

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GLIBOMET 400 mg + 2,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Glibenclamide 2,5 mg

Metformina cloridrato 400 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film da bianca a biancastra, rotonda, biconvessa, con una linea di incisione su un lato. Sul lato liscio è impresso "2,5", sulle metà semicircolari dell'altro lato sono impressi "B" e "1".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Diabete mellito Tipo 2 che non sia controllabile con il solo regime alimentare o con la dieta e sulfaniluree o biguanidi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia deve essere personalizzata e deve tenere conto dei valori di glicemia e HbA1c.

Adulti con funzione renale normale (GFR \geq 90 mL/min)

La dose iniziale raccomandata è di 1 compressa ai 2 pasti principali. La posologia può essere aumentata gradualmente fino al raggiungimento del controllo della glicemia. In seguito, la posologia di Glibomet può essere diminuita gradualmente fino a raggiungere la dose minima efficace per il mantenimento del controllo glicemico. La dose giornaliera massima raccomandata è di 6 compresse.

Insufficienza renale

Occorre valutare la GFR prima dell'inizio del trattamento con medicinali contenenti metformina e almeno una volta all'anno dopo l'inizio della terapia. Nei pazienti che presentano un rischio maggiore di progressione dell'insufficienza renale e negli anziani, la funzione renale deve essere valutata con maggior frequenza, ad esempio ogni 3-6 mesi.

La dose giornaliera massima di Metformina deve di preferenza essere suddivisa in 2-3 dosi al giorno. Devono esser presi in considerazione i fattori che possono aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4) prima di decidere l'avvio di una terapia con Metformina nei pazienti con GFR < 60 mL/min.

Qualora non fosse disponibile un dosaggio adeguato di Glibomet, i singoli principi attivi devono essere utilizzati al posto dell'associazione a dose fissa.

GFR mL/min	Metformina	Glibenclamide
60-89	La dose giornaliera massima è	Nessuna riduzione della dose è

	3.000 mg. Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzione renale.	richiesta.
45-59	La dose giornaliera massima è 2.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	La dose giornaliera massima è 10,5 mg.
30-44	La dose giornaliera massima è 1.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	Nel paziente già in terapia con glibenclamide la dose giornaliera massima è 10,5 mg. Nel paziente che presenta questi valori di GFR, prima dell'assunzione di glibenclamide, non si raccomanda l'inizio della terapia a causa del rischio di ipoglicemia.
<30	Metformina è controindicata.	Glibenclamide è controindicata

Nei pazienti con $GFR \geq 60$ e < 89 ml/min, la dose giornaliera massima non deve superare 6 compresse.

Nei pazienti con $GFR \geq 45$ e < 60 ml/min, la dose giornaliera massima non deve superare 4 compresse.

Nei pazienti con $GFR \geq 30$ e < 45 ml/min l'inizio della terapia non è raccomandato.

Nei pazienti già in trattamento, la dose massima giornaliera è 4 compresse.

Glibomet è controindicato nei pazienti con $GFR < 30$ ml/min (vedere paragrafo 4.3).

Anziani

La dose iniziale raccomandata è 1 compressa.

La dose deve essere aggiustata in base alla funzione renale, che deve essere monitorata regolarmente (vedere paragrafo 4.4).

La dose di mantenimento deve essere attentamente aggiustata per ridurre il rischio di ipoglicemia. Il trattamento deve essere titolato e iniziato con la dose più bassa disponibile (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Glibomet nei bambini e negli adolescenti non state stabilite.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere assunte con il pasto, non devono essere masticate e devono essere assunte con una quantità sufficiente di liquido.

La linea d'incisione serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

L'assunzione di cibi con un quantitativo sufficiente di zuccheri deve seguire ogni uso del medicinale per prevenire l'insorgenza di ipoglicemia.

Terapia in combinazione con insulina

Non sono disponibili dati clinici riguardanti l'uso concomitante di questo medicinale con la terapia insulinica.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai singoli principi attivi (glibenclamide, metformina) ad altre sulfaniluree, ad altri solfonammidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1;
- diabete mellito gestazionale;
- diabete mellito Tipo 1 (insulino-dipendente);
- coma e precoma diabetico;
- qualsiasi tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica, chetoacidosi diabetica);
- diabete con un'anamnesi di episodi di acidosi lattica;
- insufficienza epatica;
- grave insufficienza renale (GFR < 30mL/min);
- trattamento in corso con diuretici o con agenti antipertensivi suscettibili di causare alterazioni della funzione renale;
- somministrazione endovenosa di mezzi di contrasto iodati (il trattamento deve essere sospeso nelle 48 ore precedenti e nelle 48 ore successive all'esecuzione dell'esame, vedere paragrafo 4.5);
- affezioni cardiocircolatorie gravi (scompenso cardiaco classe I-IV NYHA New York Heart Association, stato di shock cardiogeno o tossinfettivo, recente infarto del miocardio, angina pectoris instabile, turbe della circolazione arteriosa periferica);
- insufficienza respiratoria;
- insufficienza adrenocorticale;
- intossicazione acuta da alcol etilico, alcolismo cronico;
- regimi fortemente ipocalorici e, soprattutto, stati di digiuno e/o malnutrizione;
- disidratazione;
- infezioni gravi;
- gravi malattie distrofiche;
- emorragie acute gravi;
- shock;
- gangrena;
- gravidanza ed allattamento.
- utilizzo nei due giorni precedenti o seguenti un intervento chirurgico;
- porfiria;
- trattamento concomitante con miconazolo (vedere paragrafo 4.5).

4.4 **Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego**

Il trattamento con medicinali ipoglicemizzanti ed in particolare il passaggio da o ad altri ipoglicemizzanti, deve essere monitorato dal medico.

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

Devono essere periodicamente eseguite le analisi diagnostiche di routine (glicemia a digiuno e post-prandiale, HbA1c).

Per la presenza di una sulfanilurea, l'uso deve essere limitato ai pazienti con diabete mellito Tipo 2 che non possa essere controllato con il regime alimentare.

In caso di manifestazioni ipoglicemiche (vedere *Effetti indesiderati* paragrafo 4.8) è necessaria l'assunzione di saccaridi (zucchero); nei casi più gravi, che raramente possono arrivare fino alla perdita di coscienza, è necessario effettuare un'infusione lenta di soluzione glucosata.

In concomitanza con traumi, interventi chirurgici, malattie infettive e febbrili, può rendersi necessario instaurare temporaneamente la terapia insulinica per mantenere un adeguato controllo metabolico.

È opportuno tener presente la possibilità di reazioni antabuse-simili dopo l'ingestione di bevande alcoliche.

La somministrazione di glibenclamide, in confronto al trattamento con metformina o glicazide, è stata associata ad un aumentato rischio di mortalità cardiovascolare secondo quanto emerso dai risultati di studi epidemiologici. È stato osservato un aumento del rischio di mortalità cardiovascolare specialmente in pazienti affetti da patologie coronariche.

Acidosi lattica

L'acidosi lattica, una complicanza metabolica molto rara ma grave, si verifica più spesso con il peggioramento acuto della funzione renale o in caso di malattia cardiorespiratoria o sepsi.

L'accumulo di metformina si verifica con il peggioramento acuto della funzione renale e con l'aumento del rischio di acidosi lattica.

In caso di disidratazione (diarrea grave o vomito, febbre o ridotta assunzione di fluidi), la metformina deve essere temporaneamente sospesa e si raccomanda al paziente di rivolgersi a un professionista sanitario.

Il trattamento con medicinali che possono compromettere in modo acuto la funzionalità renale (quali gli antipertensivi, i diuretici e i FANS) deve essere iniziato con attenzione nei pazienti trattati con metformina. Altri fattori di rischio per l'acidosi lattica sono l'assunzione eccessiva di alcol, l'insufficienza epatica, il diabete non adeguatamente controllato, la chetosi, il digiuno prolungato e qualsiasi condizione associata con l'ipossia, oltre all'uso concomitante di medicinali che possono causare acidosi lattica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I pazienti e/o gli operatori sanitari devono essere informati del rischio di acidosi lattica.

L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale, crampi muscolari, astenia e ipotermia seguita da coma. Nel caso di sintomi sospetti, i pazienti devono interrompere l'assunzione di metformina e consultare immediatamente un medico. I rilievi di laboratorio di valore diagnostico sono: un minor pH ematico (< 7.35), l'aumento dei livelli di lattato plasmatico (>5 mmol/L) ed un aumento del deficit anionico e del rapporto lattato/piruvato.

Diagnosi:

L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale e ipotermia, seguita da coma. Deve essere considerato il rischio di acidosi lattica nel caso di segni aspecifici quali grave affaticamento e malessere, vomito, spasmi muscolari con disturbi digestivi come dolore addominale e grave perdita dell'appetito. I rilievi di laboratorio di valore diagnostico comprendono una diminuzione del pH, livelli di lattato plasmatico superiori a 5 mmol/l ed un aumento del deficit anionico e del rapporto lattato/piruvato. Se si sospetta acidosi lattica, l'uso di questo medicinale deve essere prontamente sospeso e il paziente deve essere ospedalizzato immediatamente (vedere paragrafo 4.9). Il rischio di acidosi lattica dipende dall'accumulo di metformina nell'organismo con funzione renale ridotta. Pertanto la funzione renale deve essere monitorata regolarmente prima di intraprendere la terapia e ad intervalli regolari durante il trattamento con metformina. I pazienti devono essere sufficientemente informati in merito al rischio di acidosi lattica.

Funzionalità renale

Deve essere valutato il GFR prima dell'inizio del trattamento e ad intervalli regolari successivamente, vedere paragrafo 4.2. La metformina è controindicata nei pazienti con GFR<30 mL/min e deve essere interrotta temporaneamente in presenza di condizioni che alterano la funzionalità renale, vedere paragrafo 4.3.

Nei pazienti anziani una ridotta funzionalità renale è comune e asintomatica. Deve essere prestata particolare attenzione a quei casi in cui possono verificarsi disturbi della funzionalità renale, ad esempio, con l'inizio di un trattamento con antipertensivi o diuretici o con l'inizio di una terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Ipoglicemia

Considerando che il medicinale contiene una sulfanilurea, il suo uso è associato con il rischio di sviluppare ipoglicemia. La titolazione della dose successivamente all'inizio del trattamento può prevenire l'occorrenza di ipoglicemia. Il trattamento è indicato solo se il paziente aderisce ad un regolare regime alimentare (compresa la colazione). È importante l'assunzione regolare di zuccheri in quanto il rischio di ipoglicemia aumenta con una ritardata assunzione di cibo e con un'assunzione insufficiente o sbilanciata di zuccheri. È più probabile che si verifichi l'ipoglicemia con diete per la riduzione del peso, dopo attività fisica intensa e prolungata, con il consumo di alcol o durante la somministrazione di una combinazione di farmaci ipoglicemizzanti.

Pazienti anziani: un'età pari o superiore a 65 anni è stata identificata come un fattore di rischio per l'ipoglicemia in pazienti trattati con sulfaniluree. L'ipoglicemia può essere difficile da riconoscere nell'anziano. Le dosi iniziali e di mantenimento di glibenclamide devono essere attentamente aggiustate per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.2).

Diagnosi:

I sintomi dell'ipoglicemia comprendono: mal di testa, fame, nausea, vomito, affaticamento elevato, disturbi del sonno, nervosismo, aggressività, disturbi della concentrazione e della reattività, depressione, confusione, disturbi della parola, disturbi della vista, brividi, paralisi e parestesia, vertigini, delirio, spasmi, sonnolenza, perdita di conoscenza, respirazione superficiale e bradicardia. Possono verificarsi sudorazione, sensazione di paura, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina e aritmie a causa di meccanismi anti-regolatori provocati da ipoglicemia. Questi ultimi sintomi possono essere assenti se l'ipoglicemia inizia lentamente, in casi di neuropatia autonoma o se il paziente utilizza betabloccanti, clonidina, reserpina, guanetidina o altri farmaci simpaticomimetici.

Terapia per l'ipoglicemia:

Sintomi lievi di ipoglicemia senza disturbi della conoscenza o sintomatologia neurologica devono essere trattati con l'immediata somministrazione di zucchero. La dose deve essere aggiustata e/o le abitudini alimentari devono essere modificate. Possono verificarsi anche gravi condizioni ipoglicemiche con disturbi della conoscenza, coma o sintomi neurologici manifesti che prima dell'ospedalizzazione immediata del paziente, richiedono un trattamento rapido con somministrazione endovenosa di glucosio al momento della diagnosi determinata o sospetta. Un'ipoglicemia sospetta richiede sempre un esame da parte di un medico specializzato con una struttura di ricovero a disposizione.

Fattori importanti per la riduzione del rischio di attacchi ipoglicemici sono la scelta attenta dei pazienti e dei dosaggi e l'informazione appropriata del paziente. Se il paziente sperimenta ripetuti episodi ipoglicemici, che sono o di natura grave o associati ad una situazione imprevedibile, devono essere considerate altre possibilità di terapie antidiabetiche diverse da Glibomet.

Fattori che favoriscono l'ipoglicemia:

- Uso concomitante di alcol, specialmente se in combinazione con digiuno;
- Rifiuto di collaborare o (in particolare nei pazienti anziani) inabilità del paziente a collaborare;

- Malnutrizione, assunzione irregolare di cibo, saltare i pasti, digiuno o modifiche al regime alimentare;
- Equilibrio insufficiente di attività fisica e assunzione di zuccheri;
- Insufficienza renale;
- Grave insufficienza epatica;
- Sovradosaggio con Glibomet;
- Alcuni disturbi endocrini: funzionalità insufficiente della tiroide, paratiroide e midollare del surrene;
- Somministrazione concomitante di alcuni altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Insufficienza epatica e renale:

La farmacocinetica e/o la farmacodinamica di Glibomet possono risultare alterate nei pazienti con insufficienza epatica o grave insufficienza renale. Se si verifica ipoglicemia, può essere protratta in tali pazienti, e deve essere iniziata una terapia adeguata.

Informazioni per il paziente:

Al paziente e ai suoi parenti stretti devono essere spiegati i rischi dell'ipoglicemia, i suoi sintomi e la terapia appropriata, oltre ai fattori che possono indurla. Allo stesso modo, deve essere considerato e spiegato ai pazienti il rischio dell'acidosi lattica nell'eventualità in cui si verificano segni aspecifici come spasmi muscolari associati ad un disturbo digestivo, dolore addominale e grave astenia, dispnea attribuibile ad acidosi, ipotermia e coma.

Il paziente deve essere particolarmente ben informato dell'importanza della necessità di aderire ad un regime alimentare con un conseguente programma di regolare attività fisica e monitoraggio regolare dei livelli glicemici.

Potenziale scompenso metabolico

Nell'eventualità di lesioni, procedure chirurgiche, malattie infettive o febbrili, o qualsiasi altra potenziale causa di scompenso diabetico, deve essere considerata una terapia temporanea con insulina in sostituzione a questo trattamento, al fine di mantenere un adeguato controllo metabolico.

I sintomi di iperglicemia sono aumento della minzione, sete intensa e secchezza della cute.

Somministrazione concomitante di glibenclamide con altri medicinali

Non è raccomandata la somministrazione concomitante di glibenclamide con alcool, fenilbutazone o danazolo (vedere paragrafo 4.5).

Altre avvertenze

Tutti i pazienti devono ulteriormente aderire ad un regime alimentare che preveda la regolare assunzione di zuccheri nel corso della giornata. I pazienti sovrappeso devono proseguire con la propria dieta di riduzione del peso.

Una regolare attività fisica è altrettanto importante quanto l'uso di Glibomet.

Il monitoraggio del diabete mediante analisi di laboratorio (glicemia, HbA1c) deve essere effettuato regolarmente.

L'anemia emolitica può svilupparsi in pazienti con deficienza dell'enzima G6PD (glucosio-6-fosfato deidrogenasi) che sono trattati usando sulfaniluree.

Dato che glibenclamide rientra nella classe chimica delle sulfaniluree, si raccomanda di prestare attenzione quando Glibomet viene usato nei pazienti con deficit di G6PD, e deve essere valutata la possibilità di una terapia priva di sulfaniluree.

Metformina può ridurre i livelli sierici di vitamina B12. Il rischio di bassi livelli di vitamina B12 aumenta con l'aumento della dose di metformina, della durata del trattamento e/o in pazienti con fattori di rischio noti per causare carenza di vitamina B12. In caso di sospetta carenza di vitamina B12 (come anemia o neuropatia), i livelli sierici di vitamina B12 devono essere monitorati. Il monitoraggio periodico della vitamina B12 potrebbe essere necessario nei pazienti con fattori di rischio per carenza di vitamina B12. La terapia con metformina deve essere continuata fino a quando è tollerata e non controindicata e deve essere fornito un trattamento correttivo appropriato per la carenza di vitamina B12 in linea con le attuali linee guida cliniche.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Combinazioni controindicate

Interazioni con glibenclamide

Miconazolo (somministrazione sistemica, gel orale) aumenta l'effetto ipoglicemico con potenziale insorgenza di sintomi ipoglicemici o anche coma (vedere paragrafo 4.3).

Usi concomitanti non raccomandati

Con le sulfaniluree

Alcol

Effetto antiabuse (intolleranza all'alcol) specialmente con clorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide.

Aumento dell'azione ipoglicemizzante (inibizione delle reazioni di compensazione) che può favorire l'insorgenza di coma ipoglicemico.

Deve essere evitato il consumo di alcol e di medicinali contenenti alcol.

Fenilbutazone (somministrazione sistemica)

Aumento dell'effetto ipoglicemico delle sulfaniluree (distacco delle sulfaniluree dai siti di adesione sulle proteine e/o riduzione della loro eliminazione). Usare di preferenza altri farmaci antinfiammatori, che inducono minori interazioni, o informare il paziente in altro modo aumentando il monitoraggio: ove necessario, la dose deve essere aggiustata durante la terapia con farmaci antinfiammatori e dopo la loro interruzione.

Antinfettivi

L'uso concomitante delle sulfaniluree, compreso glibenclamide, con determinati antinfettivi come i solfonamidi (ad es. cotrimossazolo), levofloxacina o claritromicina possono aumentare il rischio di ipoglicemia grave.

Ciclofosfamide

L'uso concomitante delle sulfaniluree, compreso glibenclamide, con ciclofosfamide può aumentare il rischio di ipoglicemia grave.

Feniramidolo

L'uso concomitante delle sulfaniluree, compreso glibenclamide, con feniramidolo può aumentare il rischio di ipoglicemia grave.

Con tutti gli antidiabetici

Danazolo

Se la combinazione è inevitabile, il paziente deve essere informato e deve essere incrementato il monitoraggio della glicemia. Se possibile, aggiustare la dose degli antidiabetici in base alla terapia con danazolo e dopo la sua interruzione.

Con metformina

Alcol

L'intossicazione da alcol è associata con un maggior rischio di acidosi lattica, specialmente in caso di

- digiuno, malnutrizione
- insufficienza epatica.

Evitare il consumo di alcol e di medicinali che lo contengono.

Mezzi di contrasto iodati

La somministrazione endovenosa di mezzi di contrasto iodati può causare un accumulo di metformina che può determinare l'insorgenza di nefropatia iatrogena ed aumentato rischio di acidosi lattica. Interrompere il trattamento nelle 48 ore precedenti e nelle 48 ore successive all'esecuzione di indagini diagnostiche per cui è previsto l'utilizzo di un mezzo di contrasto iodato.

Il possibile riutilizzo del medicinale deve essere preceduto da una rivalutazione della funzione renale, vedere paragrafo 4.3.

Combinazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Con tutti gli antidiabetici

Clorpromazina

A dosi elevate (100 mg) può determinare un aumento della glicemia da ridotto rilascio di insulina, il paziente deve essere informato e monitorato. Se necessario, la dose dell'antidiabetico deve essere aggiustata durante e dopo la terapia neurolettica.

Perexilina

L'uso della perexilina è stato associato ad ipoglicemia. Pertanto l'uso di perexilina con gli antidiabetici richiede cautela e il paziente deve essere informato di controllare la glicemia con maggior frequenza.

Corticosteroidi (glucocorticoidi) e tetracosactide (uso sistemico e locale)

Livelli glicemici elevati, occasionalmente associati a chetosi (ridotta tolleranza per gli zuccheri con i corticosteroidi, deficit insulinico relativo).

Avvertenze per l'uso: il paziente deve essere informato della necessità di un controllo più frequente della glicemia. Se possibile, la dose dell'antidiabetico deve essere aggiustata durante e dopo la terapia con corticosteroidi.

Beta 2 agonisti (es. adrenalina)

Avvertenze per l'uso: il paziente deve essere informato della necessità di un controllo più frequente della glicemia, e passare alla terapia insulinica se necessario, perché i Beta 2 agonisti possono indurre aumento della glicemia.

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ad esempio, captopril, enalapril)

Gli ACE-inibitori possono ridurre la glicemia. È importante aggiustare la dose di Glibomet durante la terapia con ACE-inibitori fino alla sua interruzione.

Con metformina

Trasportatori di cationi organici 1 Trasportatori di cationi organici 2

La metformina è un substrato sia del trasportatore OCT1 che del trasportatore OCT2.

La somministrazione di metformina in associazione

- con inibitori di OCT1 (come il verapamil) può ridurre l'efficacia della metformina;
- con inibitori di OCT1 (come la rifampicina) può aumentare l'assorbimento gastrointestinale e l'efficacia della metformina;
- con inibitori di OCT2 (come cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazolo) può ridurre l'eliminazione renale della metformina, causando così un aumento della concentrazione plasmatica di metformina;
- con inibitori sia di OCT1 che di OCT2 (come crizotinib, olaparib) può alterare l'efficacia e l'eliminazione renale della metformina.

In soggetti con diabete mellito di tipo 2, che hanno assunto metformina (1.000 mg due volte al giorno) e ranolazina 500 mg o 1000 mg due volte al giorno, è stato osservato un aumento della concentrazione plasmatica di metformina di 1,4 e 1,8 volte rispettivamente. In uno studio condotto su sette volontari sani che hanno assunto 250 mg di metformina una volta al giorno e 400 mg di cimetidina due volte al giorno, sono stati osservati un aumento dell'AUC e della Cmax della metformina, rispettivamente del 50 % e dell'81%.

Si raccomanda di prestare attenzione, quando questi medicinali sono co-somministrati alla metformina, in quanto si può avere un aumento della concentrazione plasmatica di quest'ultima. In tal caso può essere preso in considerazione un adeguamento del dosaggio della metformina.

Altre interazioni

Alcuni medicinali possono influire in modo avverso sulla funzionalità renale, potendo aumentare il rischio di acidosi lattica, ad esempio i FANS, compresi gli inibitori della ciclossigenasi (COX-2) ACE-inibitori, e antagonisti del recettore della angiotensina II e diuretici, in particolare i diuretici dell'ansa. E' necessario un attento monitoraggio della funzionalità renale con l'inizio di un trattamento o con l'uso di tali medicinali in combinazione con metformina.

Con glibenclamide

Betabloccanti, clonidina, reserpina, guanetidina e farmaci simpaticomimetici

Betabloccanti, clonidina, reserpina, guanetidina e i farmaci simpaticomimetici mascherano alcuni sintomi dell'ipoglicemia: palpitazioni e tachicardia. La maggioranza dei betabloccanti non selettivi aumentano l'occorrenza e la gravità dell'ipoglicemia. Il paziente deve essere informato e la glicemia deve essere misurata con maggior frequenza, specialmente all'inizio della terapia.

Fluconazolo

Prolungamento dell'emivita di eliminazione delle sulfaniluree con possibile insorgenza di sintomi ipoglicemici. Il paziente deve essere informato e la glicemia deve essere misurata con maggior frequenza e se possibile, la dose dell'antidiabetico deve essere aggiustata durante e dopo la somministrazione di fluconazolo.

Bosentan

Maggior rischio di epatotossicità se bosentan viene somministrato con glibenclamide, si raccomanda pertanto di evitare l'uso concomitante; l'effetto ipoglicemico di glibenclamide può essere ridotto, in quanto bosentan ne diminuisce la concentrazione nel plasma.

Altre interazioni: l'uso concomitante deve essere preso in considerazione

Con glibenclamide

Desmopressina

Effetto antidiuretico ridotto.

L'azione ipoglicemica della sulfanilurea può essere aumentata da farmaci inibitori monoamminossidasi, cloramfenicolo, probenecid, salicilati, sulfonpirazone; al contrario, può essere diminuita da contraccettivi orali, diuretici tiazidici e barbiturici.

Occorre tener presente che le biguanidi possono aumentare l'azione degli anticoagulanti.

Colesevelam

Con la somministrazione concomitante la concentrazione plasmatica di glibenclamide è ridotta e può portare ad una diminuzione dell'effetto ipoglicemico. L'effetto non è stato osservato se glibenclamide viene somministrato in un arco di tempo precedente

all'assunzione di altri farmaci. Si raccomanda di somministrare Glibomet almeno 4 ore prima di colesevelam.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati preclinici e clinici sull'uso di Glibomet nelle donne in gravidanza. Glibomet non deve essere usato per il trattamento del diabete in gravidanza.

Nel caso di diabete gestazionale si raccomanda di passare la paziente da una terapia con antidiabetici orali all'insulina non appena inizia a pianificare la gravidanza o non appena la gravidanza è nota e se la paziente sta assumendo questo prodotto. Si raccomanda il monitoraggio della glicemia del neonato.

Rischi collegati alla metformina

Gli studi sugli animali non hanno evidenziato effetti teratogenici. Studi clinici non hanno fornito alcuna evidenza di malformazioni fetali collegate all'uso di metformina (vedere paragrafo 5.3).

Rischi collegati a glibenclamide

Gli studi sugli animali non hanno evidenziato effetti teratogenici. Attualmente, non sono disponibili dati rilevanti nella pratica clinica sulla base dei quali poter valutare effetti teratogenici e fetotossici collegati all'uso di glibenclamide in gravidanza (vedere Paragrafo 5.3).

Allattamento

Non sono disponibili dati sufficienti sul passaggio di metformina e glibenclamide nel latte materno e in considerazione del rischio di sviluppare ipoglicemia neonatale, il prodotto è controindicato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Il paziente dovrà essere informato dei sintomi di ipoglicemia e prestare attenzione a tali sintomi durante la guida e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più frequenti all'inizio del trattamento sono sintomi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea e dolore addominale e perdita dell'appetito. Nella maggior parte dei casi questi effetti scompaiono proseguendo il trattamento. Un lento aumento della dose può migliorare la tolleranza gastrointestinale. All'inizio del trattamento possono inoltre verificarsi disturbi vista come conseguenza dell'ipoglicemia. Durante il trattamento con metformina può verificarsi acidosi lattica pericolosa per la vita o fatale, specialmente in pazienti con alcune condizioni predisponenti, quali insufficienza renale e shock cardiocircolatorio, che può rapidamente evolvere in stadi molto gravi, se il trattamento non viene tempestivamente interrotto e se non vengono prese adeguate misure.

Infatti sono stati riferiti casi di livelli elevati di acido lattico nel sangue, aumento del rapporto lattato/piruvato, diminuzione del pH del sangue, e iperazotemia, che hanno avuto un esito eccezionalmente sfavorevole. L'acidosi lattica può essere favorita dall'ingestione contemporanea di alcol (vedere Paragrafo 4.4).

Durante il trattamento con Glibomet possono manifestarsi gli effetti indesiderati elencati di seguito.

L'occorrenza degli effetti indesiderati viene definita come segue: molto comune $\geq 1/10$; comune $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; raro $\geq 1/10000$, $< 1/1000$; molto raro $< 1/10000$.

Patologie del sistema del sistema emalinfopoietico

Raro: Leucopenia, trombocitopenia

Molto raro: Agranulocitosi, anemia emolitica, aplasia midollare, pancitopenia, emolisi acuta nei pazienti con deficit del glucosio-6-fosfato deidrogenasi.

Questi disturbi si normalizzano con l'interruzione del trattamento.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: Diminuzione/carenza di vitamina B12 (vedere paragrafo 4.4).

Non comune: crisi di porfiria epatica e porfiria cutanea

Raro: Ipoglicemia

Molto raro: Acidosi lattica

Effetti simili al Disulfiram con l'uso di alcol.

Disturbi del sistema nervoso

Comune: Cefalea, Disgeusia

Disturbi oculari

Comune: Alterazione della vista (transitorio)

Patologie gastrointestinali

Molto comune: Nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito. Questi effetti avversi si verificano spesso all'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Per prevenire questi sintomi, si raccomanda di usare Glibomet in 2 o 3 dosi giornaliere. Anche un lento incremento della dose può migliorare la tolleranza gastrointestinale.

Patologie epatobiliari

Molto raro: epatite che richiede la sospensione del trattamento, alterazione dei test di funzionalità epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Può svilupparsi reattività incrociata ai solfonammidi e loro derivati.

Raro: Prurito, orticaria, rash maculopapulare

Molto raro: Angioite granulomatosa allergica, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, fotosensibilità, orticaria, che può progredire in shock.

Esami Diagnostici

Non comune: aumento da medio o medio alto dei livelli di urea e creatinina nel siero.

Molto raro: iponatraemia

Pazienti anziani

Possono verificarsi fenomeni ipoglicemici specialmente nei pazienti anziani debilitati, nel caso di stress fisico insolito, abitudini alimentari irregolari o con l'uso di bevande alcoliche, in presenza di funzionalità renale e/o epatica compromessa (vedere anche Paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione, all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Considerando la presenza di metformina, l'elevato sovradosaggio o presenza di fattori di rischio concomitanti possono portare ad acidosi lattica (vedere Paragrafo 4.4).

In caso di acidosi lattica, il paziente deve essere immediatamente ospedalizzato e deve essere somministrata una terapia adeguata. La terapia più efficace consiste nella rimozione per emodialisi del lattato e di metformina.

Considerando la presenza di sulfaniluree, il sovradosaggio può provocare anche ipoglicemia (vedere Paragrafo 4.4) e sintomi gastrointestinali.

La clearance di glibenclamide nel plasma può essere prolungata nei pazienti con disturbi epatici. Glibenclamide non può essere eliminato con la dialisi in quando sviluppa un legame forte con le proteine del plasma.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: associazioni di antidiabetici orali, codice ATC: A10BD02

Metformina cloridrato è una biguanide con effetti anti-iperglicemizzanti che migliora la tolleranza del glucosio nei pazienti con diabete mellito tipo 2, abbassando il glucosio basale e postprandiale nel plasma. Il meccanismo d'azione di metformina consiste nell'indurre una sensibilizzazione periferica all'azione dell'insulina mediante l'aumento e l'uso del glucosio periferico (incremento del binding recettoriale dell'insulina, potenziamento dell'effetto post-recettoriale), un controllo dell'assorbimento enterico del glucosio, un'inibizione della neoglucogenesi e un riequilibrio del metabolismo lipidico, una riduzione dell'eccesso di peso del diabetico obeso, un'azione antiadesività piastrinica ed un'attività fibrinolitica, effetti tutti accompagnati da una maggiore tollerabilità e maneggevolezza, con ridotto rischio di iperlattacidemia, rispetto ad altre biguanidi.

Glibenclamide riduce la glicemia mediante la stimolazione del rilascio di insulina da parte delle cellule beta delle isole pancreatiche funzionanti. La complementarità di azione esistente tra questi due principi attivi, azione stimolante sulla secrezione di insulina endogena indotta dalla sulfanilurea (punto d'attacco pancreatico), integrata con l'azione diretta della biguanide sul tessuto muscolare che promuove un netto incremento dell'utilizzazione del glucosio (punto d'attacco extra-pancreatico), ed epatico (riduzione della gluconeogenesi) ha permesso di ottenere, per un determinato rapporto posologico, un autentico effetto sinergico che ha consentito la riduzione delle dosi dei singoli componenti, grazie alla quale si evita una troppo intensa stimolazione delle beta-cellule pancreatiche, cui ne consegue un ridotto pericolo di esaurimento funzionale dell'organo, nonchè una maggiore sicurezza d'impiego e minore incidenza di effetti collaterali.

Efficacia e Sicurezza Clinica

L'efficacia e la sicurezza clinica della combinazione fissa metformina-glibenclamide 400/2,5 mg nei pazienti con diabete mellito tipo 2 sono state studiate in diversi studi clinici.

Studi condotti con Glibomet 400/2,5 mg hanno dimostrato che glibenclamide/metformina somministrato come combinazione fissa è associato con un miglior controllo della glicemia rispetto ad una monoterapia con glibenclamide con posologia corrispondente o più elevata.

In uno studio randomizzato, doppio cieco, prospettico, cross-over che ha confrontato gli effetti di metformina-glibenclamide 400/2,5 mg e 400/5 mg somministrati per 3 mesi, entrambe le combinazioni hanno dimostrato una simile efficacia nel ridurre la glicata e la glicemia a digiuno, mentre la riduzione della glicemia post-prandiale è stata più

marcata con metformina-glibenclamide 400/5 mg rispetto a metformina-glibenclamide 400/2,5 mg. Le 2 combinazioni fisse hanno avuto un profilo di sicurezza comparabile.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le informazioni sulla farmacocinetica di metformina e glibenclamide sono riassunte in seguito.

Metformina:

Assorbimento

La metformina è parzialmente assorbita nel tratto gastrointestinale dopo la somministrazione orale e il picco viene raggiunto in media dopo circa 2- 3,3 ore. La biodisponibilità orale di metformina somministrata a digiuno è circa del 40-60%. La differenza tra farmaco assorbito e disponibile può riflettere una clearance presistemica del farmaco o il legame alle pareti intestinali. Il cibo diminuisce e ritarda leggermente l'assorbimento di metformina.

Distribuzione

La distribuzione di metformina è rapida, con un trascurabile legame alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione apparente varia da 63 a 276 litri.

Metabolismo ed eliminazione

Metformina viene eliminata rapidamente nelle feci e nell'urina (principalmente nell'urina) per secrezione renale, quasi totalmente come composto non modificato. In seguito alla somministrazione orale l'emivita varia da 2 a 6 ore.

Glibenclamide:

Assorbimento

Glibenclamide è quasi completamente assorbita nel tratto gastrointestinale, il picco viene raggiunto entro 2-6 ore dalla somministrazione orale a digiuno. La velocità e l'entità dell'assorbimento non sono apparentemente influenzati dal cibo.

Distribuzione

La distribuzione di glibenclamide non è stata completamente caratterizzata, ma le concentrazioni più elevate del farmaco si riscontrano nel fegato, reni, nel piccolo e grosso intestino. Il legame di glibenclamide con l'albumina è del 99%.

Metabolismo ed eliminazione

Glibenclamide viene eliminata per via biliare ed urinaria dopo la trasformazione in metaboliti inattivi da parte del fegato. Glibenclamide è quasi completamente metabolizzata per idrossilazione I metaboliti sono solo debolmente attivi. L'emivita terminale è di circa 5 ore, anche se studi riportati in letteratura suggeriscono una più ampia variabilità con valori compresi tra 4 e 11 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I risultati degli studi di tossicità acuta effettuati nel topo e nel ratto hanno evidenziato l'assenza di sinergismo di tossicità dei due principi attivi.

Il trattamento per via orale nel ratto e nel cane per 26 settimane non ha determinato mortalità, alterazioni dello stato di salute, nè diminuzione del consumo di acqua e di cibo. Il trattamento non ha influito sulla curva di crescita, sulla crisi ematica, sulla funzionalità epatica, sugli esami biochimici del sangue, sull'esame delle urine, sul peso e sull'aspetto macro-microscopico di organi ed apparati.

Gli studi di teratogenesi non hanno evidenziato alcun effetto tossico sulla gestazione e sui feti.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

GLIBOMET 400 mg + 2,5 mg compresse rivestite con film

Nucleo: silice anidra colloidale, macrogol 6000, povidone, croscarmellosa sodica, cellulosa microcristallina, glicerolo dibenato, magnesio stearato. Rivestimento: Opadry white (idrossipropil metil cellulosa, titanio biossido, talco, macrogol 6000).

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

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

Le compresse sono confezionate in blister saldati a caldo composti di PVC 250 µm/PE 30 µm²/PVDC 90 gm² -Al 20 µm + 7 gm².

Glibomet 400 mg + 2,5 mg: confezioni da 40 e 60 compresse rivestite con film

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratori Guidotti S.p.A. -
Via Livornese, 897
56122 PISA - La Vettola
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

026129015 - "400 mg + 2,5 mg compresse rivestite con film", 40 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al

026129027 - "400 mg + 2,5 mg compresse rivestite con film", 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Aprile 1987/Maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GLIBOMET 400 mg + 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Glibenclamide 5 mg

Metformina cloridrato 400 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film da bianca a biancastra, rotonda, biconvessa, con una linea di incisione su un lato. Sul lato liscio è impresso "5", sulle metà semicircolari dell'altro lato sono impressi "B" e "3".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Diabete mellito Tipo 2 che non sia controllabile con il solo regime alimentare o con la dieta e sulfaniluree o biguanidi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia deve essere personalizzata e deve tenere conto dei valori di glicemia e HbA1c.

Adulti con funzione renale normale (GFR \geq 90 mL/min)

La dose iniziale raccomandata è di 1 compressa ai 2 pasti principali.

La posologia può essere aumentata gradualmente fino al raggiungimento del controllo della glicemia. In seguito, la posologia di Glibomet può essere diminuita gradualmente fino a raggiungere la dose minima efficace per il mantenimento del controllo glicemico.

La dose giornaliera massima raccomandata è 3 compresse.

Insufficienza renale

Occorre valutare la GFR prima dell'inizio del trattamento con medicinali contenenti metformina e almeno una volta all'anno dopo l'inizio della terapia. Nei pazienti che presentano rischio maggiore di progressione dell'insufficienza renale e negli anziani, la funzione renale deve essere valutata con maggior frequenza, ad esempio ogni 3-6 mesi. La dose giornaliera massima di Metformina deve di preferenza essere suddivisa in 2-3 dosi al giorno. Devono esser presi in considerazione i fattori che possono aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4) prima di decidere l'avvio di una terapia con Metformina nei pazienti con GFR < 60 mL/min.

Qualora non fosse disponibile un dosaggio adeguato di Glibomet, i singoli principi attivi devono essere utilizzati al posto dell'associazione a dose fissa.

GFR mL/min	Metformina	Glibenclamide
60-89	La dose giornaliera massima è	Nessuna riduzione della dose è

	3.000 mg. Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzione renale.	richiesta.
45-59	La dose giornaliera massima è 2.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	La dose giornaliera massima è 10,5 mg.
30-44	La dose giornaliera massima è 1.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	Nel paziente già in terapia con glibenclamide la dose giornaliera massima è 10,5 mg. Nel paziente che presenta questi valori di GFR, prima dell'assunzione di glibenclamide, non si raccomanda l'inizio della terapia a causa del rischio di ipoglicemia.
<30	Metformina è controindicata.	Glibenclamide è controindicata

Nei pazienti con $GFR \geq 60$ e < 89 ml/min, la dose giornaliera massima non deve superare 3 compresse.

Nei pazienti con $GFR \geq 45$ e < 60 ml/min, la dose giornaliera massima non deve superare 2 compresse rivestite.

Nei pazienti con $GFR \geq 30$ e < 45 ml/min, l'inizio della terapia non è raccomandato.

Nei pazienti già in trattamento, la dose massima giornaliera è 2 compresse.

Glibomet è controindicato nei pazienti con $GFR < 30$ ml/min (vedere paragrafo 4.3).

Anziani

La dose iniziale raccomandata è 1 compressa.

La dose deve essere aggiustata in base alla funzione renale, che deve essere monitorata regolarmente (vedere paragrafo 4.4).

La dose di mantenimento deve essere attentamente aggiustata per ridurre il rischio di ipoglicemia. Il trattamento deve essere titolato e iniziato con la dose più bassa disponibile (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Glibomet nei bambini e negli adolescenti non state stabilite.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere assunte intere con il pasto, non devono essere masticate e devono essere assunte con una quantità sufficiente di liquido.

La linea d'incisione serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali. L'assunzione di cibi con un quantitativo sufficiente di zuccheri deve seguire ogni uso del medicinale per prevenire l'insorgenza di ipoglicemia.

Terapia in combinazione con insulina

Non sono disponibili dati clinici riguardanti l'uso concomitante di questo medicinale con la terapia insulinica.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai singoli principi attivi (glibenclamide, metformina) ad altre sulfaniluree, ad altri solfonammidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1;
- diabete mellito gestazionale;
- diabete mellito Tipo 1 (insulino-dipendente);
- coma e precoma diabetico;
- qualsiasi tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica, chetoacidosi diabetica);
- diabete con un'anamnesi di episodi di acidosi lattica;
- insufficienza epatica;
- grave insufficienza renale (GFR < 30mL/min);
- trattamento in corso con diuretici o con agenti antipertensivi suscettibili di causare alterazioni della funzione renale;
- somministrazione endovenosa di mezzi di contrasto iodati (il trattamento deve essere sospeso nelle 48 ore precedenti e nelle 48 ore successive all'esecuzione dell'esame, vedere paragrafo 4.5);
- affezioni cardiocircolatorie gravi (scompenso cardiaco classe I-IV NYHA New York Heart Association, stato di shock cardiogeno o tossinfettivo, recente infarto del miocardio, angina pectoris instabile, turbe della circolazione arteriosa periferica);
- insufficienza respiratoria;
- insufficienza adrenocorticale;
- intossicazione acuta da alcol etilico, alcolismo cronico;
- regimi fortemente ipocalorici e, soprattutto, stati di digiuno e/o malnutrizione;
- disidratazione;
- infezioni gravi;
- gravi malattie distrofiche;
- emorragie acute gravi;
- shock;
- gangrena;
- gravidanza ed allattamento.
- utilizzo nei due giorni precedenti o seguenti un intervento chirurgico;
- porfiria;
- trattamento concomitante con miconazolo (vedere paragrafo 4.5).

4.4 **Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego**

Il trattamento con medicinali ipoglicemizzanti ed in particolare il passaggio da o ad altri ipoglicemizzanti, deve essere monitorato dal medico.

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

Devono essere periodicamente eseguite le analisi diagnostiche di routine (glicemia a digiuno e post-prandiale, HbA1c).

Per la presenza di una sulfanilurea, l'uso deve essere limitato ai pazienti con diabete mellito Tipo 2 che non possa essere controllato con il regime alimentare.

In caso di manifestazioni ipoglicemiche (vedere *Effetti indesiderati* paragrafo 4.8) è necessaria l'assunzione di saccaridi (zucchero); nei casi più gravi, che raramente possono arrivare fino alla perdita di coscienza, è necessario effettuare un'infusione lenta di soluzione glucosata.

In concomitanza con traumi, interventi chirurgici, malattie infettive e febbrili, può rendersi necessario instaurare temporaneamente la terapia insulinica per mantenere un adeguato controllo metabolico.

È opportuno tener presente la possibilità di reazioni antabuse-simili dopo l'ingestione di bevande alcoliche.

La somministrazione di glibenclamide, in confronto al trattamento con metformina o glicazide, è stata associata ad un aumentato rischio di mortalità cardiovascolare secondo quanto emerso dai risultati di studi epidemiologici. È stato osservato un aumento del rischio di mortalità cardiovascolare specialmente in pazienti affetti da patologie coronariche.

Acidosi lattica

L'acidosi lattica, una complicanza metabolica molto rara ma grave, si verifica più spesso con il peggioramento acuto della funzione renale o in caso di malattia cardiorespiratoria o sepsi.

L'accumulo di metformina si verifica con il peggioramento acuto della funzione renale e con l'aumento del rischio di acidosi lattica.

In caso di disidratazione (diarrea grave o vomito, febbre o ridotta assunzione di fluidi), la metformina deve essere temporaneamente sospesa e si raccomanda al paziente di rivolgersi a un professionista sanitario.

Il trattamento con medicinali che possono compromettere in modo acuto la funzionalità renale (quali gli antipertensivi, i diuretici e i FANS) deve essere iniziato con attenzione nei pazienti trattati con metformina. Altri fattori di rischio per l'acidosi lattica sono l'assunzione eccessiva di alcol, l'insufficienza epatica, il diabete non adeguatamente controllato, la chetosi, il digiuno prolungato e qualsiasi condizione associata con l'ipossia, oltre all'uso concomitante di medicinali che possono causare acidosi lattica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I pazienti e/o gli operatori sanitari devono essere informati del rischio di acidosi lattica.

L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale, crampi muscolari, astenia e

ipotermia seguita da coma. Nel caso di sintomi sospetti, i pazienti devono interrompere l'assunzione di metformina e consultare immediatamente un medico. I rilievi di laboratorio di valore diagnostico sono: un minor pH ematico (< 7.35), l'aumento dei livelli di lattato plasmatico (>5 mmol/L) ed un aumento del deficit anionico e del rapporto lattato/piruvato.

Diagnosi:

L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale e ipotermia, seguita da coma. Deve essere considerato il rischio di acidosi lattica nel caso di segni aspecifici quali grave affaticamento e malessere, vomito, spasmi muscolari con disturbi digestivi come dolore addominale e grave perdita dell'appetito. I rilievi di laboratorio di valore diagnostico comprendono una diminuzione del pH, livelli di lattato plasmatico superiori a 5 mmol/l ed un aumento del deficit anionico e del rapporto lattato/piruvato. Se si sospetta acidosi lattica, l'uso di questo medicinale deve essere prontamente sospeso e il paziente deve essere ospedalizzato immediatamente (vedere paragrafo 4.9). Il rischio di acidosi lattica dipende dall'accumulo di metformina nell'organismo con funzione renale ridotta. Pertanto la funzione renale deve essere monitorata regolarmente prima di intraprendere la terapia e ad intervalli regolari durante il trattamento con metformina. I pazienti devono essere sufficientemente informati in merito al rischio di acidosi lattica.

Funzionalità renale

Deve essere valutato il GFR prima dell'inizio del trattamento e ad intervalli regolari successivamente, vedere paragrafo 4.2. La metformina è controindicata nei pazienti

con GFR<30 mL/min e deve essere interrotta temporaneamente in presenza di condizioni che alterano la funzionalità renale, vedere paragrafo 4.3.

Nei pazienti anziani una ridotta funzionalità renale è comune e asintomatica. Deve essere prestata particolare attenzione a quei casi in cui possono verificarsi disturbi della funzionalità renale, ad esempio, con l'inizio di un trattamento con antipertensivi o diuretici o con l'inizio di una terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Ipoglicemia

Considerando che il medicinale contiene una sulfanilurea, il suo uso è associato con il rischio di sviluppare ipoglicemia. La titolazione della dose successivamente all'inizio del trattamento può prevenire l'occorrenza di ipoglicemia. Il trattamento è indicato solo se il paziente aderisce ad un regolare regime alimentare (compresa la colazione). È importante l'assunzione regolare di zuccheri in quanto il rischio di ipoglicemia aumenta con una ritardata assunzione di cibo e con un'assunzione insufficiente o sbilanciata di zuccheri. È più probabile che si verifichi l'ipoglicemia con diete per la riduzione del peso, dopo attività fisica intensa e prolungata, con il consumo di alcol o durante la somministrazione di una combinazione di farmaci ipoglicemizzanti.

Pazienti anziani: un'età pari o superiore a 65 anni è stata identificata come un fattore di rischio per l'ipoglicemia in pazienti trattati con sulfaniluree. L'ipoglicemia può essere difficile da riconoscere nell'anziano. Le dosi iniziali e di mantenimento di glibenclamide devono essere attentamente aggiustate per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.2).

Diagnosi:

I sintomi dell'ipoglicemia comprendono: mal di testa, fame, nausea, vomito, affaticamento elevato, disturbi del sonno, nervosismo, aggressività, disturbi della concentrazione e della reattività, depressione, confusione, disturbi della parola, disturbi della vista, brividi, paralisi e parestesia, vertigini, delirio, spasmi, sonnolenza, perdita di conoscenza, respirazione superficiale e bradicardia. Possono verificarsi sudorazione, sensazione di paura, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina e aritmie a causa di meccanismi anti-regolatori provocati da ipoglicemia. Questi ultimi sintomi possono essere assenti se l'ipoglicemia inizia lentamente, in casi di neuropatia autonoma o se il paziente utilizza betabloccanti, clonidina, reserpina, guanetidina o altri farmaci simpaticomimetici.

Terapia per l'ipoglicemia:

Sintomi lievi di ipoglicemia senza disturbi della conoscenza o sintomatologia neurologica devono essere trattati con l'immediata somministrazione di zucchero. La dose deve essere aggiustata e/o le abitudini alimentari devono essere modificate. Possono verificarsi anche gravi condizioni ipoglicemiche con disturbi della conoscenza, coma o sintomi neurologici manifesti che prima dell'ospedalizzazione immediata del paziente, richiedono un trattamento rapido con somministrazione endovenosa di glucosio al momento della diagnosi determinata o sospetta. Un'ipoglicemia sospetta richiede sempre un esame da parte di un medico specializzato con una struttura di ricovero a disposizione.

Fattori importanti per la riduzione del rischio di attacchi ipoglicemici sono la scelta attenta dei pazienti e dei dosaggi e l'informazione appropriata del paziente. Se il paziente sperimenta ripetuti episodi ipoglicemici, che sono o di natura grave o associati ad una situazione imprevedibile, devono essere considerate altre possibilità di terapie antidiabetiche diverse da Glibomet.

Fattori che favoriscono l'ipoglicemia:

- Uso concomitante di alcol, specialmente se in combinazione con digiuno;

- Rifiuto di collaborare o (in particolare nei pazienti anziani) inabilità del paziente a collaborare;
- Malnutrizione, assunzione irregolare di cibo, saltare i pasti, digiuno o modifiche al regime alimentare;
- Equilibrio insufficiente di attività fisica e assunzione di zuccheri;
- Insufficienza renale;
- Grave insufficienza epatica;
- Sovradosaggio con Glibomet;
- Alcuni disturbi endocrini: funzionalità insufficiente della tiroide, paratiroide e midollare del surrene;
- Somministrazione concomitante di alcuni altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Insufficienza epatica e renale:

La farmacocinetica e/o la farmacodinamica di Glibomet possono risultare alterate nei pazienti con insufficienza epatica o grave insufficienza renale. Se si verifica ipoglicemia, può essere protratta in tali pazienti, e deve essere iniziata una terapia adeguata.

Informazioni per il paziente:

Al paziente e ai suoi parenti stretti devono essere spiegati i rischi dell'ipoglicemia, i suoi sintomi e la terapia appropriata, oltre ai fattori che possono indurla. Allo stesso modo, deve essere considerato e spiegato ai pazienti il rischio dell'acidosi lattica nell'eventualità in cui si verificano segni aspecifici come spasmi muscolari associati ad un disturbo digestivo, dolore addominale e grave astenia, dispnea attribuibile ad acidosi, ipotermia e coma.

Il paziente deve essere particolarmente ben informato dell'importanza della necessità di aderire ad un regime alimentare con un conseguente programma di regolare attività fisica e monitoraggio regolare dei livelli glicemici.

Potenziale scompenso metabolico

Nell'eventualità di lesioni, procedure chirurgiche, malattie infettive o febbrili, o qualsiasi altra potenziale causa di scompenso diabetico, deve essere considerata una terapia temporanea con insulina in sostituzione a questo trattamento, al fine di mantenere un adeguato controllo metabolico.

I sintomi di iperglicemia sono aumento della minzione, sete intensa e secchezza della cute.

Somministrazione concomitante di glibenclamide con altri medicinali

Non è raccomandata la somministrazione concomitante di glibenclamide con alcool, fenilbutazone o danazolo (vedere paragrafo 4.5).

Altre avvertenze

Tutti i pazienti devono ulteriormente aderire ad un regime alimentare che preveda la regolare assunzione di zuccheri nel corso della giornata. I pazienti sovrappeso devono proseguire con la propria dieta di riduzione del peso.

Una regolare attività fisica è altrettanto importante quanto l'uso di Glibomet.

Il monitoraggio del diabete mediante analisi di laboratorio (glicemia, HbA1c) deve essere effettuato regolarmente.

L'anemia emolitica può svilupparsi in pazienti con deficienza dell'enzima G6PD (glucosio-6-fosfato deidrogenasi) che sono trattati usando sulfaniluree.

Dato che glibenclamide rientra nella classe chimica delle sulfaniluree, si raccomanda di prestare attenzione quando Glibomet viene usato nei pazienti con deficit di G6PD, e deve essere valutata la possibilità di una terapia priva di sulfaniluree

Metformina può ridurre i livelli sierici di vitamina B12. Il rischio di bassi livelli di vitamina B12 aumenta con l'aumento della dose di metformina, della durata del trattamento e/o in pazienti con fattori di rischio noti per causare carenza di vitamina B12. In caso di sospetta carenza di vitamina B12 (come anemia o neuropatia), i livelli sierici di vitamina B12 devono essere monitorati. Il monitoraggio periodico della vitamina B12 potrebbe essere necessario nei pazienti con fattori di rischio per carenza di vitamina B12. La terapia con metformina deve essere continuata fino a quando è tollerata e non controindicata e deve essere fornito un trattamento correttivo appropriato per la carenza di vitamina B12 in linea con le attuali linee guida cliniche.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Combinazioni controindicate

Interazioni con glibenclamide

Miconazolo (somministrazione sistemica, gel orale) aumenta l'effetto ipoglicemico con potenziale insorgenza di sintomi ipoglicemici o anche coma (vedere paragrafo 4.3)

Usi concomitanti non raccomandati

Con le sulfaniluree

Alcol

Effetto antiabuse (intolleranza all'alcol) specialmente con clorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide.

Aumento dell'azione ipoglicemizzante (inibizione delle reazioni di compensazione) che può favorire l'insorgenza di coma ipoglicemico.

Deve essere evitato il consumo di alcol e di medicinali contenenti alcol.

Fenilbutazone (somministrazione sistemica)

Aumento dell'effetto ipoglicemico delle sulfaniluree (distacco delle sulfaniluree dai siti di adesione sulle proteine e/o riduzione della loro eliminazione). Usare di preferenza altri farmaci antinfiammatori, che inducono minori interazioni, o informare il paziente in altro modo aumentando il monitoraggio: ove necessario, la dose deve essere aggiustata durante la terapia con farmaci antinfiammatori e dopo la loro interruzione.

Antinfettivi

L'uso concomitante delle sulfaniluree, compreso glibenclamide, con determinati antinfettivi come i solfonamidi (ad es. cotrimossazolo), levofloxacina o claritromicina possono aumentare il rischio di ipoglicemia grave.

Ciclofosfamide

L'uso concomitante delle sulfaniluree, compreso glibenclamide, con ciclofosfamide può aumentare il rischio di ipoglicemia grave.

Feniramidolo

L'uso concomitante delle sulfaniluree, compreso glibenclamide, con feniramidolo può aumentare il rischio di ipoglicemia grave.

Con tutti gli antidiabetici

Danazolo

Se la combinazione è inevitabile, il paziente deve essere informato e deve essere incrementato il monitoraggio della glicemia. Se possibile, aggiustare la dose degli antidiabetici in base alla terapia con danazolo e dopo la sua interruzione.

Con metformina

Alcol

L'intossicazione da alcol è associata con un maggior rischio di acidosi lattica, specialmente in caso di

- digiuno, malnutrizione
- insufficienza epatica.

Evitare il consumo di alcol e di medicinali che lo contengono.

Mezzi di contrasto iodati

La somministrazione endovenosa di mezzi di contrasto iodati può causare un accumulo di metformina che può determinare l'insorgenza di nefropatia iatrogena ed aumentato rischio di acidosi lattica. Interrompere il trattamento nelle 48 ore precedenti e nelle 48 ore successive all'esecuzione di indagini diagnostiche per cui è previsto l'utilizzo di un mezzo di contrasto iodato.

Il possibile riutilizzo del medicinale deve essere preceduto da una rivalutazione della funzione renale, vedere paragrafo 4.3.

Combinazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Con tutti gli antidiabetici

Clorpromazina

A dosi elevate (100 mg) può determinare un aumento della glicemia da ridotto rilascio di insulina, il paziente deve essere informato e monitorato. Se necessario, la dose dell'antidiabetico deve essere aggiustata durante e dopo la terapia neurolettica.

Perexilina

L'uso della perexilina è stato associato ad ipoglicemia. Pertanto l'uso di perexilina con gli antidiabetici richiede cautela e il paziente deve essere informato di controllare la glicemia con maggior frequenza.

Corticosteroidi (glucocorticoidi) e tetracosactide (uso sistemico e locale)

Livelli glicemici elevati, occasionalmente associati a chetosi (ridotta tolleranza per gli zuccheri con i corticosteroidi, deficit insulinico relativo).

Avvertenze per l'uso: il paziente deve essere informato della necessità di un controllo più frequente della glicemia. Se possibile, la dose dell'antidiabetico deve essere aggiustata durante e dopo la terapia con corticosteroidi.

Beta 2 agonisti (es. adrenalina)

Avvertenze per l'uso: il paziente deve essere informato della necessità di un controllo più frequente della glicemia, e passare alla terapia insulinica se necessario, perché i Beta 2 agonisti possono indurre aumento della glicemia.

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ad esempio, captopril, enalapril)

Gli ACE-inibitori possono ridurre la glicemia. È importante aggiustare la dose di Glibomet durante la terapia con ACE-inibitori fino alla sua interruzione.

Con metformina

Trasportatori di cationi organici 1 Trasportatori di cationi organici 2

La metformina è un substrato sia del trasportatore OCT1 che del trasportatore OCT2.

La somministrazione di metformina in associazione

- con inibitori di OCT1 (come il verapamil) può ridurre l'efficacia della metformina;
- con inibitori di OCT1 (come la rifampicina) può aumentare l'assorbimento gastrointestinale e l'efficacia della metformina;
- con inibitori di OCT2 (come cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazolo) può ridurre l'eliminazione renale della metformina, causando così un aumento della concentrazione plasmatica di metformina;

- con inibitori sia di OCT1 che di OCT2 (come crizotinib, olaparib) può alterare l'efficacia e l'eliminazione renale della metformina.

In soggetti con diabete mellito di tipo 2, che hanno assunto metformina 1.000 mg due volte al giorno e ranolazina 500 mg o 1000 mg due volte al giorno, è stato osservato un aumento della concentrazione plasmatica di metformina di 1,4 e 1,8 volte rispettivamente. In uno studio condotto su sette volontari sani che hanno assunto 250 mg di metformina una volta al giorno e 400 mg di cimetidina due volte al giorno, sono stati osservati un aumento dell'AUC e della Cmax della metformina, rispettivamente del 50 % e dell'81%.

Si raccomanda di prestare attenzione, quando questi medicinali sono co-somministrati alla metformina, in quanto si può avere un aumento della concentrazione plasmatica di quest'ultima. In tal caso può essere preso in considerazione un adeguamento del dosaggio della metformina.

Altre interazioni

Alcuni medicinali possono influire in modo avverso sulla funzionalità renale, potendo aumentare il rischio di acidosi lattica, ad esempio i FANS, compresi gli inibitori della ciclossigenasi (COX-2) ACE-inibitori, e antagonisti del recettore della angiotensina II e diuretici, in particolare i diuretici dell'ansa. E' necessario un attento monitoraggio della funzionalità renale con l'inizio di un trattamento o con l'uso di tali medicinali in combinazione con metformina.

Con glibenclamide

Betabloccanti, clonidina, reserpina, guanetidina e farmaci simpaticomimetici

Betabloccanti, clonidina, reserpina, guanetidina e i farmaci simpaticomimetici mascherano alcuni sintomi dell'ipoglicemia: palpitazioni e tachicardia. La maggioranza dei betabloccanti non selettivi aumentano l'occorrenza e la gravità dell'ipoglicemia. Il paziente deve essere informato e la glicemia deve essere misurata con maggior frequenza, specialmente all'inizio della terapia.

Fluconazolo

Prolungamento dell'emivita di eliminazione delle sulfaniluree con possibile insorgenza di sintomi ipoglicemici. Il paziente deve essere informato e la glicemia deve essere misurata con maggior frequenza e se possibile, la dose dell'antidiabetico deve essere aggiustata durante e dopo la somministrazione di fluconazolo.

Bosentan

Maggior rischio di epatotossicità se bosentan viene somministrato con glibenclamide, si raccomanda pertanto di evitare l'uso concomitante; l'effetto ipoglicemico di glibenclamide può essere ridotto, in quanto bosentan ne diminuisce la concentrazione nel plasma.

Altre interazioni: l'uso concomitante deve essere preso in considerazione

Con glibenclamide

Desmopressina

Effetto antidiuretico ridotto.

L'azione ipoglicemica della sulfanilurea può essere aumentata da farmaci inibitori monoamminossidasi, cloramfenicolo, probenecid, salicilati, sulfpirazone; al contrario, può essere diminuita da contraccettivi orali, diuretici tiazidici e barbiturici.

Occorre tener presente che le biguanidi possono aumentare l'azione degli anticoagulanti.

Colesevelam

Con la somministrazione concomitante la concentrazione plasmatica di glibenclamide è ridotta e può portare ad una diminuzione dell'effetto ipoglicemico. L'effetto non è stato

osservato se glibenclamide viene somministrato in un arco di tempo precedente all'assunzione di altri farmaci. Si raccomanda di somministrare Glibomet almeno 4 ore prima di colesevelam.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati preclinici e clinici sull'uso di Glibomet nelle donne in gravidanza. Glibomet non deve essere usato per il trattamento del diabete in gravidanza.

Nel caso di diabete gestazionale si raccomanda di passare la paziente da una terapia con antidiabetici orali all'insulina non appena inizia a pianificare la gravidanza o non appena la gravidanza è nota e se la paziente sta assumendo questo prodotto. Si raccomanda il monitoraggio della glicemia del neonato.

Rischi collegati alla metformina

Gli studi sugli animali non hanno evidenziato effetti teratogenici. Studi clinici non hanno fornito alcuna evidenza di malformazioni fetali collegate all'uso di metformina (vedere paragrafo 5.3).

Rischi collegati a glibenclamide

Gli studi sugli animali non hanno evidenziato effetti teratogenici. Attualmente, non sono disponibili dati rilevanti nella pratica clinica sulla base dei quali poter valutare effetti teratogenici e fetotossici collegati all'uso di glibenclamide in gravidanza (vedere Paragrafo 5.3).

Allattamento

Non sono disponibili dati sufficienti sul passaggio di metformina e glibenclamide nel latte materno e in considerazione del rischio di sviluppare ipoglicemia neonatale, il prodotto è controindicato durante l'allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Il paziente dovrà essere informato dei sintomi di ipoglicemia e prestare attenzione a tali sintomi durante la guida e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più frequenti all'inizio del trattamento sono sintomi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea e dolore addominale e perdita dell'appetito. Nella maggior parte dei casi questi effetti scompaiono proseguendo il trattamento. Un lento aumento della dose può migliorare la tolleranza gastrointestinale. All'inizio del trattamento possono inoltre verificarsi disturbi vista come conseguenza dell'ipoglicemia. Durante il trattamento con metformina può verificarsi acidosi lattica pericolosa per la vita o fatale, specialmente in pazienti con alcune condizioni predisponenti, quali insufficienza renale e shock cardiocircolatorio, che può rapidamente evolvere in stadi molto gravi, se il trattamento non viene tempestivamente interrotto e se non vengono prese adeguate misure.

Infatti sono stati riferiti casi di livelli elevati di acido lattico nel sangue, aumento del rapporto lattato/piruvato, diminuzione del pH del sangue, e iperazotemia, che hanno avuto un esito eccezionalmente sfavorevole. L'acidosi lattica può essere favorita dall'ingestione contemporanea di alcol (vedere Paragrafo 4.4).

Durante il trattamento con Glibomet possono manifestarsi gli effetti indesiderati elencati di seguito.

L'occorrenza degli effetti indesiderati viene definita come segue: molto comune $\geq 1/10$; comune $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; raro $\geq 1/10000$, $< 1/1000$; molto raro $< 1/10000$.

Patologie del sistema del sistema emalinfopoietico

Raro: Leucopenia, trombocitopenia

Molto raro: Agranulocitosi, anemia emolitica, aplasia midollare, pancitopenia, emolisi acuta nei pazienti con deficit del glucosio-6-fosfato deidrogenasi.

Questi disturbi si normalizzano con l'interruzione del trattamento.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: Diminuzione/carenza di vitamina B12 (vedere paragrafo 4.4).

Non comune: crisi di porfiria epatica e porfiria cutanea

Raro: Ipoglicemia

Molto raro: Acidosi lattica

Effetti simili al Disulfiram con l'uso di alcol.

Disturbi del sistema nervoso

Comune: Cefalea, Disgeusia

Disturbi oculari

Comune: Alterazione della vista (transitorio)

Patologie gastrointestinali

Molto comune: Nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito. Questi effetti avversi si verificano spesso all'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Per prevenire questi sintomi, si raccomanda di usare Glibomet in 2 o 3 dosi giornaliere. Anche un lento incremento della dose può migliorare la tolleranza gastrointestinale.

Patologie epatobiliari

Molto raro: epatite che richiede la sospensione del trattamento, alterazione dei test di funzionalità epatica

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Può svilupparsi reattività incrociata ai solfonammidi e loro derivati.

Raro: Prurito, orticaria, rash maculopapulare

Molto raro: Angioite granulomatosa allergica, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, fotosensibilità, orticaria, che può progredire in shock.

Esami Diagnostici

Non comune: aumento da medio o medio alto dei livelli di urea e creatinina nel siero.

Molto raro: iponatraemia

Pazienti anziani

Possono verificarsi fenomeni ipoglicemici specialmente nei pazienti anziani debilitati, nel caso di stress fisico insolito, abitudini alimentari irregolari o con l'uso di bevande alcoliche, in presenza di funzionalità renale e/o epatica compromessa (vedere anche Paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione, all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Considerando la presenza di metformina, l'elevato sovradosaggio o presenza di fattori di rischio concomitanti possono portare ad acidosi lattica (vedere Paragrafo 4.4).

In caso di acidosi lattica, il paziente deve essere immediatamente ospedalizzato e deve essere somministrata una terapia adeguata. La terapia più efficace consiste nella rimozione per emodialisi del lattato e di metformina.

Considerando la presenza di sulfaniluree, il sovradosaggio può provocare anche ipoglicemia (vedere Paragrafo 4.4) e sintomi gastrointestinali.

La clearance di glibenclamide nel plasma può essere prolungata nei pazienti con disturbi epatici. Glibenclamide non può essere eliminato con la dialisi in quando sviluppa un legame forte con le proteine del plasma.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria Farmacoterapeutica: associazioni di antidiabetici orali, codice ATC: A10BD02

Metformina cloridrato è una biguanide con effetti anti-iperglicemizzanti che migliora la tolleranza del glucosio nei pazienti con diabete mellito tipo 2, abbassando il glucosio basale e postprandiale nel plasma. Il meccanismo d'azione di metformina consiste nell'indurre una sensibilizzazione periferica all'azione dell'insulina mediante l'aumento e l'uso del glucosio periferico (incremento del binding recettoriale dell'insulina, potenziamento dell'effetto post-recettoriale), un controllo dell'assorbimento enterico del glucosio, un'inibizione della neoglucogenesi e un riequilibrio del metabolismo lipidico, una riduzione dell'eccesso di peso del diabetico obeso, un'azione antiadesività piastrinica ed un'attività fibrinolitica, effetti tutti accompagnati da una maggiore tollerabilità e maneggevolezza, con ridotto rischio di iperlattacidemia, rispetto ad altre biguanidi.

Glibenclamide riduce la glicemia mediante la stimolazione del rilascio di insulina da parte delle cellule beta delle isole pancreatiche funzionanti.

La complementarità di azione esistente tra questi due principi attivi, azione stimolante sulla secrezione di insulina endogena indotta dalla sulfanilurea (punto d'attacco pancreatico), integrata con l'azione diretta della biguanide sul tessuto muscolare che promuove un netto incremento dell'utilizzazione del glucosio (punto d'attacco extra-pancreatico), ed epatico (riduzione della gluconeogenesi) ha permesso di ottenere, per un determinato rapporto posologico, un autentico effetto sinergico che ha consentito la riduzione delle dosi dei singoli componenti, grazie alla quale si evita una troppo intensa stimolazione delle beta-cellule pancreatiche, cui ne consegue un ridotto pericolo di esaurimento funzionale dell'organo, nonché una maggiore sicurezza d'impiego e minore incidenza di effetti collaterali.

Efficacia e Sicurezza Clinica

L'efficacia e la sicurezza clinica della combinazione fissa metformina-glibenclamide 400/5 mg nei pazienti con diabete mellito tipo 2 sono state studiate in diversi studi clinici.

Studi condotti con Glibomet 400/2,5 mg hanno dimostrato che glibenclamide/metformina somministrato come combinazione fissa è associato con un miglior controllo della glicemia rispetto ad una monoterapia con glibenclamide con posologia corrispondente o più elevata.

In uno studio randomizzato, doppio cieco, prospettico, cross-over che ha confrontato gli effetti di metformina-glibenclamide 400/2,5 mg e 400/5 mg somministrati per 3 mesi, entrambe le combinazioni hanno dimostrato una simile efficacia nel ridurre la glicata e

la glicemia a digiuno, mentre la riduzione della glicemia post-prandiale è stata più marcata con metformina-glibenclamide 400/5 mg rispetto a metformina-glibenclamide 400/2,5 mg. Le 2 combinazioni fisse hanno avuto un profilo di sicurezza comparabile.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le informazioni sulla farmacocinetica di metformina e glibenclamide sono riassunte in seguito.

Metformina:

Assorbimento

La metformina è completamente assorbita nel tratto gastrointestinale dopo la somministrazione orale e il picco viene raggiunto in media dopo circa 2-3,3 ore. La biodisponibilità orale di metformina somministrata a digiuno è circa del 40-60%. La differenza tra farmaco assorbito e disponibile può riflettere una clearance presistemica del farmaco o il legame alle pareti intestinali. Il cibo diminuisce e ritarda leggermente l'assorbimento di metformina.

Distribuzione

La distribuzione di metformina è rapida, con un trascurabile legame alle proteine plasmatiche. Il volume di distribuzione apparente varia da 63 a 276 litri.

Metabolismo ed eliminazione

Metformina viene eliminata rapidamente nelle feci e nell'urina (principalmente nell'urina) per secrezione renale, quasi totalmente come composto non modificato. In seguito alla somministrazione orale l'emivita varia da 2 a 6 ore.

Glibenclamide:

Assorbimento

Glibenclamide è quasi completamente assorbita nel tratto gastrointestinale, il picco viene raggiunto entro 2-6 ore dalla somministrazione orale a digiuno. La velocità e l'entità dell'assorbimento non sono apparentemente influenzati dal cibo.

Distribuzione

La distribuzione di glibenclamide non è stata completamente caratterizzata, ma le concentrazioni più elevate del farmaco si riscontrano in fegato, reni, nel piccolo e grosso intestino. Il legame di glibenclamide con l'albumina è del 99%.

Metabolismo ed eliminazione

Glibenclamide viene eliminata per via biliare ed urinaria dopo la trasformazione in metaboliti inattivi dal fegato. Glibenclamide è quasi completamente metabolizzata per idrossilazione. I metaboliti probabilmente sono solo debolmente attivi. L'emivita terminale è di circa 5 ore, anche se studi riportati in letteratura suggeriscono una più ampia variabilità con valori compresi tra 4 e 11 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I risultati degli studi di tossicità acuta effettuati nel topo e nel ratto hanno evidenziato l'assenza di sinergismo di tossicità dei due principi attivi.

Il trattamento per via orale nel ratto e nel cane per 26 settimane non ha determinato mortalità, alterazioni dello stato di salute, né diminuzione del consumo di acqua e di cibo. Il trattamento non ha influito sulla curva di crescita, sulla crisi ematica, sulla funzionalità epatica, sugli esami biochimici del sangue, sull'esame delle urine, sul peso e sull'aspetto macro-microscopico di organi ed apparati.

Gli studi di teratogenesi non hanno evidenziato alcun effetto tossico sulla gestazione e sui feti.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

GLIBOMET 400 mg + 5 mg compresse rivestite con film

Nucleo: silice anidra colloidale, macrogol 6000, povidone, croscarmellosa sodica, cellulosa microcristallina, glicerolo dibenato, magnesio stearato. Rivestimento: Opadry white (idrossipropil metil cellulosa, titanio biossido, talco, macrogol 6000).

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

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

Le compresse sono confezionate in blister saldati a caldo composti di PVC 250 µm/PE 30 µm²/PVDC 90 gm² -Al 20 µm + 7 gm².

Glibomet 400 mg + 5 mg: confezioni da 40 e 60 compresse rivestite con film

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E PRODUTTORI

Laboratori Guidotti S.p.A. -
Via Livornese, 897
56122 PISA - La Vettola
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

026129039 - "400 mg + 5 mg compresse rivestite con film", 40 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al

026129041 - "400 mg + 5 mg compresse rivestite con film", 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 2002/Maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO