RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DIALINAX 500 mg/2,5 mg, compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 500 mg di metformina cloridrato, corrispondenti a 390 mg di metformina, e 2,5 mg di glibenclamide.

Eccipienti: Lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.
Compresse rivestite con film a forma di capsule di colore arancio, biconvesse, con la scritta "2.5" incisa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete di tipo 2 negli adulti, come sostituzione di un precedente trattamento associato con metformina e glibenclamide in pazienti con glicemia stabile e ben controllata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Via di somministrazione orale.

Da usare solo negli adulti.

Generale:
Come per tutti i farmaci ipoglicemizzanti, la dose deve essere personalizzata secondo la risposta metabolica di ogni paziente (glicemia, HbA1c).

Inizio del trattamento:
Si raccomanda di iniziare la terapia con una dose del farmaco combinato equivalente alle precedenti dosi singole di metformina e glibenclamide; la dose deve essere aumentata gradatamente in base ai risultati dei parametri glicemici.

Titolazione della dose:
La dose deve essere aggiustata ogni 2 settimane o più, con l'aggiunta di una compressa in base ai risultati della glicemia.
L'incremento graduale del dosaggio può favorire la tollerabilità gastrointestinale e prevenire l'insorgenza dell'ipoglicemia.

Dose massima giornaliera raccomandata:
La dose massima giornaliera raccomandata è di 6 compresse di DIALINAX 500 mg/2,5 mg

Regime di dosaggio:
Il regime di dosaggio dipende dalla posologia individuale:

- Una volta al giorno, al mattino a colazione, per un dosaggio di 1 compressa/giorno
- Due volte al giorno, mattino e sera, per un dosaggio di 2 o 4 compresse/giorno

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- Tre volte al giorno, mattino, mezzogiorno e sera per un dosaggio di 3, 5 o 6 compresse/giorno.

Le compresse devono essere assunte con il cibo. Il regime di assunzione deve essere aggiustato alle abitudini alimentari individuali. Comunque, ogni assunzione deve essere seguita da un pasto con quantità di carboidrati sufficientemente elevata per prevenire l'instaurarsi di episodi ipoglicemici.

Associazione con terapia insulinica:
Non sono disponibili dati clinici sull'uso concomitante di questo farmaco con la terapia insulinica.

Pazienti anziani:
Il dosaggio di DIALINAX deve essere aggiustato in funzione dei parametri di funzionalità renale (iniziare con una compressa di DIALINAX 500 mg/2,5 mg); sono necessari controlli regolari della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica:
DIALINAX non è raccomandato per l'uso nei bambini (vedere paragrafo 5.1)

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a metformina, glibenclamide od altre sulfoniluree e sulfonammidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- Diabete di tipo 1 (diabete insulino-dipendente), chetoacidosi, precoma diabetico;
- Insufficienza o disfunzione renale (clearance della creatinina < 60 ml/min);
- Condizioni acute che possano alterare la funzionalità renale come: disidratazione, infezione grave, shock;
- Malattie acute o croniche che possano causare ipossia tessutale, come insufficienza cardiaca o respiratoria, infarto miocardico recente, shock;
- Insufficienza epatica, intossicazione alcolica acuta, alcolismo;
- Porfiria;
- Allattamento;
- In associazione con miconazolo (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Acidosi lattica
L'acidosi lattica è una complicanza metabolica rara, ma grave (mortalità alta in assenza di pronto trattamento), che può verificarsi a causa di accumulo di metformina. I casi riportati di acidosi lattica in pazienti che assumevano metformina, si sono verificati soprattutto in pazienti diabetici con significativa insufficienza renale. L'incidenza di acidosi lattica può e deve essere ridotta, valutando anche altri fattori di rischio associati, come diabete scarsamente controllato, chetosi, digiuno prolungato, alcolismo, insufficienza epatica e qualunque condizione associata a ipossia.

Diagnosi:
Il rischio di acidosi lattica deve essere considerato in caso di segni non-specifici come crampi muscolari associati a problemi digestivi come dolori addominali e grave astenia.
Ciò può essere seguito da dispnea acidosica, dolore addominale, ipotermia e coma. Risultati diagnostici di laboratorio sono: diminuzione del pH ematico, livelli del lattato plasmatico superiori a 5 mmol/L e un aumento del gap anionico e del rapporto lattato/piruvato. In caso di sospetta acidosi metabolica, bisogna sospendere questo medicinale e ricoverare immediatamente il paziente in ospedale (vedere paragrafo 4.9).

Ipoglicemia
Dato che contiene una sulfonilurea, DIALINAX espone il paziente ad un rischio di insorgenza di episodi ipoglicemici. Dopo l'inizio del trattamento, una progressiva titolazione della dose può prevenire l'insorgenza dell'ipoglicemia. Questo trattamento deve essere prescritto solo se il paziente si attiene ad un programma alimentare regolare (inclusa la prima colazione). E' importante che l'assunzione di carboidrati sia regolare poiché il rischio di ipoglicemia aumenta in caso di pasto ritardato, assunzione insufficiente o sbilanciata di

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

carboidrati. L'ipoglicemia si verifica più probabilmente in caso di dieta ipocalorica, dopo esercizio intenso o prolungato, quando si assume alcool o durante la somministrazione di un'associazione di agenti ipoglicemizzanti.
Diagnosi:
I sintomi dell'ipoglicemia sono: cefalea, fame, nausea, vomito, estrema stanchezza, disordini del sonno, irrequietezza, aggressività, compromissione della concentrazione e della reattività, depressione, confusione, difficoltà di parola, disturbi visivi, tremore, paralisi e parestesia, capogiri, delirio, convulsioni, sonnolenza, incoscienza, respiro superficiale e bradicardia. In seguito ad una controregolazione indotta dall'ipoglicemia, possono verificarsi sudorazione, paura, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina ed aritmia. Questi ultimi sintomi possono essere assenti quando l'ipoglicemia si sviluppa lentamente, in caso di neuropatia autonomica o quando i pazienti assumono agenti beta-bloccanti, clonidina, reserpina, guanetidine o simpaticomimetici.
Trattamento dell'ipoglicemia:
Sintomi di ipoglicemia moderata senza perdita di coscienza o manifestazioni neurologiche devono essere corretti assumendo immediatamente zucchero. Devono essere assicurati aggiustamento del dosaggio e/o cambiamenti degli schemi dei pasti. Sono possibili anche reazioni ipoglicemiche gravi con coma, convulsioni o altri segni neurologici e costituiscono un'emergenza medica che richiede un trattamento immediato con somministrazione endovenosa di glucosio una volta diagnosticata o sospettata la causa, prima di un pronto ricovero ospedaliero del paziente.
Per ridurre il rischio di episodi ipoglicemici è importante effettuare un'attenta selezione dei pazienti e della dose, ed istruire adeguatamente il paziente. Se il paziente dovesse andare incontro ad episodi ripetuti di ipoglicemia, gravi oppure associati ad inconsapevolezza della situazione, si deve prendere in considerazione un trattamento antidiabetico diverso da DIALINAX.
Fattori che favoriscono l'ipoglicemia:
- Concomitante somministrazione di alcool, soprattutto se combinato con il digiuno,
- Rifiuto o (soprattutto in pazienti anziani) incapacità del paziente a collaborare,
- Malnutrizione, pasti irregolari, salto dei pasti, digiuno o cambiamenti della dieta,
- Scarso equilibrio tra esercizio fisico e assunzione di carboidrati,
- Insufficienza renale,
- Insufficienza epatica grave,
- Sovradosaggio di DIALINAX,
- Alcuni disturbi endocrini: insufficienza tiroidea, insufficienza ipofisaria ed insufficienza surrenalica,
- Somministrazione concomitante di alcuni altri farmaci (vedere paragrafo 4.5).

Insufficienza renale ed epatica:
La farmacocinetica e/o la farmacodinamica di DIALINAX può essere modificata nei pazienti con insufficienza epatica o insufficienza renale grave. Se in tali pazienti si verifica ipoglicemia, questa può essere prolungata e bisogna iniziare un trattamento adeguato.
Informazioni per il paziente:
Bisogna spiegare al paziente e alla sua famiglia i rischi dell'ipoglicemia, i sintomi ed il trattamento, come pure le condizioni che la favoriscono. Similmente, bisogna considerare il rischio di acidosi lattica in caso di segni aspecifici come crampi muscolari accompagnati da disturbi digestivi, dolore addominale e astenia grave, dispnea da acidosi, ipotermia e coma.
In particolare, il paziente deve essere informato dell'importanza di attenersi ad una dieta, di seguire un programma di esercizio fisico regolare e di effettuare regolari controlli della glicemia.

Squilibrio della glicemia
In caso di intervento chirurgico o di qualsiasi altra causa di scompenso diabetico, deve essere considerata una temporanea terapia insulinica al posto di questo trattamento.
I sintomi dell'iperglicemia sono: aumento della diuresi, forte sete, secchezza della cute.

Funzionalità renale
Dato che la metformina è escreta dal rene, deve essere determinata la clearance della creatinina (può essere stimata dai livelli di creatinina sierica utilizzando la formula di Cockcroft-Gault) prima di iniziare il trattamento ed in seguito regolarmente:
- Almeno una volta all'anno nei pazienti con funzionalità renale normale,

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Almeno due-quattro volte all'anno nei pazienti con clearance della creatinina sierica al limite inferiore del normale e nei soggetti anziani.

Nei soggetti anziani, una diminuita funzionalità renale è frequente e asintomatica. Bisogna esercitare speciale cautela nelle situazioni in cui la funzionalità renale può essere compromessa, per esempio quando si inizia una terapia antiipertensiva o una terapia diuretica e quando si inizia una terapia con un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS).

Somministrazione di mezzi di contrasto iodati
La somministrazione intravascolare di mezzi di contrasto iodati nell'ambito di indagini radiologiche può causare un'insufficienza renale. Questo può indurre accumulo della metformina ed esporre ad acidosi lattica. In base alla funzionalità renale, DIALINAX deve essere sospeso 48 ore prima dell'esame o al momento dell'esame e non può essere ripreso prima che siano trascorse altre 48 ore, e solo dopo che la funzionalità renale è stata ricontrollata e trovata normale (vedere paragrafo 4.5).

Uso concomitante di glibenclamide con altri medicinali
L'uso concomitante di glibenclamide con alcool, fenilbutazone o danazolo non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Chirurgia
Dato che DIALINAX contiene metformina cloridrato, DIALINAX deve essere sospeso 48 ore prima della chirurgia di elezione in anestesia generale, spinale o peridurale, e non può essere ripristinato prima che siano trascorse 48 ore dall'intervento oppure dal momento in cui il paziente ha ricominciato a nutrirsi oralmente e solo dopo rivalutazione della funzionalità renale ed accertamento che la stessa sia normale.

Altre precauzioni
Tutti i pazienti devono continuare la dieta, con una distribuzione regolare di assunzione di carboidrati durante la giornata. I pazienti in sovrappeso devono continuare la loro dieta ipocalorica.
Il regolare esercizio fisico è tanto necessario quanto l'assunzione di DIALINAX.
I test di laboratorio usuali di monitoraggio del diabete (glicemia, HbA1c) devono essere effettuati regolarmente.

Il trattamento di pazienti con deficit di G6PD, con sulfoniluree può fare insorgere anemia emolitica. Poiché glibenclamide appartiene alla classe chimica di farmaci delle sulfoniluree, si raccomanda cautela nell'uso di Dialinax in pazienti con deficit di G6PD e può essere considerata una alternativa con una non-sulfonilurea.

Poiché questo medicinale contiene lattosio, esso è controindicato in caso di galattosemia congenita, sindrome da malassorbimento di glucosio e galattosio o in caso di deficit di lattasi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Associazione controindicata
Correlata a glibenclamide
Miconazolo (via di somministrazione sistemica, gel per mucosa orale): aumento dell'effetto ipoglicemico con possibile insorgenza di manifestazioni ipoglicemiche, o perfino coma *(vedere paragrafo 4.3).*
Associazioni non raccomandate
Correlate alle sulfoniluree
Alcool
Effetto Antabuse (intolleranza all'alcool), specialmente per clorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide.
Aumento della reazione ipoglicemica (inibizione delle reazioni di compenso), che può facilitare l'insorgenza di coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4.).
Evitare il consumo di alcool e di medicinali contenenti alcool.
Fenilbutazone (via di somministrazione sistemica)
Aumento dell'effetto ipoglicemizzante delle sulfaniluree (spostamento delle sulfaniluree dai siti di legame alle proteine e/o diminuzione della loro eliminazione). Usare preferibilmente un altro farmaco antinfiammatorio con minori interazioni, altrimenti avvertire il paziente ed intensificare l'automonitoraggio;

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

se necessario, aggiustare il dosaggio durante il trattamento con il farmaco antinfiammatorio e dopo la sua sospensione.
Correlate a tutti gli agenti antidiabetici
Danazolo
Se la combinazione non può essere evitata, avvertire il paziente e intensificare l'automonitoraggio della glicemia. Possibilmente aggiustare il dosaggio del trattamento antidiabetico durante il trattamento con danazolo e dopo la sua sospensione.
Correlate a metformina
Alcool
L'intossicazione alcolica acuta è associata con un aumento del rischio di acidosi lattica, particolarmente nei casi di digiuno (vedere paragrafo 4.4.) o malnutrizione e insufficienza epatocellulare.
Evitare il consumo di bevande alcoliche e l'assunzione di farmaci contenenti alcool.

Associazioni che richiedono precauzioni
Correlate a tutti gli agenti antidiabetici
Clorpromazina
A dosaggi elevati (100 mg di clorpromazina al giorno), aumento della glicemia (riduzione della secrezione insulinica).
Precauzione per l'uso: avvertire il paziente e intensificare l'automonitoraggio della glicemia.
Possibilmente aggiustare la dose del trattamento antidiabetico durante il trattamento con il neurolettico e dopo la sua sospensione.
Corticosteroidi (glucocordicoidi) e tetracosactide (via di somministrazione sistemica e locale)
Aumento della glicemia, talora accompagnato da chetosi (riduzione della tolleranza ai carboidrati con i corticosteroidi).
Precauzione per l'uso: avvertire il paziente e intensificare l'automonitoraggio della glicemia.
Possibilmente aggiustare il dosaggio dell'antidiabetico durante il trattamento con i corticosteroidi e dopo la loro sospensione.
Beta-2-agonisti
Aumento della glicemia indotto da beta-2 agonisti.
Precauzione per l'uso: avvertire il paziente, intensificare l'automonitoraggio della glicemia e possibilmente passare alla terapia insulinica.
Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ad es captopril, enalapril):
Gli ACE-inibitori possono ridurre i livelli della glicemia. Se necessario, modificare il dosaggio di DIALINAX durante la terapia con un ACE-inibitore e fino alla sua interruzione.
Correlate a metformina
Diuretici
Acidosi lattica dovuta alla metformina, scatenata da qualsiasi insufficienza renale funzionale correlata ai diuretici e in particolare ai diuretici dell'ansa.
Mezzi di contrasto iodati:
la somministrazione intravascolare di mezzi di contrasto iodati può portare a insufficienza renale. Ciò può determinare un accumulo di metformina e può esporre ad acidosi lattica. In base alla funzionalità renale, DIALINAX deve essere sospeso 48 ore prima dell'esame o al momento dell'esame, e non deve essere reintrodotto prima che siano trascorse altre 48 ore e solo dopo rivalutazione della funzionalità renale ed accertamento della sua normalità .
Correlate a glibenclamide
Beta-bloccanti
Tutti i beta-bloccanti mascherano alcuni sintomi dell'ipoglicemia: palpitazioni e tachicardia. La maggioranza dei beta-bloccanti non cardioselettivi aumenta l'incidenza e la gravità dell'ipoglicemia. Avvertire il paziente e intensificare l'automonitoraggio della glicemia, specialmente all'inizio del trattamento.
Fluconazolo
Aumento dell'emivita della sulfonilurea, con possibile insorgenza di manifestazioni ipoglicemiche.
Avvertire il paziente e intensificare l'automonitoraggio della glicemia; possibilmente aggiustare il dosaggio del trattamento antidiabetico durante il trattamento con fluconazolo e dopo la sua sospensione.
Bosentan:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Rischio di ridotto effetto ipoglicemico di glibenclamide poiché bosentan riduce la concentrazione plasmatica di glibenclamide. E' stato riportato un aumento del rischio di elevazione degli enzimi epatici in pazienti che ricevevano glibenclamide contemporaneamente a bosentan.
Informare il paziente, programmare il controllo di glicemia ed enzimi epatici e, se necessario, modificare il dosaggio del trattamento antidiabetico.

Altre interazioni: associazione che deve essere tenuta in considerazione:
Correlata a glibenclamide
Desmopressina:
Riduzione dell'attività antidiuretica.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza
Non sono disponibili dati preclinici e clinici per DIALINAX relativi a gravidanze esposte**.**
Rischio correlato al diabete
Quando incontrollato, il diabete (gestazionale o permanente) causa un aumento delle anomalie congenite e della mortalità perinatale. Il diabete deve essere controllato il più possibile durante il periodo del concepimento per ridurre il rischio di anomalie congenite.
Rischio correlato a metformina **(**vedere paragrafo 5.3)
Studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, sviluppo embrionale o fetale, parto o sviluppo post-natale.
Una quantità limitata di dati riguardanti l'uso di metformina in donne in gravidanza non indica un aumento del rischio di anomalie congenite.
Rischio correlato a glibenclamide **(**vedere paragrafo 5.3)
Studi negli animali non hanno mostrato evidenze di attività teratogena. In assenza di un effetto teratogeno negli animali, non sono attese malformazioni fetali nella specie umana in quanto, sino ad oggi, le sostanze che causano notoriamente malformazioni nella specie umana hanno dimostrato di essere teratogene in studi ben condotti in due specie animali.
Nella pratica clinica non vi sono attualmente dati sufficienti su cui basare una valutazione delle potenziali malformazioni o fetotossicità dovute alla glibenclamide quando somministrata in gravidanza.
Gestione
Un adeguato controllo della glicemia permette che la gravidanza proceda normalmente in questa categoria di pazienti.
DIALINAX non deve essere utilizzato per il trattamento del diabete durante la gravidanza.
E' obbligatorio utilizzare l'insulina per conseguire un adeguato controllo della glicemia. Si raccomanda che la paziente venga trasferita dalla terapia antidiabetica orale all'insulina non appena la paziente pianifica una gravidanza o se la paziente gravida è esposta a questo medicinale. E' raccomandato il monitoraggio della glicemia nel neonato.

Allattamento
La metformina viene escreta nel latte umano. Non è stato osservato alcun evento avverso nei neonati/bambini allattati al seno di madri trattate con la sola metformina. Tuttavia nella specie umana, in assenza di dati concernenti il passaggio della glibenclamide nel latte materno, e in considerazione del rischio di ipoglicemia neonatale, questo medicinale è controindicato nel caso di allattamento al seno.

Fertilità
La fertilità dei ratti maschi o femmine non è stata influenzata dalla metformina quando somministrata a dosi fino a 600 mg/kg/al giorno, che corrispondono approssimativamente a tre volte la dose massima giornaliera umana raccomandata su base di confronti di area della superficie corporea.

La fertilità dei ratti maschi o femmine non è stata influenzata dalla glibenclamide quando somministrata per via orale a dosaggi di 100 e 300 mg/kg/giorno.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Bisogna mettere in guardia i pazienti sui sintomi di ipoglicemia ed avvisarli di prestare cautela quando guidano veicoli o usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nelle fasi iniziali del trattamento, le reazioni avverse più comuni sono nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito che nella maggior parte dei casi si risolvono spontaneamente. Per prevenirli, si raccomanda di assumere DIALINAX in 2 o 3 dosi giornaliere e di aumentare le dosi gradualmente.
Disturbi visivi transitori possono manifestarsi all'inizio del trattamento per effetto del calo dei livelli glicemici.
Le seguenti reazioni avverse possono verificarsi durante il trattamento con DIALINAX.
La loro frequenza è definita come segue: molto comune: > 1/10; comune ≥ 1/100, < 1/10; non comune ≥ 1/1.000, < 1/100; raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000; molto raro < 1/10..

Patologie del sistema emolinfopoietico:
Questi sono reversibili dopo interruzione del trattamento.
Raro: leucopenia, trombocitopenia.
Molto raro: agranulocitosi, anemia emolitica, aplasia del midollo osseo e pancitopenia.

Disturbi del metabolismo e dell'alimentazione:
Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).
Non comune: Crisi di porfiria epatica e di porfiria cutanea
Molto raro: Acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4).
Riduzione dell'assorbimento di vitamina B_{12} con calo dei livelli sierici in caso di utilizzo prolungato di metformina. Si raccomanda di tenere presente questa eziologia in caso il paziente presenti anemia megaloblastica.
Reazione disulfiram-simile a seguito di assunzione di alcool.

Patologie del sistema nervoso:
Comune: Alterazioni del gusto.

Patologie dell'occhio:
All'inizio del trattamento possono verificarsi disturbi della visione transitori dovuti a una diminuzione dei livelli di glicemia.

Patologie gastrointestinali:
Molto comune: disturbi dell'apparato gastrointestinale come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito. Questi effetti indesiderati si verificano più frequentemente durante l'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Per prevenirli si raccomanda di assumere DIALINAX in 2 o 3 dosi giornaliere. Anche un lento aumento della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Si può verificare una reattività crociata nei confronti di sulfonamide/i e derivati.
Raro: Reazioni cutanee come prurito, orticaria, rash maculopapulare.
Molto raro: angite allergica cutanea o viscerale, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, fotosensibilizzazione, orticaria che evolve a shock.

Patologie epatobiliari:
Molto raro: Alterazioni dei test di funzionalità epatica o epatite che richiedono interruzione del trattamento.

Esami diagnostici
Non comune: Aumento da medio a moderato delle concentrazioni sieriche di urea e creatinina.
Molto raro: Iponatriemia.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può precipitare l'ipoglicemia a causa della presenza della sulfanilurea (vedere paragrafo 4.4).
L'elevato sovradosaggio o l'esistenza di fattori di rischio concomitanti possono portare ad acidosi lattica a causa della presenza di metformina (vedere paragrafo 4.4). L'acidosi lattica è un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. Il trattamento più efficace è rimuovere il lattato e la metformina mediante emodialisi.
La clearance plasmatica di glibenclamide può essere prolungata in pazienti che soffrono di malattie epatiche. Dato che glibenclamide è ampiamente legata alle proteine, essa non è eliminata con la dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: Biguanidi e sulfonamidi in combinazione.
Codice ATC: A10BD02
La metformina è una biguanide con effetti antiiperglicemici, che abbassa sia la glicemia basale che quella postprandiale. Non stimola la secrezione dell'insulina e quindi non produce ipoglicemia.
La metformina può agire per mezzo di 3 meccanismi:
(1) Riducendo la produzione di glucosio epatico inibendo la gluconeogenesi e la glicogenolisi,
(2) Nel muscolo, aumentando la sensibilità all'insulina, e migliorando la captazione e l'utilizzazione periferica di glucosio,
(3) E ritardando l'assorbimento intestinale del glucosio.
La metformina stimola la sintesi del glicogeno cellulare agendo sulla glicogeno sintetasi. La metformina aumenta la capacità di trasporto di tutti i tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT).
Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, la metformina ha effetti favorevoli sul metabolismo lipidico. Questo è stato mostrato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio o lungo termine: la metformina riduce il colesterolo totale, il colesterolo LDL e i livelli di trigliceridi. In studi clinici condotti con terapia di combinazione con metformina e glibenclamide, questi effetti favorevoli sul metabolismo dei lipidi non sono stati mostrati.
La glibenclamide è una sulfonilurea di seconda generazione con un'emivita media: essa causa un abbassamento acuto della glicemia stimolando il rilascio dell'insulina dal pancreas; questo effetto è dipendente dalla presenza di cellule beta funzionanti nelle isole di Langerhans.
La stimolazione della secrezione dell'insulina da parte della glibenclamide in risposta ad un pasto è di primaria importanza.
La somministrazione di glibenclamide ai diabetici induce un aumento della risposta insulinostimolante postprandiale. L'aumento delle risposte postprandiali della secrezione dell'insulina e del peptide C persiste dopo almeno 6 mesi di trattamento.
La metformina e la glibenclamide hanno meccanismi e siti d'azione diversi, ma la loro azione è complementare. La glibenclamide stimola il pancreas a secernere insulina, mentre la metformina riduce la resistenza delle cellule all'insulina agendo sulla sensibilità periferica (muscolo scheletrico) ed epatica all'insulina.
I risultati di studi clinici controllati in doppio cieco verso prodotti di riferimento nel trattamento del diabete di tipo 2 inadeguatamente controllato dalla monoterapia con metformina o glibenclamide associata a dieta ed esercizio, hanno dimostrato che l'associazione ha avuto un effetto additivo sulla regolazione del glucosio.

Popolazione pediatrica:
In uno studio clinico attivo controllato, in doppio cieco della durata di 26 settimane condotto su 167 pazienti pediatrici da 9 a 16 anni affetti da diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato con dieta ed esercizio fisico, con o senza trattamento antidiabetico orale, un'associazione fissa di metmorfina cloridrato 250 mg e glibenclamide 1.25 mg non si è dimostrata più efficace rispetto a metformina cloridrato o glibenclamide somministrati da soli in termini di riduzione dei livelli di HbA1c dal basaline. Dunque DIALINAX non deve essere impiegato nei pazienti pediatrici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Correlate all'associazione
La biodisponibilità di metformina e glibenclamide nell'associazione precostituita è simile a quella osservata quando una compressa di metformina e una compressa di glibenclamide sono assunte contemporaneamente. La biodisponibilità di metformina nell'associazione precostituita non è influenzata dall'ingestione di cibo. La biodisponibilità di glibenclamide nell'associazione precostituita non è influenzata dall'ingestione di cibo, ma la velocità di assorbimento di glibenclamide è aumentata dall'ingestione di cibo.

Correlate a metformina
Assorbimento:
Dopo una dose orale di una compressa di metformina, la massima concentrazione plasmatica (C_{max})è raggiunta in circa 2,5 ore (t_{max}). La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina da 500 mg o 850 mg è approssimativamente del 50-60% in soggetti sani. Dopo una dose orale, la frazione non assorbita eliminata nelle feci è stata del 20-30%.
Dopo somministrazione orale, l'assorbimento della metformina è saturabile e incompleto. Si presume che la farmacocinetica dell'assorbimento della metformina non sia lineare. Alle dosi e schemi posologici abituali di metformina, le concentrazioni plasmatiche allo steady sono state raggiunte entro 24-48 ore e sono generalmente inferiori a 1 µg/ml. In studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina (Cmax) non hanno superato i 5 µg/ml, anche alle dosi massime.
Distribuzione:
Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è inferiore al picco plasmatico e appare all'incirca allo stesso tempo. I globuli rossi rappresentano verosimilmente un compartimento di distribuzione secondario. Il volume medio di distribuzione Vd varia da 63 a 276 l.
Metabolismo:
La metformina è escreta immodificata nelle urine. Non sono stati identificati metaboliti nell'uomo.
Eliminazione:
La clearance renale di metformina è > 400 ml/min; ciò indica che la metformina è eliminata per filtrazione glomerulare e per secrezione tubulare. Dopo una dose orale, l'emivita di eliminazione terminale apparente è circa 6,5 ore.
Quando è compromessa la funzionalità renale, la clearance renale diminuisce in proporzione a quella della creatinina; di conseguenza l'emivita di eliminazione è prolungata, portando a livelli aumentati di metformina nel plasma.

Correlate a glibenclamide
Assorbimento:
Dopo somministrazione orale, glibenclamide è assorbita molto prontamente (> 95%). Il picco di concentrazione plasmatica è raggiunto in circa 4 ore.
Distribuzione:
Glibenclamide è ampiamente legata all'albumina plasmatica (99%); ciò può rendere conto dell'interazione con alcuni farmaci.
Metabolismo:
Glibenclamide è metabolizzata completamente nel fegato a due metaboliti. L'insufficienza epatocellulare diminuisce il metabolismo della glibenclamide e rallenta notevolmente la sua escrezione.
Escrezione:
Glibenclamide è escreta in forma di metaboliti per via biliare (60%) e tramite le urine (40%); l'eliminazione è completa in 45-72 ore. La sua emivita di eliminazione terminale è 4-11 ore.
L'escrezione biliare dei metaboliti aumenta in caso di insufficienza renale, in base alla gravità della compromissione renale fino a una clearance della creatinina di 30 ml/min.Dunque, l'eliminazione di glibenclamide non è influenzata dall'insufficienza renale finché la clearance della creatinina rimane superiore a 30 ml/min.

Popolazione pediatrica
Non ci sono state differenze nei parametri farmacocinetici di glibenclamide e metformina tra pazienti pediatrici e adulti sani di peso e sesso paragonabili.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non sono stati effettuati studi preclinici sulla combinazione precostituita. La valutazione preclinica dei singoli costituenti metformina e glibenclamide non ha evidenziato rischi particolari nella specie umana, sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.
Studi su animali con metformina e glibenclamide non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto concerne la gravidanza, lo sviluppo embrio/fetale, il parto o lo sviluppo postatale (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Cellulosa microcristallina
sodio croscarmellosio
povidone K30
magnesio stearato.

Rivestimento
Opadry OY-L-24808 (arancione) (lattosio monoidrato, ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro nero (E172)).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180 e 600 compresse in blister chiaro od opaco (PVC/ alluminio).
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il prodotto non usato e il materiale di scarto, devono essere smaltiti in conformità ai requisiti locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Farmaceutici Caber Spa – Viale Città d'Europa, 681 Roma

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

20 compresse confezionate in blister (PVC/alluminio) AIC n. 035942010/M
28 compresse confezionate in blister (PVC/alluminio) AIC n. 035942022/M
30 compresse confezionate in blister (PVC/alluminio) AIC n. 035942034/M
50 compresse confezionate in blister (PVC/alluminio) AIC n. 035942046/M
56 compresse confezionate in blister (PVC/alluminio) AIC n. 035942059/M
60 compresse confezionate in blister (PVC/alluminio) AIC n. 035942061/M

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

84 compresse confezionate in blister (PVC/alluminio) AIC n. 035942073/M
90 compresse confezionate in blister (PVC/alluminio) AIC n. 035942085/M
100 compresse confezionate in blister (PVC/alluminio) AIC n. 035942097/M
120 compresse confezionate in blister (PVC/alluminio) AIC n. 035942109/M
180 compresse confezionate in blister (PVC/alluminio) AIC n. 035942111/M
600 compresse confezionate in blister (PVC/alluminio) AIC n. 035942123/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

07/10/2003

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Novembre 2012

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DIALINAX 500 mg/5 mg, compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 500 mg di metformina cloridrato, corrispondenti a 390 mg di metformina, e 5 mg di glibenclamide.

Eccipienti: lattosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.
Compresse rivestite con film a forma di capsule di colore giallo, biconvesse, con la scritta "5" incisa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete di tipo 2 negli adulti, come sostituzione di un precedente trattamento associato con metformina e glibenclamide in pazienti con glicemia stabile e ben controllata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Via di somministrazione orale.

Da usare solo negli adulti.

Generale:
Come per tutti i farmaci ipoglicemizzanti, la dose deve essere personalizzata secondo la risposta metabolica di ogni paziente (glicemia, HbA1c).
DIALINAX 500 mg/5 mg può essere preferenzialmente utilizzato in pazienti inadeguatamente controllati con DIALINAX 500 mg/2,5 mg.

Inizio del trattamento:
Si raccomanda di iniziare la terapia con una dose del farmaco combinato equivalente alle precedenti dosi singole di metformina e glibenclamide; la dose deve essere aumentata gradatamente in base ai risultati dei parametri glicemici.

Titolazione della dose:
La dose deve essere aggiustata ogni 2 settimane o più, con l'aggiunta di una compressa in base ai risultati della glicemia.
L'incremento graduale del dosaggio può favorire la tollerabilità gastrointestinale e prevenire l'insorgenza dell'ipoglicemia

Dose massima giornaliera raccomandata:
- La dose massima giornaliera raccomandata è di 3 compresse di DIALINAX 500 mg/5 mg
- In casi eccezionali, può essere raccomandato un incremento fino a 4 compresse di DIALINAX 500 mg/5 mg al giorno.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Regime di dosaggio:
Il regime di dosaggio dipende dalla posologia individuale:

- Una volta al giorno, al mattino a colazione, per un dosaggio di 1 compressa/giorno
- Due volte al giorno, mattino e sera, per un dosaggio di 2 o 4 compresse/giorno
- Tre volte al giorno, mattino, mezzogiorno e sera per un dosaggio di 3 compresse/giorno.

Le compresse devono essere assunte con il cibo. Il regime di assunzione deve essere aggiustato alle abitudini alimentari individuali. Comunque, ogni assunzione deve essere seguita da un pasto con quantità di carboidrati sufficientemente elevata per prevenire l'instaurarsi di episodi ipoglicemici.

Associazione con terapia insulinica:
Non sono disponibili dati clinici sull'uso concomitante di questo farmaco con la terapia insulinica.
Pazienti anziani:
Il dosaggio di DIALINAX deve essere aggiustato in funzione dei parametri di funzionalità renale (iniziare con una compressa di DIALINAX 500 mg/2,5 mg); sono necessari controlli regolari della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione Pediatrica:
DIALINAX non è raccomandato per l'uso nei bambini (vedere paragrafo 5.1)

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a metformina , glibenclamide od altre sulfoniluree e sulfonammidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- Diabete di tipo 1 (diabete insulino-dipendente), chetoacidosi, precoma diabetico;
- Insufficienza o disfunzione renale (clearance della creatinina < 60 ml/min)
- Condizioni acute che possano alterare la funzionalità renale come: disidratazione, infezione grave, shock;
- Malattie acute o croniche che possano causare ipossia tessutale, come insufficienza cardiaca o respiratoria, infarto miocardico recente, shock;
- Insufficienza epatica, intossicazione alcolica acuta, alcolismo;
- Porfiria;
- Allattamento;
- In associazione con miconazolo (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Acidosi lattica
L'acidosi lattica è una complicanza metabolica rara, ma grave (mortalità alta in assenza di pronto trattamento), che può verificarsi a causa di accumulo di metformina. I casi riportati di acidosi lattica in pazienti che assumevano metformina, si sono verificati soprattutto in pazienti diabetici con significativa insufficienza renale. L'incidenza di acidosi lattica può e deve essere ridotta, valutando anche altri fattori di rischio associati, come diabete scarsamente controllato, chetosi, digiuno prolungato, alcolismo , insufficienza epatica e qualunque condizione associata a ipossia.
Diagnosi:
Il rischio di acidosi lattica deve essere considerato in caso di segni non-specifici come crampi muscolari associati a problemi digestivi come dolori addominali e grave astenia.
Ciò può essere seguito da dispnea acidosica, dolore addominale, ipotermia e coma.
Risultati diagnostici di laboratorio sono: diminuzione del pH ematico, livelli del lattato plasmatici superiori a 5 mmol/L e un aumento del gap anionico e del rapporto lattato/piruvato. In caso di sospetta acidosi metabolica, bisogna sospendere questo medicinale e ricoverare immediatamente il paziente in ospedale (vedere paragrafo 4.9).

Ipoglicemia

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Dato che contiene una sulfonilurea, DIALINAX espone il paziente ad un rischio di insorgenza di episodi ipoglicemici. Dopo l'inizio del trattamento, una progressiva titolazione della dose può prevenire l'insorgenza dell'ipoglicemia. Questo trattamento deve essere prescritto solo se il paziente si attiene ad un programma alimentare regolare (inclusa la prima colazione). E' importante che l'assunzione di carboidrati sia regolare poiché il rischio di ipoglicemia aumenta in caso di pasto ritardato, assunzione insufficiente o sbilanciata di carboidrati. L'ipoglicemia si verifica più probabilmente in caso di dieta ipocalorica, dopo esercizio intenso o prolungato, quando si assume alcool o durante la somministrazione di un'associazione di agenti ipoglicemizzanti.

Diagnosi:

I sintomi dell'ipoglicemia sono: cefalea, fame, nausea, vomito, estrema stanchezza, disordini del sonno, irrequietezza, aggressività, compromissione della concentrazione e della reattività, depressione, confusione, difficoltà di parola, disturbi visivi, tremore, paralisi e parestesia, capogiri, delirio, convulsioni, sonnolenza, incoscienza, respiro superficiale e bradicardia. In seguito ad una controregolazione indotta dall'ipoglicemia, possono verificarsi sudorazione, paura, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina ed aritmia. Questi ultimi sintomi possono essere assenti quando l'ipoglicemia si sviluppa lentamente, in caso di neuropatia autonomica o quando i pazienti assumono agenti beta-bloccanti, clonidina, reserpina, guanetidine o simpaticomimetici.

Trattamento dell'ipoglicemia:

Sintomi di ipoglicemia moderata senza perdita di coscienza o manifestazioni neurologiche devono essere corretti assumendo immediatamente zucchero. Devono essere assicurati aggiustamento del dosaggio e/o cambiamenti degli schemi dei pasti. Sono possibili anche reazioni ipoglicemiche gravi con coma, convulsioni o altri segni neurologici e costituiscono un'emergenza medica che richiede un trattamento immediato con somministrazione endovenosa di glucosio una volta diagnosticata o sospettata la causa, prima di un pronto ricovero ospedaliero del paziente.

Per ridurre il rischio di episodi ipoglicemici è importante effettuare un'attenta selezione dei pazienti e della dose, ed istruire adeguatamente il paziente. Se il paziente dovesse andare incontro ad episodi ripetuti di ipoglicemia, gravi oppure associati ad inconsapevolezza della situazione, si deve prendere in considerazione un trattamento antidiabetico diverso da DIALINAX.

Fattori che favoriscono l'ipoglicemia:

- Concomitante somministrazione di alcool, soprattutto se combinato con il digiuno,
- Rifiuto o (soprattutto in pazienti anziani) incapacità del paziente a collaborare,
- Malnutrizione, pasti irregolari, salto dei pasti, digiuno o cambiamenti della dieta,
- Scarso equilibrio tra esercizio fisico e assunzione di carboidrati,
- Insufficienza renale,
- Insufficienza epatica grave,
- Sovradosaggio di DIALINAX,
- Alcuni disturbi endocrini: insufficienza tiroidea, insufficienza ipofisaria ed insufficienza surrenalica,
- Somministrazione concomitante di alcuni altri farmaci (vedere paragrafo 4.5).

Insufficienza renale ed epatica:

La farmacocinetica e/o la farmacodinamica di DIALINAX può essere modificata nei pazienti con insufficienza epatica o insufficienza renale grave. Se in tali pazienti si verifica ipoglicemia, questa può essere prolungata e bisogna iniziare un trattamento adeguato.

Informazioni per il paziente:

Bisogna spiegare al paziente e alla sua famiglia i rischi dell' ipoglicemia, i sintomi ed il trattamento, come pure le condizioni che la favoriscono. Similmente, bisogna considerare il rischio di acidosi lattica in caso di segni aspecifici come crampi muscolari accompagnati da disturbi digestivi, dolore addominale e astenia grave, dispnea da acidosi, ipotermia e coma.

In particolare, il paziente deve essere informato dell'importanza di attenersi ad una dieta, di seguire un programma di esercizio fisico regolare e di effettuare regolari controlli della glicemia.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Squilibrio della glicemia
In caso di intervento chirurgico o di qualsiasi altra causa di scompenso diabetico, deve essere considerata una temporanea terapia insulinica al posto di questo trattamento.
I sintomi dell'iperglicemia sono: aumento della diuresi, forte sete, secchezza della cute.

Funzionalità renale
Dato che la metformina è escreta dal rene, deve essere determinata la clearance della creatinina (può essere stimata dai livelli di creatinina sierica utilizzando la formula di Cockcroft-Gault) prima di iniziare il trattamento ed in seguito regolarmente:

- Almeno una volta all'anno nei pazienti con funzionalità renale normale,
- Almeno due-quattro volte all'anno nei pazienti con clearance della creatinina al limite inferiore del normale e nei soggetti anziani.

Nei soggetti anziani, una diminuita funzionalità renale è frequente e asintomatica. Bisogna esercitare speciale cautela nelle situazioni in cui la funzionalità renale può essere compromessa, per esempio quando si inizia una terapia antiipertensiva o una terapia diuretica e quando si inizia una terapia con un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS).

Somministrazione di mezzi di contrasto iodati
La somministrazione intravascolare di mezzi di contrasto iodati nell'ambito di indagini radiologiche può causare un'insufficienza renale. Questo può indurre accumulo della metformina ed esporre ad acidosi lattica. In base alla funzionalità renale, DIALINAX deve essere sospeso 48 ore prima dell'esame o al momento dell'esame e non può essere ripreso prima che siano trascorse altre 48 ore, e solo dopo che la funzionalità renale è stata ricontrollata e trovata normale (vedere paragrafo 4.5).

Uso concomitante di glibenclamide con altri medicinali
L'uso concomitante di glibenclamide con alcool, fenilbutazone o danazolo non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Chirurgia
Dato che DIALINAX contiene metformina cloridrato, DIALINAX deve essere sospeso 48 ore prima della chirurgia di elezione in anestesia generale, spinale o peridurale, e non può essere ripristinato prima che siano trascorse 48 ore dall'intervento oppure dal momento in cui il paziente ha ricominciato a nutrirsi oralmente e solo dopo rivalutazione della funzionalità renale ed accertamento che la stessa sia normale.

Altre precauzioni
Tutti i pazienti devono continuare la dieta, con una distribuzione regolare di assunzione di carboidrati durante la giornata. I pazienti in sovrappeso devono continuare la loro dieta ipocalorica.
Il regolare esercizio fisico è tanto necessario quanto l'assunzione di DIALINAX.
I test di laboratorio usuali di monitoraggio del diabete (glicemia, HbA1c) devono essere effettuati regolarmente.

Il trattamento di pazienti, con deficit di G6PD, con sulfoniluree può fare insorgere anemia emolitica. Poiché glibenclamide appartiene alla classe chimica di farmaci delle sulfoniluree, si raccomanda cautela nell'uso di Dialinax in pazienti con deficit di G6PD e può essere considerata una alternativa con una non-sulfonilurea.

Poiché questo medicinale contiene lattosio, esso è controindicato in caso di galattosemia congenita, sindrome da malassorbimento di glucosio e galattosio o in caso di deficit di lattasi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Associazione controindicata
Correlata a glibenclamide
Miconazolo (via di somministrazione sistemica, gel per mucosa orale) aumento dell'effetto ipoglicemico con possibile insorgenza di manifestazioni ipoglicemiche, o perfino coma *(vedere paragrafo 4.3).*

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Associazioni non raccomandate
Correlate alle sulfoniluree
Alcool
Effetto Antabuse (intolleranza all'alcool), specialmente per clorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide.
Aumento della reazione ipoglicemica (inibizione delle reazioni di compenso), che può facilitare l'insorgenza di coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4.).
Evitare il consumo di alcool e di medicinali contenenti alcool.
Fenilbutazone (via di somministrazione sistemica)
Aumento dell'effetto ipoglicemizzante delle sulfaniluree (spostamento delle sulfaniluree dai siti di legame alle proteine e/o diminuzione della loro eliminazione). Usare preferibilmente un altro farmaco antinfiammatorio con minori interazioni, altrimenti avvertire il paziente ed intensificare l'automonitoraggio; se necessario, aggiustare il dosaggio durante il trattamento con il farmaco antinfiammatorio e dopo la sua sospensione.
Correlate a tutti gli agenti antidiabetici
Danazolo
Se la combinazione non può essere evitata, avvertire il paziente e intensificare l'automonitoraggio della glicemia. Possibilmente aggiustare il dosaggio del trattamento antidiabetico durante il trattamento con danazolo e dopo la sua sospensione.
Correlate a metformina
Alcool
L'intossicazione alcolica acuta è associata con un aumento del rischio di acidosi lattica , particolarmente nei casi di digiuno (vedere paragrafo 4.4.) o malnutrizione e insufficienza epatocellulare.
Evitare il consumo di bevande alcoliche e l'assunzione di farmaci contenenti alcool.

Associazioni che richiedono precauzioni
Correlate a tutti gli agenti antidiabetici
Clorpromazina
A dosaggi elevati (100 mg di clorpromazina al giorno), aumento della glicemia (riduzione della secrezione insulinica).
Precauzione per l'uso: avvertire il paziente e intensificare l'automonitoraggio della glicemia.
Possibilmente aggiustare la dose del trattamento antidiabetico durante il trattamento con il neurolettico e dopo la sua sospensione.
Corticosteroidi (glucocordicoidi) e tetracosactide (via di somministrazione sistemica e locale)
Aumento della glicemia, talora accompagnato da chetosi (riduzione della tolleranza ai carboidrati con i corticosteroidi).
Precauzione per l'uso: avvertire il paziente e intensificare l'automonitoraggio della glicemia.
Possibilmente aggiustare il dosaggio dell'antidiabetico durante il trattamento con i corticosteroidi e dopo la loro sospensione.
Beta-2-agonisti
Aumento della glicemia indotto da beta-2 agonisti.
Precauzione per l'uso: avvertire il paziente, intensificare l'automonitoraggio della glicemia e possibilmente passare alla terapia insulinica.
Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ad es captopril, enalapril):
Gli ACE-inibitori possono ridurre i livelli della glicemia. Se necessario, modificare il dosaggio di DIALINAX durante la terapia con un ACE-inibitore e fino alla sua interruzione.
Correlate a metformina
Diuretici
Acidosi lattica dovuta alla metformina, scatenata da qualsiasi insufficienza renale funzionale correlata ai diuretici e in particolare ai diuretici dell'ansa.
Mezzi di contrasto iodati: la somministrazione intravascolare di mezzi di contrasto iodati può portare a insufficienza renale. Ciò può determinare un accumulo di metformina e può esporre ad acidosi lattica. In base alla funzionalità renale, DIALINAX deve essere sospeso 48 ore prima dell'esame o al momento dell'esame, e non deve essere reintrodotto prima che siano trascorse altre 48 ore e solo dopo rivalutazione della funzionalità renale ed accertamento della sua normalità.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Correlate a glibenclamide
Beta-bloccanti
Tutti i beta-bloccanti mascherano alcuni sintomi dell'ipoglicemia: palpitazioni e tachicardia. La maggioranza dei beta-bloccanti non cardioselettivi aumenta l'incidenza e la gravità dell'ipoglicemia.
Avvertire il paziente e intensificare l'automonitoraggio della glicemia, specialmente all'inizio del trattamento.
Fluconazolo
Aumento dell'emivita della sulfonilurea, con possibile insorgenza di manifestazioni ipoglicemiche.
Avvertire il paziente e intensificare l'automonitoraggio della glicemia; possibilmente aggiustare il dosaggio del trattamento antidiabetico durante il trattamento con fluconazolo e dopo la sua sospensione.
Bosentan
Rischio di ridotto effetto ipoglicemico di glibenclamide poiché bosentan riduce la concentrazione plasmatica di glibenclamide. E' stato riportato un aumento del rischio di elevazione degli enzimi epatici in pazienti che ricevevano glibenclamide contemporaneamente a bosentan.
Informare il paziente, programmare il controllo di glicemia ed enzimi epatici e, se necessario, modificare il dosaggio del trattamento antidiabetico.

Altre interazioni: associazione che deve essere tenuta in considerazione:
Correlata a glibenclamide
Desmopressina:
Riduzione dell'attività antidiuretica.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza
Non sono disponibili dati preclinici e clinici per DIALINAX relativi a gravidanze esposte**.**
Rischio correlato al diabete
Quando incontrollato, il diabete (gestazionale o permanente) causa un aumento delle anomalie congenite e della mortalità perinatale. Il diabete deve essere controllato il più possibile durante il periodo del concepimento per ridurre il rischio di anomalie congenite.
Rischio correlato a metformina **(**vedere paragrafo 5.3)
Studi su animali non indicano effetti dannosi diretti su gravidanza, sviluppo embrionale o fetale, parto o sviluppo post-natale.
Una quantità limitata di dati riguardanti l'uso di metformina in donne in gravidanza non indica un aumento del rischio di anomalie congenite.
Rischio correlato a glibenclamide (vedere paragrafo 5.3)
Studi negli animali non hanno mostrato evidenze di attività teratogena. In assenza di un effetto teratogeno negli animali, non sono attese malformazioni fetali nella specie umana in quanto, sino ad oggi, le sostanze che causano notoriamente malformazioni nella specie umana hanno dimostrato di essere teratogene in studi ben condotti in due specie animali.
Nella pratica clinica non vi sono attualmente dati sufficienti su cui basare una valutazione delle potenziali malformazioni o fetotossicità dovute alla glibenclamide quando somministrata in gravidanza.
Gestione
Un adeguato controllo della glicemia permette che la gravidanza proceda normalmente in questa categoria di pazienti.
DIALINAX non deve essere utilizzato per il trattamento del diabete durante la gravidanza.
E' obbligatorio utilizzare l'insulina per conseguire un adeguato controllo della glicemia. Si raccomanda che la paziente venga trasferita dalla terapia antidiabetica orale all'insulina non appena la paziente pianifica una gravidanza o se la paziente gravida è esposta a questo medicinale. E' raccomandato il monitoraggio della glicemia nel neonato.

Allattamento
La metformina viene escreta nel latte umano. Non è stato osservato alcun evento avverso nei neonati/bambini allattati al seno di madri trattate con la sola metformina. Tuttavia nella specie umana, in assenza di dati concernenti il passaggio della glibenclamide nel latte materno, e in considerazione del rischio di ipoglicemia neonatale, questo medicinale è controindicato nel caso di allattamento al seno.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Fertilità
La fertilità dei ratti maschi o femmine non è stata influenzata dalla metformina quando somministrata a dosi fino a 600 mg/kg/al giorno, che corrispondono approssimativamente a tre volte la dose massima giornaliera umana raccomandata su base di confronti di area della superficie corporea.

La fertilità dei ratti maschi o femmine non è stata influenzata dalla glibenclamide quando somministrata per via orale a dosaggi di 100 e 300 mg/kg/giorno.

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

Bisogna mettere in guardia i pazienti sui sintomi di ipoglicemia ed avvisarli di prestare cautela quando guidano veicoli o usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nelle fasi iniziali del trattamento, le reazioni avverse più comuni sono nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito che nella maggior parte dei casi si risolvono spontaneamente. Per prevenirli, si raccomanda di assumere DIALINAX in 2 o 3 dosi giornaliere e di aumentare le dosi gradualmente.
Disturbi visivi transitori possono manifestarsi all'inizio del trattamento per effetto del calo dei livelli glicemici.
Le seguenti reazioni avverse possono verificarsi durante il trattamento con DIALINAX.
La loro frequenza è definita come segue: molto comune: > 1/10; comune ≥ 1/100, < 1/10; non comune ≥ 1/1.000, < 1/100; raro ≥ 1/10.000, < 1/1.000; molto raro < 1/10.000

Patologie del sistema emolinfopoietico:
Questi sono reversibili dopo interruzione del trattamento.
Raro: leucopenia, trombocitopenia.
Molto raro: agranulocitosi, anemia emolitica, aplasia del midollo osseo e pancitopenia.

Disturbi del metabolismo e dell'alimentazione:
Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).
Non comune: Crisi di porfiria epatica e di porfiria cutanea
Molto raro: Acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4).
Riduzione dell'assorbimento di vitamina B_{12} con calo dei livelli sierici in caso di utilizzo prolungato di metformina. Si raccomanda di tenere presente questa eziologia in caso il paziente presenti anemia megaloblastica.
Reazione disulfiram-simile a seguito di assunzione di alcool.

Patologie del sistema nervoso:
Comune: Alterazioni del gusto.

Patologie dell'occhio:
All'inizio del trattamento possono verificarsi disturbi della visione transitori dovuti a una diminuzione dei livelli di glicemia.

Patologie gastrointestinali:
Molto comune: disturbi dell'apparato gastrointestinale come nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito. Questi effetti indesiderati si verificano più frequentemente durante l'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Per prevenirli si raccomanda di assumere DIALINAX in 2 o 3 dosi giornaliere. Anche un lento aumento della dose può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:
Si può verificare una reattività crociata nei confronti di sulfonamide/i e derivati.
Raro: Reazioni cutanee come prurito, orticaria, rash maculopapulare

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Molto raro: angite allergica cutanea o viscerale, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, fotosensibilizzazione, orticaria che evolve a shock.

Patologie epatobiliari:
Molto raro: Alterazioni dei test di funzionalità epatica o epatite che richiedono interruzione del trattamento.

Esami diagnostici
Non comune: Aumento da medio a moderato delle concentrazioni sieriche di urea e creatinina.
Molto raro: Iponatriemia.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può precipitare l'ipoglicemia a causa della presenza della sulfanilurea (vedere paragrafo 4.4).
L'elevato sovradosaggio o l'esistenza di fattori di rischio concomitanti possono portare ad acidosi lattica a causa della presenza di metformina (vedere paragrafo 4.4). L'acidosi lattica è un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. Il trattamento più efficace è rimuovere il lattato e la metformina mediante emodialisi.
La clearance plasmatica di glibenclamide può essere prolungata in pazienti che soffrono di malattie epatiche. Dato che glibenclamide è ampiamente legata alle proteine, essa non è eliminata con la dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Biguanidi e sulfonamidi in combinazione.
Codice ATC: A10BD02
La metformina è una biguanide con effetti antiiperglicemici, che abbassa sia la glicemia basale che quella postprandiale. Non stimola la secrezione dell'insulina e quindi non produce ipoglicemia.
La metformina può agire per mezzo di 3 meccanismi:
(1) Riducendo la produzione di glucosio epatico inibendo la gluconeogenesi e la glicogenolisi,
(2) Nel muscolo, aumentando la sensibilità all'insulina, e migliorando la captazione e l'utilizzazione periferica di glucosio,
(3) E ritardando l'assorbimento intestinale del glucosio.
La metformina stimola la sintesi del glicogeno cellulare agendo sulla glicogeno sintetasi. La metformina aumenta la capacità di trasporto di tutti i tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT).
Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, la metformina ha effetti favorevoli sul metabolismo lipidico. Questo è stato mostrato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio o lungo termine: la metformina riduce il colesterolo totale, il colesterolo LDL e i livelli di trigliceridi. In studi clinici condotti con terapia di combinazione con metformina e glibenclamide, questi effetti favorevoli sul metabolismo dei lipidi non sono stati mostrati.
La glibenclamide è una sulfonilurea di seconda generazione con un'emivita media: essa causa un abbassamento acuto della glicemia stimolando il rilascio dell'insulina dal pancreas; questo effetto è dipendente dalla presenza di cellule beta funzionanti nelle isole di Langerhans.
La stimolazione della secrezione dell'insulina da parte della glibenclamide in risposta ad un pasto è di primaria importanza.
La somministrazione di glibenclamide ai diabetici induce un aumento della risposta insulinostimolante postprandiale. L'aumento delle risposte postprandiali della secrezione dell'insulina e del peptide C persiste dopo almeno 6 mesi di trattamento.
La metformina e la glibenclamide hanno meccanismi e siti d'azione diversi, ma la loro azione è complementare. La glibenclamide stimola il pancreas a secernere insulina, mentre la metformina riduce la resistenza delle cellule all'insulina agendo sulla sensibilità periferica (muscolo scheletrico) ed epatica all'insulina.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

I risultati di studi clinici controllati in doppio cieco verso prodotti di riferimento nel trattamento del diabete di tipo 2 inadeguatamente controllato dalla monoterapia con metformina o glibenclamide associata a dieta ed esercizio, hanno dimostrato che l'associazione ha avuto un effetto additivo sulla regolazione del glucosio.

Popolazione pediatrica:
In uno studio clinico attivo controllato, in doppio cieco della durata di 26 settimane condotto su 167 pazienti pediatrici da 9 a 16 anni affetti da diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato con dieta ed esercizio fisico, con o senza trattamento antidiabetico orale, un'associazione fissa di metmorfina cloridrato 250 mg e glibenclamide 1.25 mg non si è dimostrata più efficace rispetto a metformina cloridrato o glibenclamide somministrati da soli in termini di riduzione dei livelli di HbA1c dal basaline. Dunque DIALINAX non deve essere impiegato nei pazienti pediatrici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Correlate all'associazione
La biodisponibilità di metformina e glibenclamide nell'associazione precostituita è simile a quella osservata quando una compressa di metformina e una compressa di glibenclamide sono assunte contemporaneamente. La biodisponibilità di metformina nell'associazione precostituita non è influenzata dall'ingestione di cibo. La biodisponibilità di glibenclamide nell'associazione precostituita non è influenzata dall'ingestione di cibo, ma lavelocità di assorbimento di glibenclamide è aumentata dall'ingestione di cibo.

Correlate a metformina
Assorbimento:
Dopo una dose orale di una compressa di metformina, la massima concentrazione plasmatica (C_{max}) è raggiunta in circa 2,5 ore (t_{max}). La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina da 500 mg o 850 mg è approssimativamente del 50-60% in soggetti sani. Dopo una dose orale, la frazione non assorbita eliminata nelle feci è stata del 20-30%.
Dopo somministrazione orale, l'assorbimento della metformina è saturabile e incompleto. Si presume che la farmacocinetica dell'assorbimento della metformina non sia lineare. Alle dosi e schemi posologici abituali di metformina, le concentrazioni plasmatiche allo steady state sono raggiunte entro 24-48 ore e sono generalmente inferiori a 1 µg/ml. In studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina (C_{max}) non hanno superato i 5 µg/ml, anche alle dosi massime.
Distribuzione:
Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è inferiore al picco plasmatico e appare all'incirca allo stesso tempo. I globuli rossi rappresentano verosimilmente un compartimento di distribuzione secondario. Il volume medio di distribuzione Vd varia da 63 a 276 l.
Metabolismo:
La metformina è escreta immodificata nelle urine. Non sono stati identificati metaboliti nell'uomo.
Eliminazione:
La clearance renale di metformina è > 400 ml/min; ciò indica che la metformina è eliminata per filtrazione glomerulare e per secrezione tubulare. Dopo una dose orale, l'emivita di eliminazione terminale apparente è circa 6,5 ore.
Quando è compromessa la funzionalità renale, la clearance renale diminuisce in proporzione a quella della creatinina; di conseguenza l'emivita di eliminazione è prolungata, portando a livelli aumentati di metformina nel plasma.

Correlate a glibenclamide
Assorbimento:
Dopo somministrazione orale, glibenclamide è assorbita molto prontamente (> 95%). Il picco di concentrazione plasmatica è raggiunto in circa 4 ore.
Distribuzione:
Glibenclamide è ampiamente legata all'albumina plasmatica (99%); ciò può rendere conto dell'interazione con alcuni farmaci.
Metabolismo:

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Glibenclamide è metabolizzata completamente nel fegato a due metaboliti. L'insufficienza epatocellulare diminuisce il metabolismo della glibenclamide e rallenta notevolmente la sua escrezione.
Escrezione:
Glibenclamide è escreta in forma di metaboliti per via biliare (60%) e tramite le urine (40%); l'eliminazione è completa in 45-72 ore. La sua emivita di eliminazione terminale è 4-11 ore.
L'escrezione biliare dei metaboliti aumenta in caso di insufficienza renale, in base alla gravità della compromissione renale fino a una clearance della creatinina di 30 ml/min.Dunque, l'eliminazione di glibenclamide non è influenzata dall'insufficienza renale finché la clearance della creatinina rimane superiore a 30 ml/min.

Popolazione pediatrica
Non ci sono state differenze nei parametri farmacocinetici di glibenclamide e metformina tra pazienti pediatrici e adulti sani di peso e sesso paragonabili.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati studi preclinici sulla combinazione precostituita. La valutazione preclinica dei singoli costituenti metformina e glibenclamide non ha evidenziato rischi particolari nella specie umana, sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.
Studi su animali con metformina e glibenclamide non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto concerne la gravidanza, lo sviluppo embrio/fetale, il parto o lo sviluppo postatale (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
cellulosa microcristallina
sodio croscarmellosio
povidone K30
magnesio stearato.

Rivestimento:
Opadry 31-F-22700 (giallo) (lattosio monoidrato, ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), pigmento giallo di chinolina (E 104).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180 e 600 compresse in blister chiaro od opaco (PVC/alluminio).
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il prodotto non usato e il materiale di scarto, devono essere smaltiti in conformità ai requisiti locali.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Farmaceutici Caber Spa – Viale città d'Europa, 681 Roma

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

20 compresse confezionate in blister (PVC/alluminio) AIC n. 035942135/M
28 compresse confezionate in blister (PVC/alluminio) AIC n. 035942147/M
30 compresse confezionate in blister (PVC/alluminio) AIC n. 035942150/M
50 compresse confezionate in blister (PVC/alluminio) AIC n. 035942162/M
56 compresse confezionate in blister (PVC/alluminio) AIC n. 035942174/M
60 compresse confezionate in blister (PVC/alluminio) AIC n. 035942186/M
84 compresse confezionate in blister (PVC/alluminio) AIC n. 035942198/M
90 compresse confezionate in blister (PVC/alluminio) AIC n. 035942200/M
100 compresse confezionate in blister (PVC/alluminio) AIC n. 035942212/M
120 compresse confezionate in blister (PVC/alluminio) AIC n. 035942224/M
180 compresse confezionate in blister (PVC/alluminio) AIC n. 035942236/M
600 compresse confezionate in blister (PVC/alluminio) AIC n. 035942248/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

07. 10. 2003

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2012

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).