

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Glibenclamidă Arena 1,75 mg comprimate

Glibenclamidă Arena 3,5 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

*Glibenclamidă Arena 1,75 mg comprimate*

Fiecare comprimat conține glibenclamidă 1,75 mg sub formă de glibenclamidă.

Excipient: lactoză monohidrat 63,33 mg/comprimat

*Glibenclamidă Arena 3,5 mg comprimate*

Fiecare comprimat conține glibenclamidă 3,5 mg sub formă de glibenclamidă.

Excipient cu efect cunoscut : lactoză monohidrat 126,66 mg/comprimat

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

*Glibenclamidă Arena 1,75 mg, comprimate*

Comprimate neacoperite, rotunde, plate, de culoare aproape albă, având inscripționate pe una din fețe „G”, cu diametrul 6 mm.

*Glibenclamidă Arena 3,5 mg, comprimate*

Comprimate neacoperite, rotunde, plate, de culoare aproape albă, având inscripționate pe una din fețe „GL”, cu diametrul 9 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Diabet zaharat de tip 2 (non-insulino-dependent), cand glicemia este insuficient controlată prin regim dietetic.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Medicamentul este rezervat adulților.

La fel ca pentru toate antidiabeticele orale, doza va fi adaptată individual.

În cazul unui dezechilibru metabolic tranzitoriu, la pacienții la care în mod obișnuit starea clinică este bine controlată prin regim dietetic, poate fi suficientă administrarea produsului pentru o scurtă perioadă.

*Pacienți cu vârsta sub 65 ani :*

Doza inițială recomandată este de 1,75 mg glibenclamidă pe zi, administrată înaintea micului dejun; apoi, doza se crește treptat până la 3,5 mg glibenclamidă pe zi, în funcție de valoarea glicemiei, repartizând doza înainte de cele 2-3 mese principale. Doza va fi crescută la intervale de câteva zile. Dozele zilnice de până la 3,5 mg glibenclamidă (2 comprimate Glibenclamidă Arena 1,75 mg sau un comprimat Glibenclamidă Arena 3,5 mg) pot fi administrate o singură dată, dimineața, la micul dejun, cu puțin lichid.

Dozele mai mari se vor diviza în două prize, dimineața și seara, administrate înainte de mese.

Pentru tratamentul de întreținere doza zilnică maximă recomandată este de 15 mg glibenclamidă, repartizată în 2-3 prize, înaintea meselor principale.

*Pacienți cu risc*

*Persoane cu vârstă mai mare de 65 ani*

Se recomandă inițierea tratamentului cu o doză de 1,75 mg glibenclamidă pe zi. Această doză poate fi crescută progresiv până la echilibrarea satisfăcătoare a glicemiei, cu respectarea unui interval minim de 7 zile între creșterea dozei și monitorizarea glicemiei;

*Alți pacienți cu risc: la cei denutriți sau cu alterarea marcată a stării generale, la cei cu aport caloric neregulat, în prezența insuficienței renale sau hepatice*

Se recomandă inițierea tratamentului cu doza cea mai mică posibil și intervalul de creștere se va respecta cu strictețe, pentru a evita hipoglicemia.

*Pacienții care primesc alte antidiabetice orale*

Ca și pentru celelalte sulfamide antidiabetice, acest medicament poate înlocui alt tratament antidiabetic, fără a fi necesară o perioadă de pauză. Atunci când se înlocuiește o sulfamidă antidiabetică cu timp de înjumătățire plasmatică mai lung cu acest medicament, pacienții trebuie urmăriți atent (timp de câteva săptămâni) pentru a evita episoadele hipoglicemice.

În cazul omiterii unei doze, aceasta poate fi administrată într-un interval de 1-2 ore de la ora la care trebuia administrată, fără a crește doza următoare.

În cazul omiterii dozei de dimineață, aceasta va fi administrată la masa de prânz.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la glibenclamidă, la alți derivați de sulfoniluree sau sulfonamide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;

Diabet insulino-dependent, în particular diabet zaharat juvenil, decompensare metabolică cu cetoacidoză, precomă diabetică;

Insuficiență hepatică sau renală severă;

Tulburări hematologice;

Porfirii;

Sarcină și alăptare.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Tratamentul cu medicamente cu efect de scădere a glicemiei și, în mod special, trecerea de la un tip de medicamente antidiabetice la altul, trebuie monitorizate de către medic. Pacienții trebuie să respecte strict recomandările medicului în ceea ce privește doza, modul de administrare precum și regimul dietetic și activitatea fizică concomitente.

Investigațiile diagnostice de rutină (glicemie a jeun și postprandială, HbA1c) trebuie efectuate periodic.

Trebuie luat în considerare posibilul debut al reacțiilor de tip disulfiram după ingestia de alcool etilic.

În caz de traumatism, intervenții chirurgicale, boli infecțioase, boli febrile, poate fi necesară instituirea temporară a tratamentului cu insulină, pentru a menține un control metabolic adecvat.

Hipoglicemia poate să apară în cazul folosirii sulfamidelor antidiabetice, putând fi severă și prelungită, necesitând câteva zile de spitalizare. Este necesară o selecție a pacienților, cu o informare clară a acestora pentru a evita hipoglicemia.

Tratamentul trebuie inițiat doar în cazul în care pacientul respectă un program riguros al meselor

(incluzand micul dejun). Este important ca aportul de carbohidrați să fie regulat, deoarece riscul de hipoglicemie crește în cazul unui program neregulat al meselor sau al unui aport insuficient sau neechilibrat de carbohidrați.

Hipoglicemia este mai probabil să apară în cazul unui aport alimentar hipocaloric, după exerciții fizice prelungite sau intense, după consumul de alcool etilic sau în timpul administrării concomitente cu alte medicamente cu efect hipoglicemiant.

Simptomele hipoglicemiei sunt: cefalee, senzație de foame, greață, fatigabilitate, insomnie, depresie, confuzie, dificultăți în vorbire, tulburări oculare, tremor, paralizie și paretezii, amețeli, delir, convulsii, somnolență, pierderea conștienței și bradicardie. Datorită hipoglicemiei pot să apară: transpirații, anxietate, tahicardie, hipertensiune arterială, palpitații, angină pectorală și aritmii cardiace. Ultimele simptome pot fi absente atunci când hipoglicemia se instalează progresiv, în cazul neuropatiei autonome sau la pacienții la care se administrează medicamente blocante beta-adrenergice, clonidină, rezerpină, guanetidină sau alte simpatomimetice. Pacienții trebuie instruiți să recunoască simptomele de hipoglicemie și, în cazul apariției acestora, să se adreseze imediat medicului.

Factorii care favorizează apariția hipoglicemiei:

- consum simultan de alcool etilic, în special în timpul mesei
- refuz sau incapacitate a pacientului de a coopera (mai frecvent la varstnici)
- malnutriție, mese neregulate sau omise, perioade de repaus alimentar sau modificarea dietei
- discrepantă între activitatea fizică și aportul de carbohidrați
- insuficiență renală
- insuficiență hepatică severă
- supradozaj cu Glibenclamid Arena
- anumite tulburări endocrine: insuficiență tiroidiană, insuficiență hipofizară sau insuficiență a glandei suprarenale
- administrare concomitentă cu anumite medicamente (vezi pct. 4.5).

Simptomele de hipoglicemie moderată, fără pierderea conștienței sau fără manifestări neurologice trebuie corectate prin administrare imediată de zahăr. Trebuie instituite ajustarea dozelor și/sau modificări ale programului meselor.

Reacțiile hipoglicemice severe cum sunt coma, convulsiile și alte semne neurologice constituie o urgență medicală și din momentul suspectării sau diagnosticării hipoglicemiei necesită tratament de urgență cu glucoză administrată intravenos.

Trebuie explicate pacientului și familiei acestuia riscul apariției hipoglicemiei, simptomele și tratamentul acesteia, precum și afecțiunile predispozante.

Insuficiență renală și/sau insuficiență hepatică.

Farmacocinetica și/sau farmacodinamia glibenclamidei pot fi modificate la pacienții cu insuficiență hepatică sau insuficiență renală severă. Dacă la acești pacienți apare hipoglicemie, aceasta poate fi de durată și trebuie inițiat un tratament corespunzător.

Se impune precauție în cazul unei afecțiuni renale (de exemplu la inițierea terapiei cu medicamente antihipertensive, diuretice sau antiinflamatoare nesteroidiene).

La pacienții cu deficit de G6PD tratamentul cu derivați de sulfoniluree poate duce la agravarea anemiei hemolitice. La acești pacienți glibenclamida trebuie administrată cu precauție și trebuie luată în considerare o terapie alternativă.

Eficacitatea antidiabeticelor orale (inclusiv a glibenclamidei) de a scădea glicemia până la nivelul dorit se reduce la unii pacienți după tratamente de lungă durată; acest fenomen poate fi produs prin agravarea diabetului zaharat sau prin scăderea răspunsului la tratament. Acest proces este cunoscut sub numele de eșec secundar și trebuie diferențiat de eșecul primar. În această situație sunt necesare adaptarea dozei și modificarea regimului alimentar.

Se recomandă monitorizarea periodică a glicemiei și glicozuriei, a funcției hepatice și a tabloului sanguin (indeosebi numărătoarea de leucocite și trombocite), putând fi utilă și determinarea hemoglobinei glicozilate.

La toți pacienții se impune o dietă cu o distribuție adecvată a hidraților de carbon pe parcursul zilei și efectuarea unui program regulat de exerciții fizice. Pacienții supraponderali trebuie să-și continue dieta hipocalorică.

Deoarece conține lactoză, 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

*Este contraindicată administrarea concomitentă cu*

miconazol (administrare sistemică sau gel bucofaringian): intensifică efectul de scădere a glicemiei, cu posibilitatea apariției simptomelor de hipoglicemie care pot evolua până la instalarea comei.

*Nu este recomandată administrarea concomitentă cu*

desmopresină: determină scăderea efectului anti-diuretic.

*Nu este recomandată administrarea concomitentă cu*

alcool etilic: poate determina hipoglicemii severe. Au fost raportate efecte de tip disulfiram pentru clorpropamidă, glibenclamidă, glipizidă, tolbutamidă. De asemenea, poate determina inhibarea reacțiilor de compensare, care poate favoriza apariția comei. Se recomandă evitarea consumului de alcool etilic sau administrarea concomitentă de medicamente care conțin alcool etilic.

fenilbutazonă și derivați de fenilbutazonă (administrare sistemică): crește efectul hipoglicemiant al sulfonilureelor (prin deplasarea sulfonilureelor de pe situsurile de legare de proteinele plasmatice și/sau scăderea eliminării lor). Se recomandă utilizarea unui alt antiinflamator, cu interacțiuni mai puține sau prevenirea pacienților și inițierea automonitorizării glicemiei; dacă este cazul, pe parcursul tratamentului cu antiinflamator și după terminarea acestuia, se ajustează doza de anti-diabetic.

danazol: în cazul în care administrarea concomitentă nu poate fi evitată, în timpul tratamentului cu danazol și după terminarea acestuia, se ajustează doza de anti-diabetic.

blocante beta adrenergice: maschează unele dintre simptomele hipoglicemiei cum sunt palpitațiile și tahicardia. Cele mai multe blocante beta-adrenergice neselective cresc incidența și severitatea episoadelor de hipoglicemie. Pacienții trebuie avertizați să își monitorizeze glicemia, mai ales la începutul tratamentului.

fluconazol: determină prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică al derivatului de sulfoniluree, cu eventuala apariție a manifestărilor de hipoglicemie. Pacienții trebuie avertizați să își monitorizeze glicemia. În timpul administrării de fluconazol și după întreruperea tratamentului, se recomandă ajustarea dozelor de anti-diabetic.

inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: la pacienții cu diabet zaharat cărora li se administrează derivați de sulfoniluree, utilizarea inhibitorilor de enzimă de conversie a angiotensinei poate determina creșterea efectului de scădere a glicemiei, prin favorizarea toleranței la glucoză. Se recomandă automonitorizarea glicemiei.

Efectul de scădere a glicemiei determinat de derivații de sulfoniluree poate fi crescut în cazul administrării concomitente cu:

- dicumarol și derivații lui
- inhibitori de monoaminoxidază (IMAO)
- sulfonamide
- cloramfenicol
- ciclofosfamidă
- probenecid
- feniramidol
- salicilați
- sulfinpirazonă
- perhexilină

Efectul de scădere a glicemiei determinat de derivații de sulfoniluree poate fi scăzut în cazul administrării concomitente cu:

- adrenalină
- contraceptive orale
- barbiturice

*Sunt necesare măsuri de precauție în cazul administrării concomitente cu*

clorpromazină: administrarea concomitentă de clorpromazină în doze mari (> 100 mg pe zi), determină creșterea glicemiei (prin scăderea eliberării de insulină). Dacă este posibil, pe

parcursul tratamentului cu neuroleptic și după terminarea acestuia, se ajustează doza de antidiabetic.

- corticosteroizi (glucocorticoizi) și tetracosactid (administrare sistemică și locală): determină creșterea glicemiei, asociată uneori cu cetoză (glucocorticoizii scad toleranța la hidratații de carbon). Dacă este posibil, se instituie tratamentul cu insulină.
- antagoniști  $\beta_2$  adrenergici: determină creșterea glicemiei.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### *Sarcina*

##### *Riscuri legate de diabetul zaharat*

Diabetul zaharat (gestațional sau permanent) care nu poate fi menținut sub control terapeutic 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.

Studiile efectuate la animale nu au demonstrat existența unui risc teratogen. În absența efectului teratogen la animale, nu este de așteptat un efect malformativ la om. Pană în prezent, substanțele responsabile de malformații la om, au fost teratogene la animale la cel puțin 2 specii, în studii controlate. În practica clinică, pană în prezent nu există date relevante care să permită evaluarea potențialului teratogen sau a fetotoxicității determinate de glibenclamidă, atunci când aceasta este administrată în timpul sarcinii.

##### *Abordare terapeutică*

Controlul adecvat al glicemiei permite dezvoltare normală a sarcinii. Pentru aceasta, este necesară administrarea insulinei, indiferent de tipul diabetului zaharat. La femeile cu diabet zaharat preexistent care intenționează să devină sau sunt gravide este necesară înlocuirea tratamentului oral cu insulină, imediat după instalarea sarcinii.

Administrarea prealabilă a glibenclamidei nu impune întreruperea sarcinii, dar face necesară o supraveghere pre-natală atentă și orientată.

Se recomandă supravegherea glicemiei nou-născutului în perioada neo-natală.

##### *Alăptare*

La om, luând în considerare lipsa datelor cu privire la excreția glibenclamidei în laptele matern și ținând cont de riscurile hipoglicemiei la sugar, acest medicament este contraindicat în timpul alăptării.

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

Pacienții trebuie avertizați cu privire la posibila apariție a episoadelor de hipoglicemie. De asemenea, pacienții trebuie informați asupra simptomelor de hipoglicemie și trebuie sfătuiți să fie precauți când conduc vehicule sau folosesc utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și ordonate în funcție de frecvență.

Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

De obicei medicamentul este bine tolerat. În cursul studiilor clinice și după punerea pe piață a medicamentului, s-au identificat următoarele reacții adverse:

##### *Tulburări hematologice și limfatice*

*Rare:* leucopenie, trombocitopenie.

*Foarte rare:* agranulocitoză, anemie hemolitică, aplazie medulară, pancitopenie.

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

*Mai puțin frecvente:* porfirie

*Rare:* hipoglicemie

Hipoglicemia poate să apară, în special la persoanele debilitate, vârstnici, în caz de efort fizic intens, dietă neregulată sau consum concomitent de alcool etilic, disfuncție hepatică și/sau renală (vezi, de asemenea, pct. 4.4 și 4.9).

În cazul consumului concomitent de alcool etilic s-au raportat reacții de tip disulfiram.

#### *Tulburări gastro-intestinale*

*Frecvente:* greață, vărsături, diaree, dureri epigastrice și pierderea apetitului alimentar.

#### *Tulburări hepatobiliare*

*Cu frecvență necunoscută:* creșterea enzimelor hepatice cu risc de hepatită citolitică sau icter colestatic, ce necesită întreruperea tratamentului.

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

*Rare:* prurit, urticarie, erupții maculo-papulare

*Foarte rare:* fotosensibilizare, vasculie alergice, eritem polimorf, dermatită exfoliativă.

#### *Investigații diagnostice:*

*Mai puțin frecvente:* creșteri mici până la moderate ale uremiei și creatininemiei.

*Foarte rare:* hiponatremie.

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

Supradozajul sulfamidelor poate produce hipoglicemie.

Simptomele moderate de hipoglicemie (fără pierderea conștienței sau semne neurologice) trebuie corectate prin aport de glucide, adaptarea dozei și/sau modificarea regimului alimentar. Medicul trebuie să supravegheze atent pacientul până la dispariția oricărui pericol.

Sunt posibile episoade hipoglicemice severe cu comă, convulsii sau alte tulburări neurologice severe; acestea constituie o urgență medicală, necesitând tratament imediat în spital.

### Tratament

Tratamentul constă în prevenirea absorbției prin inducerea vărsăturilor și administrarea de apă cu carbon activ (absorbant) și sulfat de sodiu (laxativ).

În cazul supradozării cu cantități mari se recomandă lavaj gastric, urmat de administrarea de carbon activ și sulfat de sodiu.

Dacă se diagnostichează sau se suspectează coma hipoglicemică, se injectează intravenos rapid soluție concentrată de glucoză (50%). În continuare, se perfuzează intravenos soluție de glucoză 10%, astfel încât glicemia să fie menținută la valori mai mari de 100 mg/dl.

Pacientul trebuie urmărit atent cel puțin 48 ore, apoi medicul va decide dacă este necesară supraveghere suplimentară.

Nu se va utiliza glucagonul, deoarece poate să repara hipoglicemia prin hipersecreție secundară de insulină.

Clearance-ul plasmatic al glibenclamidei poate fi scăzut la pacienții cu afectare hepatică.

Dializa nu este utilă, deoarece glibenclamida se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antidiabetice orale, sulfonamide, derivați de uree, codul ATC: A10BB01. Glibenclamida este un derivat de sulfoniluree de generația a 2-a, activ la concentrații plasmatiche mici și cu timp de înjumătățire plasmatică mic. Glibenclamida determină scăderea bruscă a valorilor glicemice prin stimularea eliberării de insulină din pancreas. Acest efect depinde de prezența celulelor beta funcționale la nivelul insulelor Langerhans din pancreas. Stimularea secreției postprandiale de insulină are o importanță majoră. Administrarea de glibenclamidă la pacienții cu diabet zaharat induce creșterea răspunsului postprandial al secreției de insulină.

Creșterea răspunsului posprandial al secreției de insulină și peptid C persistă cel puțin 6 luni de la inițierea tratamentului.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### *Absorbția*

Glibenclamida se absoarbe din tractul gastro-intestinal în proporție de 84%.

### *Distribuție*

Glibenclamida se leagă în proporție mare de albuminele plasmatice (97%), fapt care determină unele dintre interacțiunile medicamentoase.

### *Metabolizare*

Glibenclamida este metabolizată complet la nivel hepatic, în 2 metaboliți. Insuficiența hepatică scade metabolizarea hepatică a glibenclamidei, încetinind în proporție mare eliminarea acesteia.

### *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 plasmatică 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.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu sunt disponibile date.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat  
Celuloză microcristalină pH 102  
Amidon de porumb  
Povidonă K30  
Talc  
Acid stearic.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.  
Cutie cu 100 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate  
Cutie cu un flacon din PEÎD, închis cu dop cu compensator din PEJD cu 100 comprimate

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

Fără cerințe speciale.

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

Arena Group S.A.

Str. Ștefan Mihăileanu nr. 31, cod 024022, sector 2, București, România

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

12120/2019/01-02-03

12121/2019/01-02-03

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2019