

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Metformina Glibenclamide Sandoz 500 mg/5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Metformina Glibenclamide Sandoz 500 mg/5 mg: compresse rivestite con film ovali e biconvesse, di colore rosa scuro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del diabete di tipo 2 negli adulti, come terapia sostitutiva di una precedente terapia combinata con metformina e glibenclamide nei pazienti con glicemia stabile e ben controllata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per uso orale.

Da usare solo negli adulti.

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

Come per tutti i farmaci ipoglicemizzanti, il dosaggio deve essere adattato in funzione della risposta metabolica di ogni singolo paziente (glicemia, HbA1c).

Metformina Glibenclamide Sandoz 500 mg/5 mg compresse rivestite con film deve essere preferibilmente usata in pazienti che non possono essere sufficientemente controllati con metformina glibenclamide 500 mg/2,5 mg compresse rivestite con film.

Inizio del trattamento

La terapia deve essere iniziata con una dose del medicinale contenente l'associazione equivalente alle precedenti dosi singole di metformina e glibenclamide; la dose deve essere aumentata gradualmente, in funzione dei parametri glicemici.

Titolazione della dose

Il dosaggio deve essere aggiustato ogni 2 settimane o più, con incrementi di una compressa, a seconda dei risultati delle analisi glicemiche.

Un incremento graduale del dosaggio può favorire la tollerabilità gastrointestinale e prevenire l'insorgenza di ipoglicemia

Dose massima giornaliera raccomandata

Metformina Glibenclamide Sandoz 500 mg/5 mg compresse rivestite con film

- La dose massima giornaliera raccomandata è di 3 compresse.
- In casi eccezionali può essere raccomandato un aumento fino a 4 compresse.

Regime posologico

Il regime posologico dipende dalla posologia individuale:

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

Le compresse devono essere assunte durante i pasti. Il regime posologico deve essere adattato alle rispettive abitudini alimentari. In ogni caso ciascuna assunzione deve essere seguita da un pasto contenente una quantità di carboidrati sufficientemente elevata per prevenire l'insorgenza di episodi ipoglicemici.

Compromissione renale

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con medicinali contenenti metformina e, successivamente, almeno una volta l'anno. Nei pazienti con aumentato rischio di ulteriore progressione della compromissione renale e negli anziani, la funzione renale deve essere valutata con maggiore frequenza, ad esempio ogni 3-6 mesi.

La dose massima giornaliera di metformina deve essere preferibilmente suddivisa in 2-3 dosi giornaliere. I fattori che possono aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4) devono essere riesaminati prima di considerare l'inizio del trattamento con metformina nei pazienti con GFR <60 ml/min.

Qualora non fosse disponibile un dosaggio adeguato di Metformina Glibenclamide Sandoz, i singoli monocomponenti devono essere utilizzati al posto dell'associazione a dose fissa.

GFR ml/min	Metformina	Glibenclamide
60-89	La massima dose giornaliera è 3000 mg. La riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del peggioramento della funzione renale.	Nessuna riduzione della dose è richiesta.
45-59	La massima dose giornaliera è 2000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	La dose massima giornaliera è 10.5 mg.
30-44	La massima dose giornaliera è 1000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	La dose massima giornaliera è 10.5 mg. L'inizio della terapia non è raccomandato a causa del rischio di ipoglicemia.
<30	Metformina è controindicata	Glibenclamide è controindicata

Associazione con terapia insulinica

Non sono disponibili dati clinici sull'uso concomitante di questo medicinale con una terapia insulinica.

Pazienti anziani

Il dosaggio di metformina/glibenclamide deve essere aggiustato in funzione dei parametri di funzionalità renale; è necessario effettuare regolari controlli della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con età superiore o uguale a 65 anni: dosi iniziali e di mantenimento di glibenclamide devono essere attentamente aggiustate per ridurre il rischio di ipoglicemia. Il trattamento deve iniziare con la dose disponibile più bassa e se necessario aumentarla gradualmente (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti pediatrici

L'uso di Metformina Glibenclamide Sandoz nei bambini non è raccomandato (vedere paragrafo 5.1).

4.3 Controindicazioni

Questo medicinale non deve mai essere usato nei seguenti casi:

- ipersensibilità ai principi attivi, ad altre sulfoniluree e sulfonamidi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- diabete di tipo I (diabete insulino-dipendente)
- qualsiasi tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica, chetoacidosi diabetica)
- precoma diabetico;
- insufficienza renale severa (GFR <30 mL/min)
- condizioni acute che possono potenzialmente alterare la funzionalità renale, quali disidratazione, infezione grave, shock, ;
- malattie acute o croniche che possono causare ipossia tissutale, 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 di impiego

Acidosi lattica

L'acidosi lattica, una complicanza metabolica molto rara ma grave, insorge con maggior frequenza a causa del peggioramento acuto della funzione renale o di malattia cardiorespiratoria o sepsi. L'accumulo di metformina si manifesta con il peggioramento acuto della funzionalità renale e aumenta il rischio di acidosi lattica.

In caso di disidratazione (diarrea o vomito severi, febbre o ridotta assunzione di liquidi), la somministrazione di metformina deve essere interrotta temporaneamente e si deve raccomandare al paziente di rivolgersi a un operatore sanitario.

Deve essere prestata cautela nell'iniziare il trattamento con medicinali che possono compromettere in modo acuto la funzione renale (come antidepressivi, diuretici e FANS) in pazienti trattati con metformina. Altri fattori di rischio di acidosi lattica sono l'eccessivo consumo di alcol, la compromissione epatica, il diabete scarsamente controllato, la chetosi, il digiuno prolungato e qualsiasi altra condizione associata ad ipossia, nonché l'uso in concomitanza di medicinali che possono causare acidosi lattica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I pazienti e/o le persone che li assistono devono essere informati in merito al rischio di acidosi lattica. L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale, crampi muscolari, astenia e ipotermia seguiti da coma. In presenza di sintomi sospetti, il paziente deve interrompere l'assunzione di metformina e richiedere immediatamente assistenza medica. I risultati di laboratorio di valore diagnostico sono pH ematico ridotto (< 7,35), aumentati livelli di lattato plasmatico (>5mmol/L) e aumentato gap anionico e rapporto lattato/piruvato.

Ipoglicemia

Poiché contiene una sulfonilurea (glibenclamide), questo medicinale espone il paziente al rischio di insorgenza di episodi ipoglicemici. Dopo l'inizio del trattamento un aggiustamento graduale della dose può prevenire l'insorgenza di ipoglicemia. Questo trattamento deve essere prescritto solo se il paziente si attiene

a un programma alimentare regolare (che includa la prima colazione). È importante che l'assunzione di carboidrati sia regolare, perché il rischio di ipoglicemia aumenta nei casi di pasti ritardati e di assunzione di carboidrati insufficiente o sbilanciata. L'ipoglicemia si verifica più facilmente in caso di dieta ipocalorica, dopo un esercizio fisico intenso e prolungato, quando si assumono bevande alcoliche o durante la somministrazione di una combinazione di agenti ipoglicemizzanti.

Diagnosi

I sintomi dell'ipoglicemia sono: cefalea, fame, nausea, vomito, estrema stanchezza, disturbi del sonno, irrequietezza, aggressività, diminuzione della concentrazione e della reattività, depressione, confusione, difficoltà di linguaggio, disturbi visivi, tremore, paralisi e parestesia, capogiri, delirio, convulsioni, sonnolenza, incoscienza, respirazione superficiale e bradicardia. A causa di una contro-regolazione indotta dall'ipoglicemia possono verificarsi sudorazione, paura, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina e aritmia. Questi ultimi sintomi possono essere assenti quando l'ipoglicemia si sviluppa lentamente, in caso di neuropatia autonoma o quando il paziente assume agenti beta-bloccanti, clonidina, reserpina, guanetidina o altri simpaticomimetici.

Trattamento dell'ipoglicemia

I sintomi di ipoglicemia moderata senza perdita di coscienza o manifestazioni neurologiche devono essere corretti assumendo immediatamente zucchero. Devono essere effettuati un aggiustamento della dose e/o opportuni cambiamenti del programma di alimentazione. Sono possibili anche reazioni ipoglicemiche gravi con coma, convulsioni o altri segni neurologici, le quali rappresentano un'emergenza medica che, una volta diagnosticata o sospettata la causa e prima di un tempestivo ricovero ospedaliero del paziente, richiede un trattamento immediato con somministrazione endovenosa di glucosio.

Per ridurre il rischio di episodi ipoglicemici è importante effettuare un'attenta valutazione dei pazienti e della dose e istruire adeguatamente i pazienti. Se il paziente dovesse andare incontro a ripetuti episodi di ipoglicemia, di tipo grave oppure associati a incapacità di comprendere la situazione, si deve prendere in considerazione un trattamento antidiabetico diverso da Metformina Glibenclamide Sandoz.

Fattori che favoriscono l'ipoglicemia

- assunzione concomitante di alcol, soprattutto se associata a digiuno;
- rifiuto o (soprattutto in pazienti anziani) incapacità del paziente di collaborare;
- malnutrizione, pasti irregolari, salto dei pasti, digiuno o alterazioni della dieta;
- scarso equilibrio tra esercizio fisico e assunzione di carboidrati;
- insufficienza renale;
- insufficienza epatica grave;
- sovradosaggio di Metformina Glibenclamide Sandoz;
- alcuni disturbi endocrini: insufficienza tiroidea, insufficienza ipofisaria e insufficienza surrenalica;
- somministrazione concomitante di alcuni altri farmaci (vedere paragrafo 4.5).

Insufficienza renale ed epatica

La farmacocinetica e/o la farmacodinamica di Metformina Glibenclamide Sandoz può risultare modificata nei pazienti con insufficienza epatica o insufficienza renale grave. Se in tali pazienti si verifica ipoglicemia, questa potrebbe durare a lungo ed è necessario istituire un trattamento appropriato.

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 sulfoniluree. 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).

Informazioni per il paziente

È necessario spiegare al paziente e alla sua famiglia i rischi dell'ipoglicemia, i sintomi e il relativo trattamento, così come le condizioni predisponenti. Analogamente è necessario considerare il rischio di

acidosi lattica in caso di segni non specifici, come crampi muscolari associati a disturbi digestivi, dolori addominali e astenia grave, dispnea attribuita ad acidosi, ipotermia e coma.

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

Squilibrio glicemico

In caso di intervento chirurgico o di qualsiasi altra causa di scompenso diabetico, al posto di questo medicinale deve essere presa in considerazione una terapia insulinica temporanea.

I sintomi di iperglicemia sono: aumento della diuresi, forte sete, secchezza della cute.

Somministrazione di agenti di contrasto iodati

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto, questo causa l'accumulo di metformina e aumenta il rischio di acidosi lattica. La somministrazione di metformina deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile, vedere paragrafi 4.2 e 4.5.

Funzione renale

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento e, successivamente, a intervalli regolari, vedere paragrafi 4.2. Metformina è controindicata in pazienti con GFR < 30 mL/min e deve essere interrotta temporaneamente in presenza di condizioni patologiche che alterano la funzione renale, vedere paragrafo 4.3.

Uso concomitante di glibenclamide con altri medicinali

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

Interventi chirurgici

Metformina deve essere interrotta al momento di un intervento chirurgico in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima delle 48 ore successive all'intervento chirurgico o al riavvio della nutrizione orale, sempre che la funzionalità renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile.

Altre precauzioni

Tutti i pazienti devono continuare la loro dieta, con un'assunzione regolare di carboidrati nel corso della giornata. I pazienti sovrappeso devono continuare la dieta ipocalorica.

Il regolare esercizio fisico è altrettanto necessario dell'assunzione di Metformina Glibenclamide Sandoz. Devono essere effettuati regolarmente i test di laboratorio abituali per il monitoraggio del diabete (glicemia, HbA1c).

Il trattamento di pazienti con deficit di G6PD con sulfoniluree può portare ad anemia emolitica. Dal momento che la glibenclamide appartiene alla classe delle sulfoniluree, si deve usare cautela in pazienti con deficit di G6PD e deve essere considerata una terapia non-sulfonilurea alternativa.

Metformina Glibenclamide Sandoz contiene sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Associazione controindicata

Relativa 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).

Uso concomitante non raccomandato

Relative alle sulfoniluree

Alcol

Effetto Antabuse (intolleranza all'alcol), in particolare per clorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide.

Aumento della reazione ipoglicemica (inibizione dei meccanismi di compenso), il quale può facilitare l'insorgenza di coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4).

Evitare il consumo di alcolici e di medicinali contenenti alcol.

Fenilbutazone (via di somministrazione sistemica)

Aumento dell'effetto ipoglicemizzante delle sulfaniluree (dislocazione delle sulfaniluree dai siti di legame proteico e/o diminuzione della loro eliminazione). Si raccomanda di usare un altro agente antinfiammatorio che presenti meno interazioni, oppure di avvertire il paziente perché intensifichi l'automonitoraggio. Se necessario, aggiustare il dosaggio durante il trattamento con l'agente antinfiammatorio e dopo la sua sospensione.

Relative a tutti gli agenti antidiabetici

Danazolo

Se la combinazione non può essere evitata, avvertire il paziente di intensificare l'automonitoraggio della glicemia. Eventualmente, aggiustare il dosaggio dell'antidiabetico durante il trattamento con danazolo e dopo la sua sospensione.

Relative a metformina

Alcol

L'intossicazione da alcol è associata a un aumentato rischio di acidosi lattica, in particolare nei casi di digiuno, malnutrizione o compromissione epatica.

Agenti di contrasto iodati

La somministrazione di metformina deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripesa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata stabile, vedere paragrafi 4.2 e 4.4.

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Alcuni medicinali possono influire negativamente sulla funzione renale, aumentando quindi il rischio di acidosi lattica, ad es. FANS, compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi (COX) II, gli ACE-inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e i diuretici, in particolare i diuretici dell'ansa. Quando questi medicinali vengono utilizzati in associazione a metformina, si rende necessario un attento monitoraggio della funzione renale.

Relative a tutti gli agenti antidiabetici

Clorpromazina

A dosi elevate (100 mg di clorpromazina al giorno), aumento della glicemia (riduzione della secrezione insulinica).

Precauzione per l'uso: avvertire il paziente di intensificare l'automonitoraggio della glicemia. Eventualmente, aggiustare il dosaggio dell'antidiabetico durante il trattamento con il neurolettico e dopo la sua sospensione.

Corticosteroidi (glucocorticoidi) e tetracosactide (via di somministrazione sistemica e locale)

Aumento della glicemia, talora accompagnato da chetosi (riduzione della tolleranza ai carboidrati indotta dai corticosteroidi). Precauzione per l'uso: avvertire il paziente di intensificare l'automonitoraggio della glicemia. Eventualmente, aggiustare il dosaggio dell'antidiabetico durante il trattamento con i corticosteroidi e dopo la loro sospensione.

β2-agonisti

Aumento della glicemia indotto da β2-agonisti.

Precauzione per l'uso: avvertire il paziente di intensificare l'automonitoraggio della glicemia ed eventualmente passare alla terapia insulinica.

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

Gli ACE-inibitori possono provocare una diminuzione dei livelli glicemici. Se necessario, aggiustare il dosaggio di Metformina Glibenclamide Sandoz durante la terapia con un ACE-inibitore e al momento della sua sospensione.

Relative a metformina

Diuretici

Acidosi lattica dovuta a metformina, indotta da qualsiasi forma di insufficienza renale funzionale, correlata ai diuretici e in particolare ai diuretici dell'ansa.

Relative a glibenclamide

Beta-bloccanti

Tutti i beta-bloccanti mascherano alcuni dei sintomi di ipoglicemia: palpitazioni e tachicardia.

La maggior parte dei beta-bloccanti non cardioselettivi aumenta l'incidenza e la gravità dell'ipoglicemia. Avvertire il paziente di 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 di intensificare l'automonitoraggio della glicemia; eventualmente aggiustare il dosaggio dell'antidiabetico durante il trattamento con fluconazolo e dopo la sua sospensione.

Bosentan

Rischio di diminuzione dell'effetto ipoglicemizzante di glibenclamide, dovuto al fatto che bosentan riduce le concentrazioni plasmatiche di glibenclamide. Nei pazienti che ricevevano glibenclamide in concomitanza con bosentan è stato riportato un aumento del rischio di incremento degli enzimi epatici.

Avvertire il paziente, istituire il monitoraggio della glicemia e degli enzimi epatici e aggiustare se necessario il dosaggio del trattamento antidiabetico.

Sequestranti degli acidi biliari

L'uso concomitante può causare una diminuzione della concentrazione plasmatica di glibenclamide, che può portare ad un ridotto effetto ipoglicemico. Questo effetto non è stato osservato quando glibenclamide è stata assunta prima di un altro medicinale. Si raccomanda di prendere glibenclamide/metformina almeno 4 ore prima dell'assunzione di sequestranti degli acidi biliari.

Altre interazioni: associazione da tenere in considerazione

Relativa a glibenclamide

Desmopressina

Riduzione dell'attività antidiuretica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati preclinici e clinici con Metformina Glibenclamide Sandoz su pazienti in gravidanza.

Rischio correlato al diabete

Quando incontrollato, il diabete (gestazionale o permanente) causa un aumento delle anomalie congenite e della mortalità perinatale. Durante il periodo del concepimento il diabete deve essere controllato nel miglior modo possibile, allo scopo di ridurre il rischio di anomalie congenite.

Rischio correlato a metformina (vedere paragrafo 5.3)

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti riguardo gravidanza, sviluppo embrionale o fetale, parto o sviluppo post-natale.

Una quantità limitata di dati riguardanti l'uso di Metformina Glibenclamide Sandoz nelle donne in gravidanza non indica alcun aumento del rischio di anomalie congenite.

Rischio correlato a glibenclamide (vedere paragrafo 5.3)

Gli studi sull'animale non hanno mostrato alcuna prova di attività teratogena. In assenza di un effetto teratogeno negli animali, non si prevedono malformazioni fetali nell'uomo poiché fino a oggi le sostanze note per causare malformazioni nell'uomo hanno mostrato di essere teratogene in studi ben condotti in due specie animali.

Nella pratica clinica attualmente non sono disponibili dati su cui basare una valutazione delle potenziali malformazioni o della fetotossicità dovute a glibenclamide quando somministrata in gravidanza.

Trattamento

Un adeguato controllo della glicemia permette una normale evoluzione della gravidanza in questa categoria di pazienti. Metformina Glibenclamide Sandoz non deve essere utilizzato per il trattamento del diabete durante la gravidanza.

È imperativo utilizzare l'insulina per ottenere un adeguato controllo della glicemia. Si raccomanda che la paziente venga trasferita dalla terapia antidiabetica orale all'insulina non appena pianifica una gravidanza o se la gravidanza è esposta a questo medicinale. Si raccomanda il monitoraggio della glicemia nel neonato.

Allattamento al seno

Metformina viene escreta nel latte materno umano. Non sono state osservate reazioni avverse nei neonati/bambini allattati al seno di madri trattate con metformina da sola. Comunque, in assenza di dati relativi al passaggio di glibenclamide nel latte materno e a causa 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/die, che è circa tre volte la dose massima giornaliera umana raccomandata basata sul confronto della superficie corporea.

La fertilità dei ratti maschi o femmine non è stata influenzata dalla glibenclamide somministrato per via orale in dosi di 100 a 300 mg/kg/die.

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

I pazienti devono essere avvertiti per quanto riguarda i sintomi di ipoglicemia e si deve consigliare loro di prestare attenzione quando guidano o usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Durante l'inizio del trattamento, le reazioni avverse più comuni sono nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita di appetito, che si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Per evitare queste reazioni, si consiglia di prendere Metformina Glibenclamide Sandoz in 2 o 3 dosi giornaliere e di aumentare lentamente la dose.

All'inizio del trattamento, possono verificarsi transitori disturbi visivi a causa di una diminuzione dei livelli di glicemia.

In corso di trattamento con Metformina Glibenclamide Sandoz possono insorgere i seguenti effetti indesiderati, le cui frequenze vengono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nell'ambito di ciascun gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Reversibili all'atto della sospensione del trattamento.

Raro: leucopenia, trombocitopenia.

Molto raro: agranulocitosi, anemia emolitica, aplasia midollare e pancitopenia.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Non comune: crisi di porfiria epatica e cutanea.

Molto raro: acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4). Riduzione dell'assorbimento di vitamina B₁₂ con diminuzione dei livelli sierici durante l'utilizzo a lungo termine di metformina. Si raccomanda di prendere in considerazione tale eziologia nei pazienti con anemia megaloblastica.

Reazione disulfiram-simile con assunzione di alcol.

Patologie del sistema nervoso

Comune: alterazioni del gusto.

Patologie dell'occhio

A causa della diminuzione dei livelli glicemici, all'inizio del trattamento possono manifestarsi disturbi visivi transitori.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, dolori addominali e perdita dell'appetito.

Questi effetti indesiderati si manifestano con maggiore frequenza all'inizio del trattamento e nella maggior parte dei casi si risolvono spontaneamente. Per prevenirli si raccomanda di somministrare Metformina Glibenclamide Sandoz in 2 o 3 dosi giornaliere. Un aumento della dose effettuato in modo lento può inoltre migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Patologie epatobiliari

Molto raro: alterazioni dei test di funzionalità epatica o epatite, che richiedono la sospensione del trattamento.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: reazioni cutanee quali prurito, orticaria, rash maculopapulare.

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

Può verificarsi una reattività crociata alle sulfonamidi e ai loro derivati.

Esami diagnostici

Non comune: aumenti da concentrazioni medie a moderate dell'urea sierica e delle concentrazioni di creatinina.

Molto raro: iponatremia

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 <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può accelerare l'ipoglicemia, a causa della presenza della sulfonilurea (vedere paragrafo 4.4).

Elevato sovradosaggio o esistenza di fattori di rischio concomitanti possono provocare 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 consiste nella eliminazione di lattato e metformina mediante emodialisi.

La clearance plasmatica di glibenclamide può risultare rallentata nei pazienti che soffrono di malattie epatiche. Poiché glibenclamide è fortemente legata alle proteine, non viene eliminata dalla dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: metformina e sulfonamidi.

Codice ATC: A10BD02

Metformina è una biguanide con effetti antiperglicemici, che abbassa sia la glicemia basale sia quella postprandiale. Non stimola la secrezione di insulina e pertanto non produce ipoglicemia.

Metformina può agire per mezzo di tre meccanismi:

1. riducendo la produzione di glucosio epatico mediante inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi;
2. nel muscolo, aumentando la sensibilità all'insulina e migliorando l'assunzione e l'utilizzazione periferica di glucosio;
3. e ritardando l'assorbimento intestinale del glucosio.

Metformina stimola la sintesi del glicogeno cellulare agendo sulla glicogeno-sintetasi. Metformina aumenta la capacità di trasporto di tutti i tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT).

Nell'uomo, a prescindere dalla sua azione sulla glicemia, metformina esercita effetti favorevoli sul metabolismo lipidico. Questo è stato dimostrato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio o lungo termine: metformina riduce il colesterolo totale, il colesterolo LDL e i livelli di trigliceridi. Nel corso di studi clinici condotti con terapia di associazione con metformina e glibenclamide questi effetti positivi sul metabolismo dei lipidi non sono stati evidenziati.

Glibenclamide è una sulfonilurea di seconda generazione con un'emivita media: essa causa una marcata riduzione della glicemia, stimolando il rilascio di insulina da parte del pancreas; questo effetto è dipendente dalla presenza di cellule beta funzionanti nelle isole di Langerhans.

La stimolazione della secrezione di insulina da parte di glibenclamide in risposta a un pasto è di primaria importanza.

La somministrazione di glibenclamide ai diabetici induce un aumento della risposta insulino-stimolante postprandiale. L'aumento delle risposte postprandiali della secrezione di insulina e del peptide C persiste dopo almeno 6 mesi di trattamento.

Metformina e glibenclamide hanno meccanismi e siti d'azione diversi, ma la loro azione è complementare. Glibenclamide stimola il pancreas a secernere insulina, mentre 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 medicinali di riferimento nel trattamento del diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato dalla monoterapia con metformina o glibenclamide associata a dieta ed esercizio fisico hanno dimostrato che l'associazione ha avuto un effetto additivo sulla regolazione del glucosio.

Pazienti pediatrici

In uno studio clinico attivo in doppio cieco controllato della durata di 26 settimane e condotto su 167 pazienti pediatrici di età compresa tra 9 e 16 anni con diabete di tipo 2 non adeguatamente controllato con la dieta e l'esercizio fisico, con o senza un trattamento antidiabetico orale, una associazione fissa di metformina cloridrato 250 mg e glibenclamide 1,25 mg non si è dimostrata più efficace di metformina cloridrato o di glibenclamide nella riduzione dell'HbA1c dal basale. Metformina Glibenclamide Sandoz non deve pertanto essere usato nei pazienti pediatrici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Relative all'associazione

La biodisponibilità di metformina e glibenclamide nell'associazione è simile a quella osservata quando una compressa di metformina e una compressa di glibenclamide vengono assunte contemporaneamente. La biodisponibilità di metformina nell'associazione non è influenzata dall'ingestione di cibo. La biodisponibilità di glibenclamide nell'associazione non è influenzata dall'ingestione di cibo, ma la velocità di assorbimento di glibenclamide nella combinazione viene aumentata dall'ingestione di cibo.

Correlate a metformina

Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina, il T_{max} è raggiunto in 2,5 ore. Nei soggetti sani la biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina da 500 mg o 850 mg è di circa il 50-60%. Dopo l'assunzione di una dose orale la frazione non assorbita eliminata nelle feci è stata del 20-30%.

In seguito a somministrazione orale l'assorbimento di metformina è saturabile e incompleto. Si presume che la farmacocinetica dell'assorbimento di metformina non sia lineare. Alle dosi e agli schemi posologici abituali di metformina, le concentrazioni plasmatiche allo *steady state* vengono raggiunte entro 24-48 ore e sono generalmente inferiori a 1 µg/ml. Nell'ambito di studi clinici controllati i livelli plasmatici massimi (C_{max}) di metformina non superano i 4 µg/ml, anche alle dosi massime.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. Metformina si ripartisce negli eritrociti. Il picco ematico è inferiore al picco plasmatico e si verifica circa nello stesso momento. I globuli rossi rappresentano molto probabilmente un compartimento di distribuzione secondario. Il volume medio di distribuzione V_d è variato da 63 a 276 l.

Biotrasformazione

Metformina viene escreta immodificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

Eliminazione

La clearance renale di metformina è >400 ml/min; questo indica che metformina viene eliminata sia per filtrazione glomerulare sia per secrezione tubulare. Dopo la somministrazione di una dose orale l'emivita di eliminazione terminale apparente è di circa 6,5 ore.

Quando la funzionalità renale è compromessa la clearance renale diminuisce in proporzione a quella della creatinina e di conseguenza l'emivita di eliminazione viene prolungata, provocando un aumento dei livelli plasmatici di metformina.

Correlate a glibenclamide

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale, glibenclamide viene assorbita molto rapidamente (>95%). Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto in circa 4 ore.

Distribuzione

Glibenclamide si lega in modo significativo all'albumina plasmatica (99%); da questo potrebbe dipendere l'interazione con alcuni farmaci.

Biotrasformazione

Glibenclamide viene metabolizzata completamente nel fegato in due metaboliti. L'insufficienza epatocellulare diminuisce il metabolismo di glibenclamide e rallenta in modo apprezzabile la sua escrezione.

Eliminazione

Glibenclamide viene escreta in forma di metaboliti per via biliare (60%) e urinaria (40%); l'eliminazione si completa in 45-72 ore. La sua emivita di eliminazione terminale è di 4-11 ore.

L'escrezione biliare dei metaboliti aumenta in caso di insufficienza renale, in funzione della gravità del danno renale, fino a una clearance della creatinina di 30 ml/min. L'eliminazione di glibenclamide non è pertanto influenzata dall'insufficienza renale, purché la clearance della creatinina rimanga superiore a 30 ml/min.

Pazienti pediatrici

Non sono emerse differenze nella farmacocinetica di glibenclamide e metformina tra i pazienti pediatrici e gli adulti sani di peso e sesso corrispondente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati effettuati studi preclinici sull'associazione. La valutazione preclinica dei singoli costituenti metformina e glibenclamide non ha evidenziato particolari rischi per l'uomo, sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno.

Gli studi sull'animale con metformina e glibenclamide non hanno evidenziato effetti dannosi diretti o indiretti per quanto concerne la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina (E460)
Povidone (E1201)
Croscarmellosa sodica (E468)
Magnesio stearato (E572)

Rivestimento della compressa: Ipromellosa (E464)
Idrossipropilcellulosa (E463)
Macrogol 6000
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido rosso (E172)
Talco (E553b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister alluminio/alluminio.

Confezioni:

Metformina Glibenclamide Sandoz 500 mg/5 mg: 20, 30, 36, 60, 90, 100, 120, 180 o 200 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Spa – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

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

500 mg/5 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister AL/AL - AIC n. 039719101
500 mg/5 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister AL/AL - AIC n. 039719113
500 mg/5 mg compresse rivestite con film 36 compresse in blister AL/AL - AIC n. 039719125
500 mg/5 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister AL/AL - AIC n. 039719137
500 mg/5 mg compresse rivestite con film 90 compresse in blister AL/AL - AIC n. 039719149
500 mg/5 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister AL/AL - AIC n. 039719152
500 mg/5 mg compresse rivestite con film 120 compresse in blister AL/AL - AIC n. 039719164
500 mg/5 mg compresse rivestite con film 180 compresse in blister AL/AL - AIC n. 039719176
500 mg/5 mg compresse rivestite con film 200 compresse in blister AL/AL - AIC n. 039719188

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 Ottobre 2010

Data dell'ultimo rinnovo: 4 Febbraio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco