

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bi-Euglucon M 400 mg + 2,5 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa rivestita contiene:

principi attivi: metformina cloridrato 400 mg + glibenclamide 2,5 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite di colore bianco, rotonde, biconvesse, con una linea di frattura su un lato.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Diabete mellito non insulino dipendente (di tipo II, dell'età matura) specie nei casi di resistenza primaria o secondaria alle sulfaniluree.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia di Bi-Euglucon M va stabilita dal medico in base alla situazione metabolica del paziente.

Sulla base delle esperienze cliniche effettuate si propone il seguente schema terapeutico:

- nei pazienti non equilibrati con la sola dieta in genere si inizia con ½ compressa al giorno, aumentando di ½ compressa per volta, a seconda della variazione glicemica, fino ad un massimo di 4 compresse al giorno.
- nei pazienti resistenti ad altri ipoglicemizzanti orali ed ai pazienti non strettamente insulino-dipendenti, in cui si devono sostituire piccole dosi di insulina, dopo aver sospeso il trattamento precedente per almeno 24 ore si somministrano 2 compresse al giorno e si aumenterà di ½ compressa al giorno fino al raggiungimento dell'equilibrio metabolico.

La dose giornaliera di metformina non deve in alcun caso superare i 2,5 g.

Il paziente deve attenersi rigorosamente alle prescrizioni mediche circa la posologia e la modalità di assunzione, nonché per quanto concerne il concomitante regime dietetico e l'attività fisica.

Le compresse vanno ingerite con po' d'acqua e senza masticare.

Poiché l'assunzione di alimenti non influisce significativamente sull'assorbimento di Bi-Euglucon-M, il medicinale può essere somministrato prima o dopo i pasti.

Non ci sono indicazioni relative all'uso di Bi-Euglucon M nei bambini.

Bi-Euglucon M non deve essere utilizzato in pazienti con funzionalità cardiaca, renale o epatica gravemente compromessa (vedi paragrafo 4.3).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Diabete insulino-dipendente, chetoacidotico, latente, sospetto. Coma e precoma diabetico; stati prediabetici. Gravidanza ed allattamento. Funzionalità renale o epatica gravemente compromessa.

Insufficienza surrenalica. Affezioni cardiocircolatorie gravi (scompenso cardiaco, stato di shock cardiogeno o tossinfettivo, turbe della circolazione arteriosa periferica). Affezioni respiratorie gravi. Alcolismo cronico. Diabetici con precedenti di acidosi lattica. Livello sierico della creatinina superiore a 12 mg/l. In corso di trattamento con diuretici o con agenti antiipertensivi suscettibili di provocare alterazioni della funzionalità renale o quando viene praticata urografia endovenosa. Regimi fortemente ipocalorici e, soprattutto, stati di digiuno. Gravi malattie distrofiche. Emorragie acute gravi. Shock. Gangrena.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Per la presenza della sulfanilurea l'uso del prodotto deve essere limitato ai pazienti con diabete mellito non insulino dipendente (di tipo II, dell'età matura) e non chetogenico, che non possa essere controllato con la dieta e nei quali la somministrazione di insulina non è indicata.

Per la presenza della biguanide, test di funzionalità renale, quali la determinazione della creatinina nel siero, devono essere effettuati prima dell'inizio del trattamento e, poi, ogni due mesi nel primo semestre di cura; successivamente ogni semestre.

In caso di manifestazioni ipoglicemiche (vedere paragrafo 4.8) somministrare carboidrati; nei casi più gravi, che raramente possono arrivare fino alla perdita della coscienza, è necessario effettuare un'infusione lenta di soluzione glucosata per via endovenosa.

Il paziente deve essere istruito a riconoscere i primi segni dell'acidosi lattica (nausea, vomito, chetonuria), dell'ipoglicemia (forte aumento dell'appetito, forte sudorazione, tremori, irritabilità, irrequietezza, depressione dell'umore, cefalea, disturbi del sonno e transitori disturbi neurologici, quali ad esempio disturbi visivi, del linguaggio, sintomi di paralisi o parestesie) e dell'iperglicemia (sete intensa, secchezza delle fauci e della pelle, minzione frequente) onde poter avvertire tempestivamente il medico.

L'impiego contemporaneo di altri farmaci o l'assunzione concomitante di bevande alcoliche può comportare indesiderato potenziamento o diminuzione dell'attività ipoglicemizzante della sulfanilurea (vedi paragrafo 4.5).

In concomitanza di traumi, interventi chirurgici, malattie infettive e febbrili, può rendersi necessario instaurare temporaneamente la terapia insulinica per mantenere un adeguato controllo metabolico. Nei pazienti con neuropatia diabetica od in trattamento concomitante con farmaci beta-bloccanti, con clonidina o con farmaci ad azione simile, i segni premonitori dell'ipoglicemia possono essere mascherati o assenti (vedi paragrafo 4.5).

Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa i meccanismi compensatori dell'ipoglicemia possono essere inefficaci.

I pazienti affetti da rari problemi di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

Il trattamento con sulfaniluree di pazienti con deficienza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) può portare ad anemia emolitica. La glibenclamide deve essere pertanto utilizzata con cautela e deve essere considerata un'alternativa terapeutica.

4.5 Interazioni con altri medicinali o altre forme di interazione

L'impiego contemporaneo di altri farmaci o l'assunzione concomitante di bevande alcoliche può comportare indesiderato potenziamento o diminuzione dell'attività ipoglicemizzante della sulfanilurea. Non vanno pertanto assunti altri farmaci senza la prescrizione o l'approvazione del medico curante il quale, se necessario, nello stabilire la posologia, terrà conto di ogni eventuale interazione (vedi paragrafo 4.4).

L'azione ipoglicemizzante delle sulfaniluree può essere aumentata dall'impiego concomitante di ACE inibitori, steroidi anabolizzanti, beta-bloccanti, bezafibrato, biguanidi, antibiotici chinolonici, clofibrato, cloramfenicolo, derivati cumarinici, disopiramide, fenfluramina, fenilbutazone, feniramidolo, fluoxetina, fosfamidi, inibitori delle monoamminossidasi, miconazolo, PAS (acido para-amminosalicilico), pentossifillina (ad alte dosi per via parenterale), probenecid, salicilati, sulfonamidi e tetracicline.

L'azione ipoglicemizzante delle sulfaniluree può invece essere diminuita dall'impiego concomitante di acetazolamide, corticosteroidi, diazossido, derivati dell'acido nicotinico (a dosi elevate), estrogeni e progestinici, derivati fenotiazinici, fenitoina, glucagone, saluretici, ormoni tiroidei, farmaci simpaticomimetici.

In corso di trattamento con beta-bloccanti ed anche con clonidina, guanetidina o reserpina, la percezione dei sintomi premonitori di una crisi ipoglicemica può essere compromessa (vedi paragrafo 4.4).

In rari casi è stato osservato indesiderato potenziamento o diminuzione dell'attività ipoglicemizzante della sulfanilurea in caso di concomitante trattamento con farmaci H₂-antagonisti.

In pazienti trattati contemporaneamente con clonidina e reserpina sono stati osservati sia potenziamento che diminuzione dell'effetto ipoglicemizzante della sulfanilurea.

Sono possibili fenomeni di sensibilità crociata con le sulfonamidi ed i loro derivati.

Per la presenza della biguanide, la contemporanea assunzione di alcool può favorire l'acidosi lattica (vedi paragrafo 4.8).

La quantità di bevande alcoliche che può essere assunta dovrebbe pertanto essere discussa con il medico curante.

Alcoolismo cronico ed abuso di lassativi possono peggiorare il controllo della malattia diabetica.

Occorre inoltre considerare che la componente biguanidica, presente nel prodotto, può potenziare l'azione degli anticoagulanti.

E' opportuno tenere presente la possibilità di reazioni "antabuse" simili dopo ingestione di bevande alcoliche.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Bi-Euglucon M è controindicato in gravidanza presunta o accertata.

Allattamento:

Non è noto se la glibenclamide passi nel latte materno; pertanto Bi-Euglucon M è controindicato durante l'allattamento.

Nel caso in cui si programmi una gravidanza o ne sia fatta diagnosi casuale, è opportuno sostituire l'ipoglicemizzante orale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

E' da tener presente che fino al raggiungimento del controllo ottimale della glicemia od in concomitanza della sostituzione dell'ipoglicemizzante orale od in caso di assunzione irregolare del farmaco, lo stato di vigilanza e la capacità di reazione possono essere compromesse.

4.8 Effetti indesiderati

Disturbi transitori della vista possono presentarsi all'inizio del trattamento.

Possono talvolta manifestarsi intolleranze gastroenteriche quali senso di pienezza epigastrica, nausea, anoressia, gastralgie, vomito o diarrea.

Possono talvolta verificarsi transitorie manifestazioni allergiche cutanee (prurito, eritema, orticaria), inclusa la fotosensibilizzazione, che in genere scompaiono con il proseguimento della terapia.

Gli effetti indesiderati di seguito riportati, sebbene si manifestino raramente o molto raramente, possono talvolta mettere in pericolo la vita del paziente: trombocitopenia, altre alterazioni a carico del sistema emopoietico (quali ad esempio anemia e leucopenia, che possono progredire sino ad agranulocitosi, pancitopenia o anemia emolitica), colestasi ed epatite, vasculite e ipoglicemia, in alcuni casi accompagnata da transitori disturbi neurologici (quali ad esempio disturbi del linguaggio e della visione, sintomi di paralisi o parestesie).

In presenza di questi effetti indesiderati il medico dovrà valutare se interrompere o meno la terapia.

Per la presenza della biguanide, in pazienti che presentino fattori predisponenti quali insufficienza renale e collasso cardiocircolatorio si può manifestare acidosi lattica, che può decorrere in modo grave se non si interrompe il trattamento e non si adottano misure adeguate.

Per le biguanidi sono stati riferiti casi con alti livelli ematici di acido lattico, aumento del rapporto lattato/piruvato, abbassamento del pH ematico e iperazotemia che, in casi eccezionali, hanno avuto decorso sfavorevole.

L'acidosi lattica può essere favorita dalla contemporanea assunzione di alcool (vedi paragrafo 4.5).

Fenomeni ipoglicemici possono manifestarsi, sebbene raramente, soprattutto in soggetti debilitati o in età avanzata e in caso di sforzi fisici inconsueti, di alimentazione irregolare, di assunzione di bevande alcoliche o di compromissione della funzionalità renale e/o epatica (vedi paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio o di dosaggio improprio del farmaco, per la presenza della sulfanilurea possono aversi fenomeni ipoglicemici anche accentuati, la cui insorgenza si manifesta con sintomi quali cefalea, confusione mentale, fame imperiosa, senso di venir meno, sudorazione intensa, pallore e tachicardia.

Il trattamento delle crisi ipoglicemiche va attuato somministrando immediatamente carboidrati per os se il paziente è cosciente; se il paziente è in stato di incoscienza somministrare glucosio i.v. in soluzione concentrata ed adottare le eventuali misure del caso (ad esempio glucagone, glicocorticoidi); successivamente continuare il trattamento con infusione lenta di soluzione glucosata, tenendo sotto costante controllo la glicemia.

Per la presenza della biguanide può manifestarsi acidosi lattica. In questo caso, oltre al trattamento dell'eventuale patologia di base (scompenso cardiaco, insufficienza epatica, nefropatia), si richiede la correzione dello stato di shock, infusione di insulina con glucosio e sodio bicarbonato.

Nei casi più gravi si potrà ricorrere all'emodialisi.

Si può ottenere l'eliminazione del farmaco ingerito mediante lavanda gastrica e somministrazione di carbone medicinale.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: associazioni di antidiabetici orali, codice ATC: A10BD02.

Il Bi-Euglucon M è una preparazione farmaceutica costituita dall'associazione di glibenclamide e metformina, sostanze ipoglicemizzanti appartenenti rispettivamente al gruppo delle sulfaniluree e delle biguanidi che esplicano il loro effetto terapeutico grazie al sinergismo farmacodinamico determinato dall'associazione di due principi attivi.

La glibenclamide è una sulfanilurea della seconda generazione attiva a bassi dosaggi, in grado di agire sulla cinetica secretiva dell'insulina per periodi di tempo non eccessivamente prolungati e dopo somministrazione ripetuta.

La metformina è una biguanide in grado di indurre una sensibilizzazione periferica all'azione dell'insulina (incremento del binding recettoriale dell'insulina, potenziamento dell'effetto post-recettoriale). Essa esercita inoltre un controllo dell'assorbimento enterico del glucosio, un'inibizione della gluconeogenesi e un riequilibrio del metabolismo lipidico, una riduzione dell'eccesso di peso del diabetico obeso, un'azione antiadesiva piastrinica e fibrinolitica. Tutti questi effetti sono accompagnati da un'elevata tollerabilità e maneggevolezza, con ridotto rischio di iperlattacidemia rispetto ad altre biguanidi.

La complementarità d'azione esistente fra glibenclamide e metformina si fonda su diverse attività farmacologiche.

La sulfanilurea agisce mediante stimolazione della secrezione di insulina endogena (punto di attacco pancreatico), mentre la biguanide esplica un'azione diretta sul tessuto muscolare che promuove un netto incremento dell'utilizzazione del glucosio (punto di attacco extra pancreatico).

Ciò ha permesso di ottenere, per un determinato rapporto posologico, un effetto sinergico, che ha consentito la riduzione delle dosi dei singoli componenti.

Grazie a questo accorgimento si evita una troppo intensa stimolazione delle cellule β pancreatiche; ne consegue un ridotto pericolo di esaurimento funzionale, nonché una maggiore sicurezza d'impiego e minore incidenza di effetti indesiderati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Glibenclamide

Assorbimento

Dopo somministrazione orale nell'uomo la glibenclamide è virtualmente biodisponibile al 100% ed i massimi livelli plasmatici vengono raggiunti da 2 a 6 ore dopo la somministrazione in pazienti a digiuno. Il cibo non modifica la velocità e la completezza dell'assorbimento.

Distribuzione

La glibenclamide è legata alle proteine plasmatiche per oltre il 99%.

Metabolismo ed eliminazione:

La glibenclamide è metabolizzata quasi completamente a livello epatico in 3 metaboliti virtualmente privi di attività ipoglicemizzante, eliminati in ugual misura per via urinaria e biliare.

L'emivita di eliminazione varia da 6 a 12 ore ed il 65% del prodotto radiomarcato è eliminato con le urine nelle prime 24 ore.

Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti

L'insufficienza epatica altera il metabolismo della glibenclamide e rallenta significativamente la sua eliminazione. L'escrezione biliare dei metaboliti aumenta in caso di insufficienza renale in misura proporzionale alla severità dell'insufficienza renale stessa.

Metformina

Assorbimento

Dopo somministrazione orale la metformina viene assorbita a livello intestinale.

Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche è trascurabile; i massimi livelli plasmatici vengono raggiunti dopo 2 ore.

Metabolismo ed eliminazione

La metformina viene scarsamente metabolizzata a livello dei microsomi epatici e viene eliminata per il 77% come molecola immodificata (per il 50% per via urinaria).

La somministrazione contemporanea di glibenclamide e metformina non comporta differenza significativa nei livelli di assorbimento, nella velocità e nella percentuale di eliminazione rispetto agli stessi farmaci somministrati separatamente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti:

amido di mais, sorbitolo, ipromellosa, magnesio stearato, talco, titanio diossido, macrogol 400.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse vengono confezionate in blister opaco di PVC/Alluminio.
Ogni confezione contiene 40 compresse rivestite.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche S.p.A. - Piazza Durante 11 - 20131 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“400 mg + 2,5 mg compresse rivestite” 40 compresse AIC n° 028359014

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Autorizzazione: giugno 1993 / Rinnovo: luglio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2013