

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Glibomet 400 mg/2,5 mg, comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține clorhidrat de metformină 400 mg și glibenclamidă 2,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, prevăzute cu o linie mediană pe una dintre fețe, marcate cu "B" și "1" de o parte și de alta a liniei mediane, iar pe cealaltă față marcate cu "2.5".

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul diabetului zaharat de tip 2 (non-insulino-dependent - DZNID) atunci când dieta, activitatea fizică și tratamentul anterior cu biguanide sau sulfoniluree nu pot asigura controlul adecvat al glicemiei.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza zilnică, modul de administrare și durata tratamentului trebuie stabilite de către medicul curant, în funcție de statusul metabolic al fiecărui pacient în parte (glicemie, HbA1c).

Doze

Se recomandă ca inițierea tratamentului să fie efectuată cu doze mici, iar creșterea dozelor să se efectueze treptat, în funcție de valorile glicemiei.

Glibomet 400 mg/2,5 mg poate înlocui alt antidiabetic oral prescris anterior. Înlocuirea poate fi efectuată fără pauză între administrarea celor două medicamente, de preferat începând cu o doză mică care va fi ajustată ulterior, în funcție de răspunsul metabolic al fiecărui pacient.

Totuși, dacă pacientului i s-a administrat anterior un derivat de sulfoniluree cu timp de înjumătățire plasmatică prelungit, poate fi necesară o pauză de câteva zile pentru a scădea riscul unei hipoglicemii determinată de efectul sinergic aditiv al celor două medicamente.

Inițierea tratamentului

Se recomandă începerea tratamentului cu o doză de Glibomet 400 mg/2,5 mg echivalentă cu dozele anterioare individuale de metformină și glibenclamidă; doza va fi crescută treptat, în funcție de valorile glicemiei.

În cazul unei monoterapii ineficace cu metformină sau cu sulfoniluree, doza uzuală inițială este de un comprimat filmat Glibomet 400 mg/2,5 mg pe zi.

În cazul tratamentului de înlocuire, doza inițială este de 1-2 comprimate filmate Glibomet 400 mg/2,5 mg zilnic, în funcție de dozele de metformină și sulfoniluree administrate anterior.

Ajustarea tratamentului

Doza trebuie ajustată la intervale de 1-2 săptămâni sau mai mult, prin adăugarea unui comprimat filmat, în funcție de valorile glicemiei.

O creștere treptată a dozei poate preveni instalarea hipoglicemiei.

Doza maximă recomandată

Doza zilnică maximă recomandată este de 6 comprimate filmate Glibomet 400 mg/2,5 mg. Ulterior, doza zilnică trebuie scăzută treptat până la doza minimă necesară pentru a menține controlul glicemiei.

Adulți

În general, doza inițială este de 2 comprimate filmate pe zi.

Schema terapeutică depinde de doza zilnică individuală administrată, ca de exemplu:

-1 comprimat o dată pe zi, la micul dejun, în cazul administrării unei doze recomandate de 1 comprimat filmat pe zi

-1-2 comprimate filmate de două ori pe zi, dimineața și seara, în cazul administrării unei doze recomandate de 2-4 comprimate filmate pe zi

-1-2 comprimate filmate de trei ori pe zi dimineața, la prânz și seara, în cazul administrării unei doze recomandate de 3-6 comprimate filmate pe zi.

Vârstnici

Pacienți cu vârsta de 65 ani și peste: dozele inițiale și de întreținere pentru glibenclamidă trebuie ajustate cu atenție, pentru a reduce riscul de hipoglicemie. Tratamentul trebuie început cu cea mai mică doză disponibilă, care se crește treptat, dacă este necesar (vezi pct. 4.4).

La pacienții vârstnici, doza de Glibomet 400 mg/2,5 mg trebuie ajustată în funcție de parametrii funcției renale (se începe cu un comprimat filmat Glibomet 400 mg/2,5 mg); valorile parametrilor biochimici ai funcției renale trebuie monitorizate regulat (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Glibomet 400 mg/2,5 mg nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Mod de administrare

Comprimatele filmate trebuie administrate în timpul meselor principale. Administrarea în timpul meselor principale poate facilita îmbunătățirea tolerabilității gastro-intestinale. Dieta trebuie să conțină o cantitate suficientă de carbohidrați, pentru a preveni apariția episoadelor de hipoglicemie.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanțele active (glibenclamidă, metformină), alți derivați de sulfoniluree, alte sulfonamide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- diabet zaharat gestațional;
- diabet zaharat de tip 1 (insulino-dependent);
- cetoacidoză diabetică, comă diabetică și precomă;

- diabet cu episoade de acidoză lactică în antecedente;
- insuficiență hepatică;
- insuficiență renală sau disfuncție renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min);
- creatininemie peste 12 mg/l;
- în timpul tratamentului cu medicamente diuretice sau antihipertensive, care ar putea determina alterarea funcției renale sau în timpul administrării intravenoase a unor substanțe de contrast iodate;
- boli cardiovasculare severe (insuficiență cardiacă clasa I-IV NYHA, șoc toxic sau cardiogen, infarct miocardic recent, angină pectorală instabilă, tulburări de circulație arterială periferică);
- insuficiență respiratorie;
- insuficiență corticosuprarenală;
- intoxicație acută cu alcool etilic, alcoolism cronic;
- restricție hipocalorică marcată și, în special, subnutriție;
- deshidratare;
- infecții severe;
- boli distrofice severe;
- hemoragii acute severe;
- șoc;
- cangrenă;
- sarcină și alăptare;
- administrarea cu două zile înainte de sau după o intervenție chirurgicală;
- porfirie;
- administrare concomitentă cu miconazol (vezi pct. 4.5).

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.

Datorită prezenței derivatului de sulfoniluree, utilizarea medicamentului trebuie limitată doar la pacienții cu diabet zaharat tip 2, care nu poate fi controlat numai prin dietă.

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.

Acidoză lactică

Acidoza lactică este o complicație metabolică rară, dar cu efecte grave (cu o mortalitate crescută în lipsa unui tratament rapid), care poate surveni datorită acumulării metforminei. Tabloul clinic al acidozei lactice include dispnee de tip acidotic, dureri abdominale și hipotermie, urmată de comă. Parametrii de laborator relevanți pentru diagnostic sunt scăderea pH-ului, concentrația plasmatică a lactozei peste 5 mmol/l și creșterea deficitului de anioni și a raportului lactat/piruvat. Deoarece acidoza lactică poate duce la deces, imediat ce aceasta este suspionată, trebuie întrerupt tratamentul iar pacientul trebuie internat de urgență.

Pacienții trebuie frecvent monitorizați pentru a observa orice factor sau afecțiune care ar putea favoriza sau agrava hipoxia celulară și, astfel, să predisună la acidoză lactică. De asemenea, trebuie luat în considerare faptul că riscul unei astfel de situații este mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică și/sau renală, insuficiență cardio-respiratorie, diabet zaharat necontrolat terapeutic, intoxicație etilică, subalimentare prelungită, tratament cu diuretice sau în caz de tulburări gastro-intestinale.

Cazurile de acidoză lactică raportate la pacienții tratați cu metformină au apărut în special la pacienții diabetici cu insuficiență renală gravă.

Trebuie considerată suspectă orice acidoză metabolică cu cetoacidoză evidentă la un pacient cu diabet zaharat care nu prezintă semnele unei intoxicații exogene (cu salicilați, alcool etilic, etc).

Pacienții trebuie instruiți să recunoască simptomele acidozei lactice (anorexie, greață, febră, vărsături, crampe musculare, creșterea amplitudinii și frecvenței respiratorii, stare generală de rău, dureri abdominale, diaree, posibil stare de confuzie sau pierderea conștienței) și să se adreseze imediat medicului în cazul apariției acestora.

De asemenea, pacienții trebuie instruiți să informeze medicul în caz de boală febrilă sau tulburări digestive concomitente. În acest caz, trebuie monitorizate cu atenție electrolitemia, pH-ul sângelui arterial, concentrațiile plasmaticice ale lactatului și piruvatului, glicemia și cetonemia.

Deoarece chiar și o mică modificare a funcției renale poate crește considerabil riscul de acidoză lactică, este necesară evaluarea atentă a funcției renale înaintea inițierii tratamentului, și apoi periodic la intervale de cel mult 8 săptămâni în timpul primelor 6 luni de terapie și ulterior la intervale de 6 luni.

Hipoglicemie

Deoarece conține un derivat de sulfoniluree, Glibomet 400 mg/2,5 mg poate determina episoade de hipoglicemie. Tratamentul trebuie inițiat doar în cazul în care pacientul respectă un program riguros al meselor (incluzând 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 parestezii, 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 vârstnici)
- malnutriție, mese neregulate sau omise, perioade de repaus alimentar sau modificarea dietei
- discrepanță între activitatea fizică și aportul de carbohidrați
- insuficiență renală
- insuficiență hepatică severă
- supradozaj cu Glibomet 400 mg/2,5 mg
- 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.

Pacienți vârstnici: Vârsta de 65 ani și mai mare a fost identificată ca factor de risc pentru hipoglicemie la pacienții tratați cu sulfoniluree. La vârstnici, hipoglicemia poate fi dificil de recunoscut. Dozele inițiale și de întreținere pentru glibenclamidă trebuie ajustate cu atenție, pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală și/sau insuficiență hepatică

Farmacocinetica și/sau farmacodinamia Glibomet 400 mg/2,5 mg 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.

Deoarece metformina se elimină renal, anterior inițierii tratamentului și periodic în cursul acestuia trebuie monitorizată creatininemia:

- la pacienții cu funcție renală normală - cel puțin o dată pe an;
- la pacienții cu valori ale creatininemiei aflate la limita superioară a valorilor normale precum și la vârstnici - cel puțin de 2-4 ori pe an.

La vârstnici s-a constatat apariția frecventă și asimptomatică a insuficienței renale.

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

Administrarea de substanțe de contrast iodate

Deoarece administrarea intravenoasă a substanțelor de contrast iodate pentru explorări radiologice (angiografie, urografie) pot determina insuficiență renală, utilizarea clorhidratului de metformină trebuie întreruptă înainte de și timp de 48 ore după explorare. Continuarea terapiei se va face după ce s-a stabilit prin evaluare paraclinică faptul că funcția renală este normală (vezi pct. 4.5.).

Intervenții chirurgicale

Deoarece Glibomet 400 mg/2,5 mg conține clorhidrat de metformină, tratamentul trebuie întrerupt cu 48 ore înainte de intervenții chirurgicale care impun efectuarea anesteziei generale sau rahianesteziei. Continuarea terapiei se va face după minimum 48 ore de la intervenția respectivă, după ce s-a stabilit prin investigații paraclinice că funcția renală este normală.

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.

Deoarece Glibomet 400 mg/2,5 mg conține clorhidrat de metformină, se recomandă precauție în cazul administrării concomitente cu medicamente cationice care se elimină prin secreție tubulară renală (de exemplu cimetidină); administrarea concomitentă influențează farmacocinetica clorhidratului de metformină și, în consecință, se recomandă monitorizarea strictă a glicemiei (vezi pct. 4.5).

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.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni determinate de glibenclamidă

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 antidiuretic.

Interacțiuni determinate de derivații de sulfoniluree, în general

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

Interacțiuni determinate de metformină

Nu este recomandată administrarea concomitentă cu

- alcool etilic: deoarece în caz de intoxicație alcoolică acută există risc crescut de acidoză lactică, mai ales în caz de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică, se recomandă evitarea consumului de alcool etilic precum și administrarea de medicamente care conțin alcool etilic.
- diuretice: poate să apară acidoză lactică, determinată de metformină, ca urmare a unei insuficiențe renale funcționale, legate eventual de administrarea de diuretice și, în mod special, a diureticelor de ansă.
- substanțe de contrast iodate: administrarea intravasculară de substanțe de contrast iodate poate determina insuficiență renală. Aceasta poate duce la acumularea de metformină și la acidoză lactică. Administrarea de metformină trebuie întreruptă înainte de sau în timpul investigației și

poate fi reluată după minim 48 de ore, numai după reevaluarea funcției renale, care trebuie să fie în parametri normali.

- medicamente cationice care se elimină prin secreție tubulară renală (de exemplu cimetidină): administrarea concomitentă influențează farmacocinetica clorhidratului de metformină; în consecință, se recomandă monitorizarea strictă a glicemiei, ajustarea dozei sau modificarea tratamentului antidiabetic.

Interacțiuni determinate de antidiabeticile orale, în general

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 hidratarea de carbon). Dacă este posibil, se instituie tratamentul cu insulină.
- antagoniști β_2 adrenergici: determină creșterea glicemiei.

Trebuie luat în considerare faptul că biguanidele pot crește acțiunea medicamentelor anticoagulante.

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 anomaliiilor congenitale și a mortalității perinatale. Diabetul zaharat trebuie ținut sub control pe toată durata sarcinii, pentru a reduce riscul apariției anomaliiilor congenitale.

Riscuri legate de metformină (vezi pct. 5.3)

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. Până în prezent, substanțele responsabile de malformații la om, au fost teratogene la animale la cel puțin 2 specii, în studii controlate. În studiile clinice efectuate pe loturi populaționale mici nu s-au observat efecte malformative legate de administrarea de metformină.

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 este de așteptat un efect malformativ la om. Până în prezent, substanțele responsabile de malformații la om, au fost teratogene la animale la cel puțin 2 specii, în studii controlate. În practica clinică, până 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.

Glibomet nu trebuie utilizat în tratamentul diabetului zaharat în timpul sarcinii.

De asemenea, se recomandă monitorizarea glicemiei nou-născutului.

Alăptarea

La om, luând în considerare lipsa datelor cu privire la excreția metforminei sau 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 de apariție este definită după cum urmează: foarte frecvente >1/10; frecvente >1/100 și <1/10; mai puțin frecvente > 1/1000 și <1/100; rare >1/10000 și <1/1000; foarte rare < 1/10000 și 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.

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).

Foarte rare: acidoză lactică

Acidoza lactică poate să apară în timpul tratamentului cu metformină, în special la pacienții cu factori de risc, cum sunt insuficiență renală sau colaps cardiovascular. Acidoza lactică poate evolua rapid spre forme grave dacă nu se întrerupe imediat tratamentul și nu se iau măsurile terapeutice adecvate. Au fost raportate cazuri de creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale acidului lactic, creșteri ale raportului lactat/piruvat, scădere a pH-ului sanguin și hiperazotemie, cu evoluție nefavorabilă. Acidoza lactică poate fi indusă și de consumul concomitent de alcool etilic.

De asemenea, s-a raportat scăderea absorbției intestinale de vitamina B₁₂ și implicit scăderea concentrației acesteia în cazul utilizării de lungă durată a metforminei.

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

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee, disgeuzie

Tulburări oculare

La începutul tratamentului pot să apară tulburări de vedere determinate de hipoglicemie.

Tulburări gastro-intestinale

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

Acestea apar cel mai frecvent la începutul tratamentului și în majoritatea cazurilor se remit spontan.

Pentru a preveni aceste simptome gastro-intestinale, se recomandă administrarea Glibomet în 2-3 prize pe zi, în timpul meselor. De asemenea, creșterea treptată a dozei poate îmbunătăți tolerabilitatea gastro-intestinală.

Tulburări hepatobiliare

Cu frecvență necunoscută: modificări ale valorilor testelor hepatice și hepatită; în general, acestea se remit la întreruperea terapiei cu metformină.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Rare: dermatită alergică, prurit și urticarie

Foarte rare: aneigă cutanată sau viscerală, eritem polimorf, dermatită exfoliativă, fotosensibilitate, erupții cutanate tranzitorii.

Investigații diagnostice:

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

Foarte rare: hiponatriemie.

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

În caz de supradozaj pot să apară hipoglicemie, simptome gastro-intestinale, tulburări de comportament și comă. În funcție de severitate, se administrează glucoză oral sau intravenos (soluție hipertonă de glucoză) și se inițiază măsurile terapeutice de susținere a funcțiilor vitale.

Administrarea de doze de metformină mult mai mari decât doza uzuală recomandată sau coexistența unor factori de risc poate duce la apariția acidozei lactice. Aceasta constituie o urgență medicală și trebuie tratată în spital. Cea mai eficientă metodă de eliminare a lactatului și a metforminei este hemodializa.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: combinații de antidiabetice orale, codul ATC: A10BD02

Glibomet 400 mg/2,5 mg conține o combinație de glibenclamidă și metformină.

Glibenclamida este un derivat de sulfoniluree de generația a 2-a, activ la concentrații plasmatică mici și cu timp de înjumătățire plasmatică mic. Glibenclamida determină scăderea bruscă a valorilor glicemiei 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 postprandial al secreției de insulină și peptid C persistă cel puțin 6 luni de la inițierea tratamentului.

Metformina este o biguanidă care crește sensibilitatea la acțiunea insulinei (creșterea densității receptorilor pentru insulină, creșterea efectului post-receptor) și scade concentrația bazală și postprandială a glucozei. Nu stimulează secreția de insulină și astfel nu determină hipoglicemie. Metformina, comparativ cu alte biguanide, prezintă o tolerabilitate mare și un risc mic de acidoză lactică.

Metformina acționează prin 3 mecanisme:

- reduce sinteza de glucoză la nivel hepatic prin inhibarea gluconeogenezei și a glicogenolizei;
- la nivel muscular stimulează captarea periferică și utilizarea glucozei, prin creșterea sensibilității la insulină
- întârzie absorbția intestinală a glucozei.

Metformina stimulează sinteza intracelulară de glicogen prin acțiune asupra glicogen-sintetazei. Metformina crește capacitatea de transport a tuturor tipurilor de transportori membranari ai glucozei (GLUT). De asemenea, metformina are acțiune antiagregantă plachetară și fibrinolitică. La om, independent de acțiunea sa asupra valorii glicemiei, metformina are efecte favorabile asupra metabolismului lipidic. Acest lucru a fost dovedit prin studii clinice controlate, pe termen mediu sau lung, în care s-au administrat doze terapeutice; metformina reduce valoarea colesterolului total, LDL colesterolului și trigliceridelor plasmatice.

Metformina și glibendamida au locuri și mecanisme diferite de acțiune, dar efectul lor este complementar.

Acțiunea combinată a celor două substanțe active, adică stimularea secreției de endogenă insulină determinată de sulfoniluree (acțiune pancreatică) asociată cu acțiunea directă a biguanidei la nivelul țesutului muscular (cu creșterea marcată a utilizării glucozei - acțiune extrapancreatică) și la nivelul țesutului hepatic (cu reducerea neoglucoogenezei) permite obținerea unui efect sinergic aditiv. Ca urmare, pot fi administrate doze mai mici din fiecare substanță activă; astfel, se evită stimularea excesivă a celulelor beta pancreatice, scade riscul de insuficiență pancreatică și crește siguranța administrării (incidență mai mică a reacțiilor adverse).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Combinatia metformină - glibenclamidă

Biodisponibilitatea combinației metformină-glibenclamidă este similară cu cea observată în cazul administrării concomitente a unui comprimat de metformină cu un comprimat de glibenclamidă. Biodisponibilitatea metforminei din combinație nu este influențată de ingestia de alimente. Biodisponibilitatea glibenclamidei din combinație nu este influențată de ingestia de alimente, dar viteza de absorbție este stimulată de consumul concomitent de alimente.

Absorbția metforminei

Metformina se absoarbe incomplet după administrarea orală. Se presupune că absorbția metforminei nu este liniară.

Distribuția metforminei

Legarea de proteinele plasmatice este neglijabilă. Metformina pătrunde în eritrocite. Concentrația maximă sanguină este mai mică decât cea plasmatică și este atinsă 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 l la 276 l.

Metabolizarea metforminei

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

Eliminarea metforminei

Clearance-ul renal al metforminei este mai mare de 400 ml/min, ceea ce indică o eliminare prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. După administrarea orală a unei doze unice, timpul terminal aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 6,5 ore.

În caz de disfuncție renală, clearance-ul renal este mic; în aceste cazuri, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este prelungit, ceea ce duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale metforminei.

Absorbția glibenclamidei

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

Distribuția glibenclamidei

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

Metabolizarea glibenclamidei

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

Eliminarea glibenclamidei

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

Rezultatele studiilor de toxicitate acută efectuate la șoarece și la șobolan au evidențiat faptul că cele două substanțe active nu au toxicitate sinergică aditivă.

La șobolan și câine, administrarea orală timp de 26 săptămâni nu a determinat mortalitate, modificarea stării clinice sau scăderea consumului de apă sau alimente. Tratamentul nu a influențat creșterea în greutate, hematocritul, funcția hepatică, parametrii biochimici sanguini și urinari, greutatea și structura microscopică și microscopică a organelor și aparatelor.

La animale, studiile efectuate cu metformină și glibenclamidă nu indică efecte nocive directe asupra sarcinii, dezvoltării fetoșilor, nașterii sau dezvoltării puilor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Macrogol 6000

Povidonă

Croscarmeloză sodică

Celuloză microcristalină

Dibehenat de glicerol

Stearat de magneziu

Film Opadry White:

Hipromeloză

Dioxid de titan

Talc

Macrogol 6000

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 opace din PVC-PE-PVdC/Al a câte 20 comprimate filmate

Cutie cu 3 blistere opace din PVC-PE-PVdC/Al a câte 20 comprimate filmate
Cutie cu 4 blistere opace din PVC-PE-PVdC/Al a câte 20 comprimate filmate
Cutie cu 5 blistere opace din PVC-PE-PVdC/Al a câte 20 comprimate filmate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

LABORATORI GUIDOTTI S.p.A.
Via Livornese 897, 56122- Pisa, La Vettola, Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

1412/2009/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2002
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie, 2018