

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Glucovance 500 mg/5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 500 mg metforminklorida, što odgovara 390 mg metformina i 5 mg glibenklamida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Svaka filmom obložena tableta sadrži 4,32 mg laktoza hidrata. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Žute, bikonveksne, filmom obložene tablete u obliku kapsule, s utisnutim „5“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje šećerne bolesti tipa 2 kod odraslih osoba, umjesto prethodnog kombiniranog liječenja metforminom i glibenklamidom, kod bolesnika čija je glikemija stabilna i dobro kontrolirana.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Lijek je namijenjen samo odraslim osobama.

Općenito

Kao i kod drugih hipoglikemijskih lijekova, doza se mora prilagoditi prema metaboličkom odgovoru svakog bolesnika (glikemija, HbA_{1c}).

Odrasli s normalnom funkcijom bubrega (GFR ≥ 90 ml/min)

Glucovance 500mg/5 mg primjenjuje se kada se lijekom Glucovance 500mg/2,5 mg ne postiže odgovarajuća kontrola bolesti.

Započinjanje liječenja

Liječenje kombiniranim lijekom Glucovance mora se započeti dozom koja odgovara prethodnim individualnim dozama metformina i glibenklamida; doze se postepeno individualno povećavaju ovisno o rezultatima glikemije.

Prilagodba doze

Doza se mora prilagođavati svaka 2 tjedna ili dulje, za po jednu tabletu, ovisno o rezultatima glikemije.

Postupni porast doze može imati povoljan utjecaj na gastrointestinalnu podnošljivost te spriječiti nastup hipoglikemije.

Najviša dnevna preporučena doza

- Najviša dnevna preporučena doza je 3 tableta Glucovance 500 mg/5 mg.
- U iznimnim slučajevima mogu se preporučiti do 4 tablete Glucovance 500 mg/5 mg dnevno.

Kombinacija s inzulinskom terapijom

Nema dostupnih kliničkih podataka o istodobnoj primjeni ovog lijeka i terapije inzulinom.

Oštećenje funkcije bubrega

GFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i u starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci.

Maksimalnu dnevnu dozu metformina treba po mogućnosti podijeliti u 2-3 dnevne doze. Čimbenike koji mogu povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4.) potrebno je provjeriti prije nego što se počne razmatrati uvođenje metformina u bolesnika s GFR < 60 ml/min.

Ako nije dostupna odgovarajuća jačina lijeka Glucovancea, potrebno je primijeniti pojedinačne komponente zasebno umjesto fiksne kombinacije.

GFR ml/min	Metformin	Glibenklamid
60-89	Maksimalna dnevna doza je 3000 mg Može se razmotriti sniženje doze s obzirom na slabljenje funkcije bubrega.	Sniženje doze nije potrebno.
45-59	Maksimalna dnevna doza je 2000 mg Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Maksimalna dnevna doza je 10,5 mg.
30-44	Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Maksimalna dnevna doza je 10,5 mg. Ne preporučuje se započinjanje liječenja zbog rizika od hipoglikemije.
<30	Metformin i glibenklamid su kontraindicirani.	

Stariji bolesnici

Kod starijih bolesnika doza Glucovancea mora se prilagoditi parametrima bubrežne funkcije (započeti s 1 tabletom Glucovance 500 mg/2,5 mg); neophodna je redovita provjera bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4.).

Bolesnici u dobi od 65 godina i stariji: početna doza i doza održavanja glibenklamida moraju se pažljivo prilagoditi kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije. Liječenje je potrebno započeti s najmanjom dostupnom dozom i postupno je povećavati ako je potrebno (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se primjena Glucovancea u djece (vidjeti dio 5.1.).

Način primjene

Primjena kroz usta.

Način doziranja ovisi o dozi pojedinog bolesnika:

- jednom dnevno, ujutro pri doručku, za doziranje od 1 tablete dnevno
- dva puta dnevno, ujutro i uvečer, za doziranje od 2 ili 4 tablete dnevno
- tri puta dnevno, ujutro, u podne i navečer, za doziranje od 3 tablete dnevno.

Tablete se moraju uzeti uz obrok. Način doziranja se mora prilagoditi individualnim prehrabnim navikama bolesnika. Međutim, svaki unos mora biti popraćen obrokom s dostatnim sadržajem ugljikohidrata, kako bi se spriječio nastup hipoglikemijskih epizoda.

Kada se Glucovance uzima istodobno sa sekvestrantom žučne kiseline, preporučuje se primijeniti Glucovance najmanje 4 sata prije sekvestranta žučne kiseline kako bi se umanjio rizik od smanjene apsorpcije (vidjeti dio 4.5.).

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatne tvari, neki drugi preparat sulfonilureje i sulfonamide ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- šećerna bolest tipa 1 (diabetes mellitus ovisan o inzulinu), dijabetička pretkoma
- bilo koja vrsta akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza)
- teško zatajenje bubrega (GFR<30 ml/min)
- akutna stanja koja mogu pogoršati bubrežnu funkciju poput: dehidracije, teške infekcije, šoka
- bolest koja može izazvati tkivnu hipoksiju (osobito akutne bolesti ili pogoršanje kroničnih bolesti) poput dekompenziranog srčanog zatajenja, respiratornog zatajenja, nedavno preboljelog infarkta miokarda, šoka
- insuficijencija jetre, akutno trovanje alkoholom, alkoholizam
- porfirija
- dojenje
- istovremena primjena s mikonazolom (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Laktacidoza

Laktacidoza, vrlo rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze.

U slučaju dehidracije (teški proljev ili povraćanje, vrućica ili smanjen unos tekućine), potrebno je privremeno prekinuti primjenu metformina i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.

U bolesnika liječenih metforminom potreban je oprez kad se započinje s primjenom lijekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL-ovi). Drugi čimbenici rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontrolirana šećerna bolest, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s hipoksijom, kao i istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti informirani o riziku od laktacidoze. Značajke laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, bolesnik treba prestati uzimati metformin i odmah potražiti pomoć liječnika. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi (<7,35), povišene razine laktata u plazmi (>5 mmol/l) i povećan anionski procjep te omjer laktata i piruvata.

Hipoglikemija

Budući sadržava sulfonilureju, Glucovance izlaže bolesnika riziku nastupa hipoglikemijskih epizoda. Nakon započinjanja liječenja, progresivnom titracijom doze može se spriječiti nastup hipoglikemije. Ovaj lijek smije se propisati samo ako se bolesnik pridržava pravilnog rasporeda obroka (uključujući

doručak). Važno je da je unos ugljikohidrata pravilan, budući je rizik od hipoglikemije povećan kasnim obrokom te nedovoljnim ili neuravnoteženim unosom ugljikohidrata. Hipoglikemija će se vjerojatnije dogoditi tijekom dijete s ograničenim unosom energetskih sastojaka, nakon intenzivne ili produljene tjelesne aktivnosti, u slučaju unosa alkohola ili tijekom primjene kombinacije hipoglikemika.

Dijagnoza:

Simptomi hipoglikemije su: glavobolja, glad, mučnina, povraćanje, izraziti umor, poremećaji spavanja, nemir, agresija, poremećaji koncentracije i reakcija, depresija, konfuzija, smetnje u govoru, poremećaji vida, drhtanje, paraliza i parestezija, omaglica, delirij, konvulzije, somnolencija, nesvjestica, plitko disanje i bradikardija. Uslijed kontraregulacije uzrokovane hipoglikemijom mogu se pojaviti znojenje, strah, tahikardija, hipertenzija, palpitacije, angina i aritmije. Ovi kasniji simptomi mogu izostati ako se hipoglikemija razvijala polako, u slučaju autonomne neuropatije ili kada bolesnik uzima beta blokatore, klonidin, rezerpin, gvanetidin ili simpatomimetike.

Liječenje hipoglikemije:

Umjereni simptomi hipoglikemije bez gubitka svijesti ili neuroloških manifestacija trebaju se ispraviti trenutnim unosom šećera. Mora se osigurati prilagodba doziranja i/ili promjena prehrambenih navika. Također su moguće teške hipoglikemijske reakcije praćene komom, napadajima ili drugim neurološkim znacima, što je hitno medicinsko stanje koje odmah po dijagnozi ili pri sumnji zahtijeva trenutno liječenje intravenskom glukozom prije hitne hospitalizacije bolesnika.

Za smanjenje rizika od hipoglikemijskih epizoda važni su pažljiv odabir bolesnika i doziranja te odgovarajuće upute bolesniku. Ako bolesnik podliježe ponovljenim hipoglikemijskim epizodama koje su ili teške ili ih bolesnik nije svjestan, umjesto Glucovancea moraju se razmotriti druge mogućnosti liječenja šećerne bolesti.

Čimbenici koji pogoduju nastanku hipoglikemije:

- istodobno konzumiranje alkohola, naročito u kombinaciji s gladovanjem;
- odbijanje ili (posebno kod starijih bolesnika) nemogućnost suradnje s bolesnikom;
- pothranjenost, nepravilni obroci, propušteni obroci, gladovanje ili promjene u dijete;
- loša ravnoteža između tjelovježbe i unosa ugljikohidrata;
- bubrežno zatajenje;
- teško zatajenje jetre;
- predoziranje Glucovanceom;
- neki endokrini poremećaji: insuficijencija štitne žlijezde, pituitarna insuficijencija i insuficijencija nadbubrežne žlijezde;
- istodobna primjena nekih drugih lijekova (vidjeti dio 4.5.).

Stariji bolesnici:

Dob od 65 i više godina identificirana je kao faktor rizika za hipoglikemiju u bolesnika liječenih sulfonilurejama. Hipoglikemiju može biti teško prepoznati u starijih bolesnika. Početna doza i doza održavanja glibenklamida moraju se pažljivo prilagoditi kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.2.).

Zatajenje jetre i bubrega:

Farmakokinetika i/ili farmakodinamika Glucovancea mogu biti promijenjene kod bolesnika sa zatajenjem jetre ili teškim bubrežnim zatajenjem. Ako se kod takvih bolesnika javi hipoglikemija, ona može biti produljena te se mora primijeniti prikladno liječenje.

Informacije za bolesnika

Rizici od hipoglikemije, njeni simptomi i liječenje, kao i predisponirajuća stanja, moraju se objasniti bolesniku i njegovoj obitelji. Slično tomu, mora se razmotriti rizik od laktacidoze u slučaju nespecifičnih znakova poput mišićnih grčeva udruženih s probavnim smetnjama, abdominalnom boli i teškom astenijom, dispneje koja se pripisuje acidozi, hipotermije i kome.

Naročito se bolesnike mora informirati o važnosti pridržavanja dijete, programa redovite tjelovježbe i redovite kontrole glikemije.

Neravnoteža glukoze u krvi

U slučaju kirurškog zahvata ili nekog drugog razloga za dijabetičku dekompenzaciju, umjesto ovog liječenja mora se planirati privremeno liječenje inzulinom.

Simptomi hiperglikemije su: učestalo mokrenje, prekomjerna žeđ i suhoća kože.

Srčana funkcija

Bolesnici koji boluju od srčanog zatajenja imaju povećan rizik od hipoksije i bubrežnog zatajenja. Kod bolesnika sa stabilnim kroničnim srčanim zatajenjem, moguća je primjena Glucovancea uz redovitu kontrolu srčane i bubrežne funkcije.

Glucovance je kontraindiciran kod bolesnika s akutnim i nestabilnim srčanim zatajenjem (vidjeti dio 4.3.).

Funkcija bubrega

GFR je potrebno procijeniti prije početka liječenja i redovito nakon toga, vidjeti dio 4.2. Metformin je kontraindiciran u bolesnika s $GFR < 30$ ml/min i njegovu je primjenu potrebno privremeno prekinuti ako su prisutna stanja koja mijenjaju funkciju bubrega, vidjeti dio 4.3.).

Primjena jodiranih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze. Primjenu metformina treba prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti dijelove 4.2. i 4.5.

Istodobna primjena glibenklamida s drugim lijekovima

Ne preporučuje se istodobna primjena glibenklamida s alkoholom, fenilbutazonom ili danazolom (vidjeti dio 4.5.).

Kirurški zahvat

Primjena metformina mora se prekinuti u vrijeme kirurškog zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. S terapijom se smije ponovno započeti tek nakon što je od kirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane prošlo najmanje 48 sati i pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

Druge mjere opreza

Svi bolesnici trebaju nastaviti svoju dijetu s pravilnom dnevnom raspodjelom unosa ugljikohidrata. Pretili bolesnici trebaju nastaviti s dijetom s ograničenim energetske unosom.

Redovna tjelovježba potrebna je isto tako kao i uzimanje lijeka Glucovance. Uobičajene laboratorijske pretrage praćenja šećerne bolesti (glikemija, HbA1c) moraju se provoditi redovito.

Metformin može smanjiti razine vitamina B12 u serumu. Rizik od nastanka niskih razina vitamina B12 povećava se s povećanjem doze metformina, trajanjem liječenja i/ili u bolesnika s čimbenicima rizika za koje je poznato da uzrokuju nedostatak vitamina B12. U slučaju sumnje na nedostatak vitamina B12 (kao kod anemije ili neuropatije), potrebno je pratiti razine vitamina B12 u serumu. U bolesnika s čimbenicima rizika za nedostatak vitamina B12 moglo bi biti potrebno periodičko praćenje vitamina B12. Terapija metforminom treba se nastaviti sve dok se tolerira i nije kontraindicirana te dok je odgovarajuća korektivna terapija za nedostatak vitamina B12 predviđena u skladu s trenutnim kliničkim smjernicama.

Liječenje bolesnika s nedostatkom G6PD preparatima sulfonilureje može dovesti do hemolitičke anemije. Budući da glibenklamid pripada kemijskoj skupini sulfonilureja, preporuča se oprez pri

primjeni Glucovancea u bolesnika s nedostatkom G6PD te se može razmotriti primjena drugog lijeka koji ne sadržava sulfonilureju.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindicirane kombinacije

Vežane uz glibenklamid

Mikonazol (primijenjen sistemski, oromukozni gel):

Povećanje hipoglikemijskog učinka s mogućim nastupom hipoglikemijskih manifestacija ili čak kome (vidjeti dio 4.3.).

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Vežane uz sulfonilureju

Alkohol

Učinak antabusa (netolerancija alkohola), dokazan za klorpropramid, glibenklamid, glipizid, tolbutamid.

Povećanje hipoglikemijske reakcije (inhibicija kompenzacijske reakcije), što može olakšati nastup hipoglikemijske kome (vidjeti dio 4.4.).

Izbjegavati alkoholna pića i lijekove koji sadržavaju alkohol.

Fenilbutazon (primijenjen sistemski)

Pojačanje hipoglikemijskog učinka sulfonilureje (istiskivanje sulfonilureje iz mjesta vezivanja na protein i/ili smanjenje njezine eliminacije). Po mogućnosti koristiti drugi protuupalni lijek koji iskazuje manje interakcija ili upozoriti bolesnika i pojačati samokontrolu glukoze u krvi; ako je potrebno prilagoditi doziranje tijekom liječenja s protuupalnim lijekom i nakon njegovog ukidanja.

Vežane uz sve antidijabetike

Danazol:

Ako se ova kombinacija ne može izbjeći, upozoriti bolesnika i pojačati samokontrolu i kućno mjerenje glukoze u krvi. Po mogućnosti, tijekom liječenja danazolom te nakon njegova ukidanja prilagoditi dozu antidijabetika.

Vežane uz metformin

Alkohol

Intoksikacija alkoholom povezana je s povećanim rizikom od laktacidoze, osobito u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

Jodirana kontrastna sredstva

Primjena metformina se mora prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.

Kombinacije čija primjena zahtijeva mjere opreza

Vežane uz sve antidijabetike

Klorpromazin:

Kod visokih doza (100 mg dnevno klorpromazina), povišenje glukoze u krvi (smanjenje otpuštanja inzulina).

Mjere opreza pri uporabi: upozoriti bolesnika i pojačati samokontrolu glukoze u krvi. Po mogućnosti prilagoditi dozu antidijabetika tijekom liječenja neuroleptikom i nakon njegova ukidanja.

Kortikosteroidi (glukokortikoidi) i tetrakosaktid (primijenjen sistemski i lokalno):

Povišenje glukoze u krvi, ponekad udruženo s ketozom (smanjena tolerancija ugljikohidrata s kortikosteroidima).

Mjere opreza pri uporabi: upozoriti bolesnika i pojačati samokontrolu glukoze u krvi. Po mogućnosti prilagoditi dozu antidijabetika tijekom liječenja kortikosteroidima i nakon njihova ukidanja.

β2-agonisti:

Povišenje glukoze u krvi zbog β2 agonističkog djelovanja.

Mjere opreza pri uporabi: upozoriti bolesnika, pojačati kontrolu glukoze u krvi i po mogućnosti prijeći na liječenje inzulinom.

Vežane uz metformin

Neki lijekovi mogu štetno utjecati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAIL-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagonist receptora angiotenzina II i diuretike, osobito diuretike Henleove petlje. Kad se takvi lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

Organski kationski prijenosnici (OCT)

Metformin je supstrat oba prijenosnika OCT1 i OCT2.

Istodobna primjena metformina s:

- inhibitorima OCT1 (poput verapamila) može smanjiti djelotvornost metformina.
- induktorima OCT1 (poput rifampicina) može povećati gastrointestinalnu apsorpciju i djelotvornost metformina.
- inhibitorima OCT2 (poput cimetidina, dolutegravira, ranolazina, trimetoprima, vandetaniba, izavukonazola) može smanjiti bubrežnu eliminaciju metformina i time prouzročiti povećanu koncentraciju metformina u plazmi.
- inhibitorima OCT1 i OCT2 (poput krizotiniba i olapariba) može izmijeniti djelotvornost i bubrežnu eliminaciju metformina.

Tijekom istodobne primjene metformina s ovim lijekovima savjetuje se oprez, osobito u bolesnika s oštećenjem bubrega, jer se koncentracija metformina u plazmi može povećati. Ukoliko je potrebno, može se razmotriti prilagodba doze metformina jer inhibitori/induktori OCT-a mogu izmijeniti djelotvornost metformina.

Vežane uz glibenklamid

Beta blokatori:

Svi beta-blokatori prikrivaju neke simptome hipoglikemije: palpitacije i tahikardiju;

Većina nekardioselektivnih beta-blokatora povećava incidenciju i težinu hipoglikemije.

Upozoriti bolesnika i pojačati samokontrolu glukoze u krvi, posebice na početku liječenja.

Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (npr. kaptopril, enalapril):

ACE inhibitori mogu smanjiti razinu glukoze u krvi. Ako je potrebno, prilagoditi dozu Glucovancea tijekom liječenja ACE inhibitorima i nakon njihovog ukidanja.

Flukonazol:

Produljenje poluvijeka sulfonilureje s mogućim nastupom hipoglikemijskih manifestacija. Upozoriti bolesnika i pojačati samokontrolu glukoze u krvi te po mogućnosti prilagoditi dozu antidijabetika tijekom liječenja flukonazolom i nakon njegova ukidanja.

Bosentan:

Bosentan smanjuje koncentraciju glibenklamida u plazmi te stoga postoji rizik od umanjavanja hipoglikemijskog učinka glibenklamida. Kod bolesnika koji su istodobno uzimali bosentan i glibenklamid zabilježen je povećan rizik od porasta razine jetrenih enzima.

Bolesnika je potrebno upozoriti na ove pojave, pratiti razinu šećera u krvi i jetrenih enzima te, ako je potrebno, prilagoditi dozu antidijabetika.

Sekvestranti žučne kiseline:

Kada se uzimaju istodobno smanjuje se koncentracija glibenklamida u plazmi što može uzrokovati smanjenje hipoglikemijskog učinka. Ovaj učinak nije uočen kada se glibenklamid daje određeno vrijeme prije primjene drugih lijekova. Preporučuje se primijeniti Glucovance najmanje 4 sata prije sekvestranta žučne kiseline.

Druge interakcije: kombinacije koje se moraju uzeti u obzir

Vežane uz glibenklamid

Dezmopresin:

Smanjenje antidiuretske aktivnosti.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih prekliničkih i kliničkih podataka o trudnoćama izloženim lijeku Glucovance.

Rizici povezani sa šećernom bolešću

Kada je nekontrolirana, šećerna bolest (gestacijska ili trajna) povećava učestalost kongenitalnih abnormalnosti i perinatalne smrtnosti. Tijekom razdoblja začeća šećerna bolest mora biti kontrolirana što je bolje moguće kako bi se smanjio rizik od kongenitalnih abnormalnosti.

Rizici povezani s metforminom (vidjeti dio 5.3.)

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na štetan učinak na trudnoću, embrionalni ili fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj.

Ograničena količina podataka o upotrebi metformina u trudnica ne ukazuje na povećan rizik od kongenitalnih anomalija.

Rizici povezani s glibenklamidom (vidjeti dio 5.3.)

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na teratogeni učinak. U odsutnosti teratogenog učinka kod životinja, fetalne se malformacije kod ljudi ne očekuju, budući su stvari kojima je do danas dokazano da kod ljudi uzrokuju malformacije pokazale teratogenost u dobro provedenim studijama na životinjama koje su uključivale dvije životinjske vrste.

U kliničkoj praksi trenutno nema relevantnih podataka na kojima bi se temeljila procjena mogućih malformacija ili fetotoksičnosti zbog glibenklamida kada se uzima tijekom trudnoće.

Liječenje

Aдекватna kontrola glukoze u krvi kod ove kategorije bolesnica omogućuje normalno odvijanje trudnoće. Glucovance se ne smije primjenjivati za liječenje šećerne bolesti u trudnoći.

Za postizanje adekvatne kontrole glukoze u krvi, obvezno se mora koristiti inzulin. Prijelaz s oralne terapije antidijabeticima na inzulin preporučuje se čim bolesnica planira trudnoću ili ako je trudnoća izložena ovom lijeku. Preporučuje se kontrola glukoze u krvi novorođenčeta.

Dojenje

Metformin se izlučuje u ljudsko mlijeko. Nisu zabilježene nuspojave u dojene novorođenčadi i dojenčadi majki koje su bile liječene samo metforminom. Kod ljudi, zbog nedostatka podataka o prolasku glibenklamida u majčino mlijeko, obzirom na rizik od neonatalne hipoglikemije, ovaj je lijek kontraindiciran u razdoblju dojenja.

Plodnost

Nije bilo utjecaja na plodnost muških ili ženskih štakora tretiranih metforminom kada se primjenjivao u dozama od 600 mg/kg/ dan, što je oko tri puta više od maksimalne preporučene dnevne doze u ljudi, s obzirom na usporedbe tjelesnih površina.

Nije bilo utjecaja na plodnost muških ili ženskih štakora tretiranih glibenklamidom oralno u dozi od 100 i 300 mg/kg/dan.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike se mora upozoriti na simptome hipoglikemije i savjetovati pojačan oprez kada voze ili koriste strojeve.

4.8. Nuspojave

Tijekom uvođenja liječenja najčešće nuspojave su mučnina, povraćanje, proljev, bol u trbuhu i gubitak apetita koji u većini slučajeva nestaju spontano. Za sprječavanje ovih simptoma preporučljivo je uzimati Glucovance u 2 do 3 dnevne doze te polagano povećavati doze. Moguće je javljanje prolaznih poremećaja vida na početku liječenja zbog smanjivanja glikemije.

Pri liječenju lijekom Glucovance mogu se pojaviti sljedeće nuspojave. Učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često: $\geq 1/10$; često: $\geq 1/100$ i $<1/10$; manje često: $\geq 1/1000$ i $<1/100$; rijetko: $\geq 1/10\ 000$ i $<1/1000$, vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$ i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Pretrage:

Manje često: prosječna do umjerena povišenja koncentracije serumske ureje i kreatinina.

Vrlo rijetko: hiponatrijemija.

Poremećaji krvi i limfnog sustava:

Nuspojave su reverzibilne nakon prekida liječenja.

Rijetko: leukopenija, trombocitopenija.

Vrlo rijetko: agranulocitoza, hemolitička anemija, aplazija koštane srži i pancitopenija.

Poremećaji živčanog sustava:

Često: poremećaji okusa.

Poremećaji oka:

Mogu se pojaviti prolazne smetnje vida na početku liječenja zbog sniženja razine glukoze u krvi.

Poremećaji probavnog sustava:

Vrlo često: Gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu i gubitak apetita. Ove nuspojave pojavljuju se najčešće prilikom započinjanja liječenja i u najvećem broju slučajeva spontano nestaju. Za njihovo sprječavanje preporučljivo je Glucovance uzimati u 2 ili 3 dnevne doze. Postupno povećavanje doze također može povećati gastrointestinalnu podnošljivost.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Može se javiti križna reaktivnost na sulfonamide i njihove derivate.

Rijetko: Kožne reakcije kao što su pruritis, urtikarija, makulopapularni osip.

Vrlo rijetko: kutani ili visceralni alergijski angitis, eritema multiforme, eksfolijativni dermatitis, fotosenzibilizacija, urtikarija koja se razvija u šok.

Poremećaji metabolizma i prehrane:

Hipoglikemija (vidjeti dio 4.4.).

Često: smanjenje/nedostatak vitamina B12 (vidjeti dio 4.4.).

Manje često: krize hepatičke i kožne porfirije.

Vrlo rijetko: Laktacidoza (vidjeti dio 4.4.).

Disulfiramu slična reakcija uz uzimanje alkohola

Poremećaji jetre i žuči:

Vrlo rijetko: abnormalne vrijednosti testova jetrene funkcije ili hepatitis koji zahtijevaju prestanak terapije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Predoziranje može potaknuti hipoglikemiju zbog prisutnosti sulfonilureje (vidjeti dio 4.4.).

Predoziranje visokim dozama ili postojanje konkomitantnih rizičnih čimbenika može dovesti do laktacidoze zbog prisustva metformina (vidjeti dio 4.4.). Laktacidoza je hitno medicinsko stanje i mora se liječiti u bolnici. Najučinkovitije liječenje je uklanjanje laktata i metformina hemodijalizom.

Klirens glibenklamida u plazmi može se produžiti kod bolesnika koji boluju od jetrenih bolesti. Kako se glibenklamid u velikoj mjeri veže za proteine, ne uklanja se dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje šećerne bolesti (antidijabetici), kombinacije oralnih antidijabetika; ATK oznaka: A 10 BD 02

Metformin je bigvanid s antihiperглиkemijskim učinkom koji snižava i postprandijalnu i bazalnu razinu glukoze u plazmi. Ne potiče izlučivanje inzulina i stoga ne uzrokuje hipoglikemiju.

Metformin može djelovati putem 3 mehanizma:

- (1) smanjenjem hepatičke proizvodnje glukoze inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize;
- (2) u mišiću, povećanjem osjetljivosti na inzulini, poboljšavanjem perifernog unosa i iskorištenja glukoze;
- (3) odgodom intestinalne apsorpcije glukoze.

Metformin stimulira intracelularnu sintezu glikogena djelovanjem na glikogen sintazu. Metformin povećava transportni kapacitet svih tipova membranskih transportera glukoze (GLUT).

Kod ljudi, neovisno o svom djelovanju na glikemiju, metformin ima povoljan učinak na metabolizam lipida. To svojstvo je pokazano u terapijskim dozama u kontroliranim, srednjim do dugotrajnim kliničkim ispitivanjima: metformin smanjuje ukupni kolesterol, LDL kolesterol i razine triglicerida. U do sada provedenim kliničkim studijama s kombinacijskom terapijom metforminom i glibenklamidom, nije bio pokazan ovaj povoljni učinak na metabolizam lipida.

Glibenklamid je druga generacija sulfonilureja sa srednjim poluvijekom: uzrokuje akutno snižavanje razine glukoze u krvi stimulacijom otpuštanja inzulina u gušterači; taj je učinak ovisan o prisustvu funkcionalnih beta stanica u Langerhansovim otočićima.

Stimulacija izlučivanja inzulina glibenklamidom kao odgovor na obrok od najveće je važnosti.

Primjena glibenklamida kod dijabetičara uzrokuje povišenje postprandijalnog inzulinskog odgovora. Povišeni postprandijalni odgovor inzulina i izlučivanje C-peptida zadržava se nakon najmanje 6 mjeseci liječenja.

Metformin i glibenklamid imaju različite mehanizme i mjesta djelovanja, ali je njihovo djelovanje komplementarno. Glibenklamid stimulira gušteraču na izlučivanje inzulina, dok metformin smanjuje staničnu rezistenciju na inzulin djelovanjem na perifernu (skeletalne mišiće) i jetrenu osjetljivost na inzulin.

Rezultati iz kontroliranih, dvostruko slijepih kliničkih ispitivanja u usporedbi s referentnim lijekovima u liječenju šećerne bolesti tipa 2 neadekvatno kontrolirane monoterapijom metforminom ili glibenklamidom u kombinaciji s dijetom i tjelovježbom, pokazali su da ova kombinacija ima aditivan učinak na regulaciju glukoze.

Pedijatrijska populacija:

U 26-tjednoj, aktivno kontroliranoj, dvostruko slijepoj kliničkoj studiji provedenoj u 167 pedijatrijskih bolesnika starosti od 9 do 16 godina sa šećernom bolešću tipa 2 koja nije odgovarajuće kontrolirana dijetom i tjelovježbom, sa ili bez oralne terapije antidijabeticima, fiksna kombinacija metforminklorida 250 mg i glibenklamida 1,25 mg nije se pokazala učinkovitijom od metforminklorida ili glibenklamida u smanjenju HbA1c vrijednosti u odnosu na početnu vrijednost. Stoga se, Glucovance ne smije primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Vezana uz kombinaciju

Bioraspoloživost metformina i glibenklamida u kombinaciji je slična onoj zabilježenoj kada se jedna tableta metformina i jedna tableta glibenklamida uzmu istodobno. Bioraspoloživost metformina u kombinaciji je nepromijenjena uzimanjem hrane. Bioraspoloživost glibenklamida u kombinaciji je nepromijenjena uzimanjem hrane, ali brzina apsorpcije glibenklamida se povećava jelom.

Vezana uz metformin

Apsorpcija

Nakon oralne doze metformina, T_{max} se postiže za 2,5 sata. Apsolutna bioraspoloživost tablete od 500 mg ili 850 mg metformina je oko 50-60% kod zdravih ispitanika. Nakon oralne doze, neapsorbirana frakcija u stolici je 20-30%.

Nakon oralne primjene, apsorpcija metformina je nepotpuna i odvija se do zasićenja. Smatra se da je farmakokinetika apsorpcije metformina nelinearna. Pri uobičajenim dozama metformina i rasporedu doziranja, koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže se dostiže unutar 24 do 48 sati i općenito iznosi manje od 1 $\mu\text{g/ml}$. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, maksimalna razina metformina u plazmi (C_{max}) ne prelazi 4 $\mu\text{g/ml}$ čak i pri maksimalnim dozama.

Distribucija

Vežanje na proteine plazme je zanemarivo. Metformin se raspodjeljuje u eritrocite. Vršna vrijednost u krvi je manja od one u plazmi i dostiže se otprilike u isto vrijeme. Eritrociti najvjerojatnije predstavljaju sekundarni odjeljak distribucije. Srednji volumen distribucije (V_D) je u rasponu od 63 do 276 l.

Biotransformacija

Metformin se izlučuje mokraćom nepromijenjen. Kod ljudi nisu pronađeni metaboliti.

Eliminacija

Bubrežni klirens metformina je $> 400 \text{ ml/min}$, što ukazuje da se metformin eliminira glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon oralne doze, prividno terminalno poluvrijeme eliminacije je oko 6,5 sati.

Kad je bubrežna funkcija oštećena, bubrežni klirens je smanjen proporcionalno onom kreatinina te je stoga poluvrijeme eliminacije produljeno, što dovodi do povećanih razina metformina u plazmi.

Vezana uz glibenklamid

Apsorpcija

Glibenklamid se apsorbira vrlo dobro (>95%) nakon oralne primjene. Vršna koncentracija u plazmi se postiže za oko 4 sata.

Distribucija

Glibenklamid se u velikoj mjeri veže na albumin u plazmi (99%), što može dovesti do određenih interakcija lijekova.

Biotransformacija

Glibenklamid se u potpunosti metabolizira u jetri u dva metabolita. Hepatocelularno zatajenje smanjuje metabolizam glibenklamida i zamjetno usporava njegovo izlučivanje.

Eliminacija

Glibenklamid se izlučuje u obliku metabolita bilijarnim putem (60%) i mokraćom (40%), u potpunosti unutar 45 do 72 sata. Njegovo završno poluvrijeme eliminacije je 4 do 11 sati.

Bilijarna ekskrecija metabolita povećana je u slučaju bubrežne insuficijencije, prema težini bubrežnog oštećenja dok je klirens kreatinina 30 ml/min. Stoga, na eliminaciju glibenklamida ne utječe bubrežna insuficijencija sve dok je klirens kreatinina iznad 30 ml/min.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika glibenklamida i metformina nije se razlikovala kod pedijatrijskih bolesnika i zdravih odraslih osoba odgovarajuće težine i spola.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička ispitivanja s kombiniranim lijekom nisu provedena. Neklinička procjena djelatnih tvari metformina i glibenklamida na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala, nije ukazala na poseban rizik za ljude.

Studije s metforminom i glibenklamidom na životinjama nisu ukazale na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, rođenje ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 4.6.).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari:

Jezgra

celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
povidon K30,
magnezijev stearat

Ovojnica

Opadry 31-F-22700 (žuto) (laktoza hidrat; hipromeloza; titanijev dioksid (E 171); makrogol; željezov oksid, žuti (E 172); željezov oksid, crveni (E 172); kinolin 'yellow lake' (E 104)).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 tableta u blisteru (PVC/aluminij).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck d.o.o., Oreškovićeve ulica 6H/1, Zagreb, Hrvatska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-253928915

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. studeni 2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 11. ožujka 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16. svibnja 2022.