare de pe proteine și/sau scăderea eliminării lor).

Se recomandă utilizarea altui antiinflamator cu interacțiuni mai puține sau prevenirea pacienților și începerea automonitorizării glicemiei; dacă este cazul, se ajustează doza de antidiabetic pe parcursul tratamentului cu antiinflamator și după terminarea acestuia.

#### Legate de toate medicamentele antidiabetice

##### *Danazol:*

În cazul în care asocierea nu poate fi evitată, se previne pacientul și se începe automonitorizarea glicemiei. Dacă este posibil, se ajustează doza de antidiabetic în timpul tratamentului cu danazol și după terminarea acestuia.

#### Legate de metformină

##### *Alcool etilic*

Intoxicația acută cu alcool etilic este asociată cu un risc crescut de acidoză lactică, mai ales în cazurile de post alimentar (vezi pct. 4.4) sau malnutriție și insuficiență hepatocelulară.

Se recomandă evitarea consumului de alcool etilic sau utilizarea de medicamente ce conțin alcool etilic.

#### **Asocieri ce necesită precauție**

#### Legate de toate medicamentele antidiabetice

##### *Clorpromazina:*

La doze mari (100 mg clorpromazină pe zi), determină creșterea glicemiei (prin scăderea eliberării de insulină).

Precauții de utilizare: se previne pacientul și se începe automonitorizarea glicemiei. Dacă este posibil se ajustează doza de antidiabetic pe parcursul tratamentului cu neuroleptic și după terminarea acestuia.

##### *Corticosteroizi (glucocorticoizi) și tetracosactid (administrare sistemică și locală):*

Creșterea glicemiei, asociată uneori cu cetoză (glucocorticoizii scad toleranța la carbohidrați).

Precauții de utilizare: se previne pacientul și se începe automonitorizarea glicemiei. Dacă este posibil se ajustează doza de antidiabetic în timpul tratamentului cu corticosteroizi și după terminarea acestuia.

##### *Agoniști $\beta_2$ :*

Creșterea nivelului glicemiei datorită agoniștilor  $\beta_2$

Precauții de utilizare: se previne pacientul și se începe automonitorizarea glicemiei. Dacă este posibil se trece la tratament cu insulină.

##### *Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (de exemplu captopril, enalapril):*

IECA pot scădea nivelul glicemiei. Dacă este necesar, în timpul sau după întreruperea tratamentului cu IECA, se va ajusta doza de Glucovance.

#### Legate de metformină

##### *Diuretice:*

Acidoză lactică determinată de metformină, ca urmare a unei insuficiențe renale funcționale, legate eventual de administrarea de diuretice și în mod special, a celor de ansă.

##### *Substanțe de contrast iodate:*

Administrarea intravasculară a substanțelor de contrast pe bază de iod poate determina insuficiență renală. Aceasta poate determina acumulare de metformină și poate predispute la acidoză lactică.

Ținând cont de starea funcției renale, se va întrerupe administrarea de Glucovance cu 48 de ore înaintea testului sau în timpul testului și nu se va relua tratamentul înainte de 48 de ore, dar numai după reevaluarea funcției renale, care să fie găsită ca fiind normală.

## Legate de glibenclamidă

### *Beta-blocante:*

Toate beta-blocantele maschează unele din simptomele hipoglicemiei: palpitațiile și tahicardia. Cele mai multe beta-blocante neselective cresc incidența și severitatea stărilor de hipoglicemie. Pacientul trebuie prevenit și începută automonitorizarea glicemiei, mai ales la începutul tratamentului.

### *Fluconazol:*

Creșterea timpului de înjumătățire a derivaților de sulfoniluree, cu eventuala apariție a manifestărilor hipoglicemice.

Se previne pacientul și se începe automonitorizarea glicemiei și, dacă este posibil, se ajustează tratamentul cu antidiabetice în timpul administrării de fluconazol și după întreruperea acestuia.

### *Bosentan*

Risc de scădere a efectului hipoglicemiant al glibenclamidei deoarece bosentan reduce concentrația plasmatică a glibenclamidei. La pacienții tratați concomitent cu glibenclamidă și bosentan, a fost raportat un risc accentuat de creștere a valorilor enzimelor hepatice.

Se previne pacientul, se începe monitorizarea glicemiei și a valorilor enzimelor hepatice și se ajustează dozajul tratamentului antidiabetic, dacă este necesar.

### *Chelatori ai acizilor biliari:*

Când se administrează concomitent concentrația plasmatică de glibenclamidă este redusă ceea ce poate conduce la un efect hipoglicemic redus. Acest efect nu a fost observat dacă glibenclamida este administrată cu o anumită perioadă de timp înainte de administrarea celui alt medicament. Se recomandă ca Glucovance să fie administrat cu cel puțin 4 ore înainte de chelatori ai acizilor biliari.

## **Alte interacțiuni: asocieri ce trebuie luate în considerare:**

## Legate de glibenclamidă

### *Desmopresină:*

Scăderea efectului antidiuretic.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice sau preclinice referitoare la sarcini expuse terapiei cu Glucovance.

### Riscuri legate de diabetul zaharat

Când nu poate fi menținut sub control, diabetul (gestațional sau permanent), duce la creșterea incidenței anomaliilor congenitale și a mortalității perinatale. Diabetul zaharat trebuie ținut sub control pe toată durata sarcinii pentru a reduce riscul apariției anomaliilor congenitale.

### Riscuri legate de metformină (vezi pct.5.3)

Studiile efectuate la animale nu au demonstrat existența unor efecte nocive asupra sarcinii, dezvoltării embrionare sau fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale.

Datele limitate privind utilizarea de metformină la femeile gravide nu au evidențiat un risc crescut de apariție a anomaliilor congenitale.

### Riscuri legate de glibenclamidă (vezi pct.5.3)

Studiile efectuate la animale nu au demonstrat existența unui risc teratogen.

În absența efectului teratogen la animale, nu sunt de așteptat malformații fetale la om deoarece, până în prezent, substanțele care produc malformații la om s-au dovedit teratogene și la 2 specii în studiile bine controlate la animale.

În practica clinică, nu există în prezent date relevante pe care să se bazeze o evaluare a potențialelor malformații sau fetotoxicității datorate glibenclamidei administrate în timpul sarcinii.

#### Abordare terapeutică

Controlul adecvat al glicemiei permite o dezvoltare normală a sarcinii la această categorie de pacienți. Glucovance nu trebuie utilizat în tratamentul diabetului pe perioada sarcinii.

Este foarte important ca pentru menținerea glicemiei normale să fie utilizată insulina. În cazul diabetului gestațional se recomandă trecerea de la antidiabeticele orale la insulină imediat ce femeia intenționează să rămână gravidă sau în cazul în care ea a utilizat antidiabetice orale la începutul sarcinii. De asemenea, se recomandă monitorizarea glicemiei neonatale.

#### Alăptarea

Metformina este eliminată în laptele matern. Nu au putut fi observate reacții adverse la nou-născuți/copii alăptați de mame aflate sub tratament cu metformină. Cu toate acestea, la om, în absența datelor privitoare la trecerea glibenclamidei în laptele matern și ținând cont de riscurile hipoglicemiei la nou-născut, acest medicament este contraindicat în timpul alăptării.

#### Fertilitatea

Nu s-a observat afectarea fertilității la șobolani masculi sau femele, în cazul administrării de metformină în doze de până la 600 mg/kg/zi, care reprezintă de aproximativ trei ori doza maximă recomandată la om pe baza comparării ariilor de suprafață corporală.

Fertilitatea șobolanilor masculi sau femele nu a fost afectată de administrarea orală de glibenclamidă la doze de 100 și 300 mg/kg/zi.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Pacienții trebuie preveniți în legătură cu simptomele hipoglicemiei și trebuie sfătuiți să fie precauți când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

La începerea tratamentului, cele mai frecvente reacții adverse sunt greață, vomă, diaree, durere abdominală și pierderea apetitului, care dispar spontan în majoritatea cazurilor. Pentru prevenirea lor se recomandă administrarea Glucovance în 2 sau 3 prize zilnice și creșterea treptată a dozelor. Tulburări vizuale trecătoare pot apărea la începutul tratamentului datorită scăderii glicemiei.

Următoarele reacții adverse pot apărea sub tratamentul cu Glucovance.

Frecvența de apariție este definită după cum urmează: foarte frecvente  $\geq 1/10$ ; frecvente  $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ; mai puțin frecvente  $\geq 1/1000$  -  $< 1/100$ ; rare  $\geq 1/10000$  -  $< 1/1000$ ; foarte rare  $< 1/10000$ .

#### **Tulburări hematologice și limfatice:**

Acestea sunt reversibile dacă se întrerupe tratamentul.

*Rare:* Leucopenie, trombocitopenie.

*Foarte rare:* Agranulocitoză, anemie hemolitică, aplazie medulară și pancitopenie.

#### **Tulburări metabolice și de nutriție:**

Hipoglicemie (vezi pct.4.4)

*Mai puțin frecvente:* Crize de porfirie hepatică și porfirie cutanată.



*Foarte rare:* Acidoză lactică (vezi pct. 4.4).

Scăderea absorbției de vitamină B<sub>12</sub> cu scăderea valorilor serice în cazul tratamentului pe termen lung cu metformină. Se va lua în considerare o astfel de etiologie la pacienții cu anemie megaloblastică.

În caz de ingestie de alcool etilic poate apărea reacție de tip disulfiram.

#### **Tulburări ale sistemului nervos:**

*Frecvente:* Modificări de gust.

#### **Tulburări oculare:**

Pot apărea tulburări tranzitorii de vedere, în special la începutul tratamentului datorită scăderii glicemiei.

#### **Tulburări gastro-intestinale:**

*Foarte frecvente:* Tulburări gastro-intestinale precum: greață, vărsături, diaree, dureri abdominale și pierderea apetitului. Aceste efecte secundare pot apărea frecvent la începutul tratamentului și pot dispărea spontan în timpul tratamentului în majoritatea cazurilor. Pentru a preveni aceste efecte secundare, se recomandă administrarea Glucovance în 2-3 prize pe zi.

Creșterea treptată a dozei va îmbunătăți tolerabilitatea digestivă.

#### **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:**

Poate apărea o reacție de hipersensibilitate încrucișată între sulfonamide și derivații lor.

*Rare:* Reacții cutanate ca prurit, urticarie, rash maculopapular.

*Foarte rare:* Angeită alergică cutanată și viscerală, eritem multiform, dermatită exfoliantă, fotosensibilizare, urticarie ce poate evolua spre colaps. Pot apărea reacții încrucișate la sulfonamide și derivați.

#### **Tulburări hepatobiliare:**

*Foarte rare:* Modificări ale funcției hepatice sau hepatită necesitând întreruperea tratamentului.

#### **Investigații diagnostice:**

*Mai puțin frecvente:* În general o creștere moderată a ureei și creatininei serice.

*Foarte rare:* Hiponatremie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## **4.9 Supradozaj**

Dozele foarte mari pot grăbi apariția hipoglicemiei datorată prezenței derivaților de sulfoniluree (vezi pct. 4.4.).

Dozele foarte mari sau existența concomitentă a factorilor de risc pot determina acidoză lactică datorită prezenței metforminei (vezi pct. 4.4.). Acidoza lactică este o urgență medicală și trebuie tratată în spital. Cel mai eficace tratament constă în eliminarea lactatului și a metforminei prin hemodializă.

Clearance-ul plasmatic al glibenclamidei poate fi prelungit la bolnavii cu afecțiuni hepatice. Deoarece glibenclamida se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, ea nu poate fi eliminată prin dializă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: biguanide și sulfonamide în combinații, codul ATC: A10BD02

Metformina este o biguanidă cu efect antihiperglicemic la diabetici, scăzând atât glicemia bazală cât și pe cea postprandială. Nu stimulează secreția insulinică și, astfel, nu produce hipoglicemie.

Metformina acționează prin 3 mecanisme:

- (1) reduce formarea de glucoză hepatică prin inhibarea gluconeogenezei și a glicogenolizei,
- (2) la nivel muscular, prin creșterea sensibilității la insulină, stimulează captarea periferică și utilizarea glucozei,
- (3) întârzie absorbția intestinală a glucozei.

Metformina stimulează sinteza intracelulară de glicogen prin acționarea asupra glicogen-sintetazei. Metformina crește capacitatea de transport a tuturor tipurilor de transportori membranari de glucoză (GLUT).

La om, independent de acțiunea asupra glicemiei, metformina are efecte favorabile și asupra metabolismului lipidic. Acest lucru s-a observat pentru doze terapeutice în studii clinice controlate efectuate pe termen mediu sau lung: metformina scade nivelul colesterolului total, LDL colesterolului și trigliceridelor. În studiile clinice realizate până în prezent pentru terapia combinată de metformină și glibenclamidă, aceste efecte favorabile asupra metabolismului lipidic nu au fost demonstrate.

Glibenclamida face parte din a II-a generație de derivați de sulfoniluree cu timp mediu de înjumătățire plasmatică. Ea determină scăderea acută a glicemiei prin stimularea eliberării de insulină din pancreas, acest efect fiind dependent de prezența celulelor beta funcționale în insulele Langerhans.

Stimularea secreției insulinice postprandiale de către glibenclamidă are o importanță majoră.

Administrarea glibenclamidei la diabetici induce creșterea răspunsului postprandial al secreției de insulină. Creșterea răspunsului postprandial al secreției de insulină și peptidul C persistă după cel puțin 6 luni de la începerea tratamentului.

Metformina și glibenclamida au locuri și mecanisme diferite de acțiune dar efectul lor este complementar. Glibenclamida stimulează pancreasul să secrete insulină, în timp ce metformina scade rezistența celulară la insulină acționând la nivel periferic (mușchi striat) și hepatic asupra sensibilității la insulină.

Rezultatele din studiile clinice dublu-orb, controlate, în comparație cu produse de referință pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, inadecvat controlat prin monoterapie cu metformină sau glibenclamidă asociată cu dietă și exerciții fizice, au demonstrat că asocierea celor două substanțe a avut un efect sinergic în controlul glicemiei.

#### **Copii și adolescenți:**

Într-un studiu controlat activ, dublu orb, desfășurat pe o perioadă de 26 de săptămâni, s-au urmărit 167 de copii cu diabet zaharat tip 2, cu vârsta cuprinsă între 9 și 16 ani, necontrolați adecvat cu dietă și exercițiu fizic, cu sau fără tratament antidiabetic oral. Administrarea unui tratament cu o combinație fixă de 250 mg clorhidrat de metformină și 1,25 mg glibenclamidă nu s-a dovedit superioară în reducerea HbA1C în comparație cu administrarea separată de metformină sau glibenclamidă.

De aceea, Glucovance nu trebuie utilizat la copii.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Proprietăți legate de asociere

Biodisponibilitatea asocierii metformină-glibenclamidă este similară cu cea observată dacă se administrează concomitent un comprimat filmat de metformină și un comprimat filmat de glibenclamidă.

Biodisponibilitatea metforminei din asociere nu este afectată de ingestia de alimente. Biodisponibilitatea glibenclamidei din asociere nu este afectată de ingestia de alimente, dar viteza sa de absorbție este stimulată de ingestia de alimente.

### Proprietăți legate de metformină

#### Absorbție

După administrarea orală a unei doze de metformină, sub formă de comprimat, concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) este atinsă în aproximativ 2,5 ore ( $t_{max}$ ). Biodisponibilitatea absolută după administrarea unui comprimat de metformină de 500 mg sau 850 mg este de aproximativ 50-60% la subiecții sănătoși. După administrarea orală, fracția neabsorbită regăsită în materiile fecale a fost de 20-30%.

După administrarea orală, absorbția este incompletă și saturabilă. Se presupune că absorbția metforminei nu este liniară. La dozele și schema terapeutică uzuale, concentrațiile plasmatică la starea de echilibru se obțin după 24-48 ore și sunt în general sub  $1\mu\text{g/ml}$ . În studiile clinice controlate, concentrația plasmatică maximă de metformină ( $C_{max}$ ) nu a depășit  $5\mu\text{g/ml}$ , chiar și la doze maxime.

#### Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este neglijabilă. Metformina pătrunde în eritrocite. Concentrația maximă sanguină este mai mică decât cea plasmatică și apare în aproximativ același timp. Eritrocitele reprezintă cel mai probabil un compartiment de distribuție secundar. Volumul mediu de distribuție plasmatic ( $V_d$ ) variază de la 63 la 276 l.

#### Metabolizare

Metformina este eliminată nemetabolizată prin urină. La om nu s-au identificat metaboliți.

#### Eliminare

Clearance-ul renal al metforminei este  $> 400\text{ ml/min}$ , ceea ce indică o eliminare prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. După o doză orală, timpul de înjumătățire prin eliminare terminal, aparent este aproximativ 6,5 ore.

În cazul afectării funcției renale, clearance-ul renal este scăzut în aceeași proporție cu cel al creatininei; în aceste cazuri, timpul de înjumătățire prin eliminare este prelungit, ceea ce duce la creșterea concentrațiilor plasmatică de metformină.

### Proprietăți legate de glibenclamidă

#### Absorbție

Glibenclamida este rapid absorbită după administrarea orală ( $> 95\%$ ). Concentrația plasmatică maximă este atinsă în aproximativ 4 ore.

#### Distribuție

Glibenclamida se leagă în proporție mare de albuminele plasmatică (99%), fenomen răspunzător pentru unele interacțiuni medicamentoase.

#### Metabolizare

Glibenclamida este metabolizată complet în ficat în doi metaboliți. Insuficiența hepatică scade metabolizarea hepatică a glibenclamidei, încetinind apreciabil eliminarea sa.

## Eliminare

Glibenclamida este excretată sub formă de metaboliți prin bilă (60%) și prin urină (40%), eliminarea fiind completă după 45-72 ore. Timpul terminal de înjumătățire prin eliminare este de 4-11 ore.

Excreția biliară a metaboliților crește în caz de insuficiență renală proporțional cu severitatea acesteia, până când clearance-ul creatininei ajunge la 30 ml/min. Astfel, eliminarea glibenclamidei nu este afectată de insuficiența renală atât timp cât clearance-ul creatininei nu scade sub 30 ml/min.

## Copii și adolescenți

Nu s-au evidențiat diferențe între farmacocinetica glibenclamidei și metforminei la copiii și adulții sănătoși, raportate la greutate și sex.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii preclinice privind asocierea metformină-glibenclamidă.

Datele preclinice privind metformina și glibenclamida nu au evidențiat riscuri speciale de utilizare la om, având la bază studiile convenționale de toxicitate la doze repetate, studiile de genotoxicitate, potențialul carcinogen.

Studiile cu metformină și glibenclamidă efectuate pe animale nu indică în mod direct sau indirect efecte dăunătoare în privința sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării de după naștere.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Nucleu

Celuloză microcristalină  
Croscarmeloză sodică  
Povidonă K30  
Stearat de magneziu.

#### Film

Opadry 31-F22700 (galben) conține:  
lactoză monohidrat,  
hipromeloză,  
dioxid de titan (E 171),  
macrogol,  
oxid galben de fer (E 172),  
oxid roșu de fer (E 172),  
galben de chinolină lac (E 104)).

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 2 blistere PCV/Al a câte 15 comprimate filmate.

Cutie cu 4 blistere PCV/Al a câte 15 comprimate filmate.

Cutie cu 6 blistere PCV/Al a câte 15 comprimate filmate.

Cutie cu 8 blistere PCV/Al a câte 15 comprimate filmate.

Cutie cu 3 blistere PCV/Al a câte 20 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Santé s.a.s.

37 rue Saint-Romain, 69379 Lyon Cedex 08,

Franța

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

6742/2014/01-05

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: August 2014.

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

August 2014.