

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SUGUAN M 400 mg + 2,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene:

Principi attivi: Metformina cloridrato 400 mg,
Glibenclamide 2,5 mg.

Eccipiente con effetti noti: Sorbitolo (E420) 60 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compressa rotonda di colore bianco.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

La posologia del SUGUAN M va stabilita in base alla situazione metabolica del paziente. Sulla base delle esperienze cliniche effettuate si può proporre il seguente schema terapeutico:

- nei pazienti non equilibrati con la sola dieta in genere si inizia con 1/2 compressa il giorno, aumentando di 1/2 compressa per volta, a seconda della variazione glicemica, fino ad un massimo di 4 compresse il giorno,
- nei pazienti resistenti ad altri ipoglicemizzanti orali e nei pazienti non strettamente insulino-dipendenti, in cui si devono sostituire piccole dosi di insulina, dopo aver sospeso il trattamento precedente per almeno 24 ore si somministrano 2 compresse il giorno; si aumenterà di 1/2 compressa il giorno fino al raggiungimento dell'equilibrio metabolico.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con medicinali contenenti metformina e, successivamente, almeno una volta all'anno. Nei pazienti con aumentato rischio di ulteriore progressione della compromissione renale e negli anziani, la funzione renale deve essere valutata con maggior frequenza, ad es. 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 prendere in considerazione l'inizio del trattamento con metformina in pazienti con GFR < 60 mL/min.

Qualora non fosse disponibile un dosaggio adeguato di SUGUAN M, 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 3.000 mg. Una 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 2.000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	La dose giornaliera è 10,5 mg.
30-44	La massima dose giornaliera è 1.000 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.

Modo di somministrazione

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

Nel caso ci si dimentichi di assumere una dose non si deve correggere la dimenticanza assumendo successivamente una dose maggiore.

Nel corso del trattamento la richiesta di glibenclamide può diminuire, dato che il miglioramento nel controllo è associato ad una aumentata sensibilità all'insulina. Per evitare la comparsa di ipoglicemia si devono pertanto valutare una tempestiva riduzione della posologia o una sospensione della terapia.

4.3 Controindicazioni

- In pazienti con accertata ipersensibilità ai principi attivi, glibenclamide e metformina, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- In pazienti con diabete mellito insulino-dipendente (tipo 1), latente, sospetto.
- Qualsiasi tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica, chetoacidosi diabetica, pre-coma o coma diabetico)
- Stati prediabetici.
- Condizioni acute in grado potenzialmente di alterare le funzioni renali come disidratazione, infezioni gravi e shock.
- Patologie che possono causare ipossia tissutale (specialmente patologie acute o peggioramento di patologie croniche) come: insufficienza cardiaca, insufficienza respiratoria, infarto del miocardio recente, shock.
- Gravidanza ed allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- In pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa.
- In pazienti con insufficienza renale grave (GFR <30 ml/min).
- Insufficienza surrenalica.
- Afezioni cardiocircolatorie gravi (scompenso cardiaco, stato di shock cardiogeno o tossinfettivo, turbe della circolazione arteriosa periferica).
- Afezioni respiratorie gravi.
- Alcolismo (cronico e acuto).
- Livello sierico della creatinina superiore a 12 mg/l.

- In corso di trattamento con diuretici o con agenti antiipertensivi suscettibili di provocare alterazioni della funzionalità renale.
- SUGUAN M, per la presenza di metformina, è controindicato in quei pazienti che sono oggetto di accertamenti che implicano l'uso di mezzi di contrasto iodati (per esempio urografia endovenosa, colangiografia endovenosa, angiografia o tramite scanner) in quanto, in tali pazienti, esiste un rischio di insufficienza renale temporanea. In questi pazienti la somministrazione di SUGUAN M deve essere interrotta almeno 48 ore prima di essere sottoposti a tali esami. Dopo tali esami con mezzi di contrasto iodati, SUGUAN M non deve essere somministrato per almeno 48 ore e inoltre si raccomanda di risomministrare il prodotto dopo essersi accertati che le condizioni metaboliche siano ritornate stabili e che la funzione renale sia stata rivalutata ed è risultata normale.
- Regimi fortemente ipocalorici e, soprattutto, stati di digiuno.
- Gravi malattie distrofiche.
- Emorragie acute gravi.
- Shock.
- Gangrena.
- SUGUAN M è controindicato in pazienti trattati con bosentan (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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. E' stato osservato un aumento del rischio di mortalità cardiovascolare specialmente in pazienti affetti da patologie coronariche.

Ipoglicemia

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

In situazione di stress eccezionale, come traumi, interventi chirurgici, malattie infettive e febbrili, la regolazione della glicemia potrebbe peggiorare e potrebbe rendersi necessario instaurare temporaneamente un cambiamento nella terapia insulinica per mantenere un adeguato controllo metabolico.

Ipersensibilità

Le persone allergiche ad altri derivati sulfamidici possono sviluppare anche una reazione allergica alla glibenclamide

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 possano compromettere in modo acuto la funzione renale (come antiipertensivi, 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 (> 5 mmol/L) e aumentato gap anionico e rapporto lattato/piruvato.

Funzionalità cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca sono a maggior rischio di ipossia e insufficienza renale. In pazienti con insufficienza cardiaca cronica stabile la metformina può essere utilizzata con un monitoraggio regolare della funzione cardiaca e renale. Per i pazienti con insufficienza cardiaca acuta o instabile, la metformina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Funzione renale

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento e, successivamente, a intervalli regolari, vedere paragrafo 4.2. La 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.

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.

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.

Controllo della glicemia

Durante il trattamento con SUGUAN M i livelli di glucosio nel sangue e nelle urine devono essere misurati regolarmente.

Come necessario durante il trattamento con qualsiasi farmaco utile per abbassare la glicemia, il paziente e il medico devono essere consapevoli del rischio di ipoglicemia.

I fattori principali che favoriscono l'ipoglicemia includono:

- mancanza di volontà o (più comunemente nei pazienti anziani) incapacità del paziente a cooperare,
- denutrizione, orari dei pasti irregolari o saltati,
- squilibrio tra esercizio fisico e assunzione di carboidrati,
- alterazioni nella dieta,
- funzione renale compromessa,
- grave disfunzione epatica,

- sovradosaggio di SUGUAN M, alcuni disturbi endocrini: insufficienza tiroidea, insufficienza ipofisaria e insufficienza surrenalica,
- somministrazioni concomitanti di alcuni altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Il medico deve accertarsi che il paziente sappia riconoscere questi fattori e gli episodi ipoglicemici poiché questi possono indicare la necessità di un monitoraggio particolarmente attento.

Se questi fattori di rischio di ipoglicemia sono presenti, potrebbe essere necessario aggiustare il dosaggio di SUGUAN M o l'intera terapia. Questo si applica anche ogni volta che si manifesta una malattia durante la terapia o modifiche dello stile di vita del paziente.

Anziani

I pazienti anziani sono particolarmente sensibili all'azione di riduzione della glicemia dei farmaci ipoglicemizzanti. Nell'anziano l'ipoglicemia può essere difficile da riconoscere. La dose iniziale e quella di mantenimento di glibenclamide devono essere definite dal medico con prudenza allo scopo di evitare reazioni ipoglicemiche.

Nonostante il successo iniziale delle contromisure adottate, l'ipoglicemia può manifestarsi nuovamente. I pazienti devono, quindi, rimanere sotto stretta osservazione.

L'ipoglicemia grave o prolungata, che può essere solo controllata temporaneamente dalle normali quantità di zucchero, richiede un trattamento medico immediato e occasionalmente ospedalizzazione.

Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

Il trattamento con sulfaniluree di pazienti con deficit di G6PD può portare ad anemia emolitica. Dal momento che la glibenclamide appartiene alla classe delle sulfoniluree, SUGUAN M deve essere utilizzato con cautela in questi pazienti e deve essere considerata un'alternativa terapeutica della classe delle non-sulfaniluree.

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

Nei pazienti affetti da ipotiroidismo è raccomandato un monitoraggio dei livelli dell'ormone tireostimolante (TSH) (vedere paragrafo 4.8).

Il trattamento a lungo termine con la metformina è stato associato ad una diminuzione dei livelli sierici di vitamina B12, questo può causare neuropatia periferica. E' consigliato un monitoraggio del livello di vitamina B12 (vedere paragrafo 4.8).

La dose giornaliera di metformina non deve in alcun caso superare i 3 g.

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

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

Nei pazienti con neuropatia diabetica od in trattamento concomitante con farmaci beta-bloccanti, con clonidina o con farmaci ad azione simile, i segni premonitori dell'ipoglicemia possono essere

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

Questo medicinale contiene 60 mg di sorbitolo per compressa.

Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.

Una eventuale lieve presenza di polvere bianca o di piccole irregolarità riscontrate sulla superficie delle compresse non pregiudicano in alcun modo qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale stesso.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Glibenclamide:

Associazioni controindicate

Bosentan

Nei pazienti in terapia concomitante con bosentan e glibenclamide è stato osservato un aumento dell'incidenza di valori elevati degli enzimi epatici.

Sia glibenclamide che bosentan inibiscono la pompa di trasporto dei sali biliari determinando accumulo intracellulare di sali biliari citotossici. Pertanto tale associazione non deve essere utilizzata (vedere paragrafo 4.3).

Da tenere in considerazione

I pazienti che assumono o sospendono l'assunzione di alcuni altri farmaci mentre sono in trattamento con SUGUAN M possono manifestare cambiamenti nel controllo della glicemia.

Glibenclamide è metabolizzata principalmente dal CYP 2C9 e in misura minore dal CYP 3A4 e dal CYP 2C19. Da tenere in considerazione in caso di co-somministrazione di glibenclamide con induttori o inibitori del CYP 2C9.

Il potenziamento dell'effetto di riduzione del glucosio ematico e, quindi in alcuni casi, l'ipoglicemia, si può verificare quando si assumono altri farmaci come:

ACE-inibitori, steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili, farmaci simpaticolitici quali beta-bloccanti e guanetidina, fibrati (es. bezafibrato, clofibrato), insulina, biguanidi ed altri antidiabetici orali, antibiotici chinolonici, cloramfenicolo, derivati cumarinici, disopiramide, fenfluramina, fenilbutazone, azapropazone, ossifenbutazone, feniramidolo, fluoxetina, fosfamidi (es. ciclofosfamide, ifosfamide, trofosfamide), inibitori delle monoaminossidasi, miconazolo, PAS (acido para-amminosalicilico), pentossifillina (ad alte dosi per via parenterale), probenecid, salicilati, sulfonpirazone, sulfamidici, claritromicina, tetraciclina, e tritoqualina.

L'attenuazione dell'effetto di riduzione dei livelli di glucosio ematico, quindi la possibilità che si osservino aumenti di glucosio nel sangue, si può verificare quando si assumono altri farmaci come:

acetazolamide, barbiturici, corticosteroidi, diazossido, derivati dell'acido nicotinico (a dosi elevate), estrogeni e progestinici, derivati fenotiazinici, fenitoina, glucagone, diuretici, ormoni tiroidei, epinefrina (adrenalina) ed altri farmaci simpaticomimetici, lassativi (dopo uso prolungato), rifampicina.

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

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

L'assunzione acuta o cronica di alcool può comportare, in una maniera non prevedibile, un potenziamento o una diminuzione dell'attività ipoglicemizzante della glibenclamide.

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

Glibenclamide può potenziare o ridurre l'effetto dei derivati cumarinici.

Glibenclamide può aumentare le concentrazioni plasmatiche della ciclosporina e portare, potenzialmente, ad un aumento della tossicità. Si raccomanda pertanto il monitoraggio e l'aggiustamento posologico della ciclosporina quando entrambi i farmaci vengono somministrati in associazione.

Colesevelam si lega a glibenclamide e riduce l'assorbimento di glibenclamide dal tratto gastro-intestinale. Non è stata osservata interazione quando glibenclamide è stata assunta almeno 4 ore prima di colesevelam. Pertanto glibenclamide deve essere somministrata almeno 4 ore prima di colesevelam.

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

L'impiego contemporaneo di altri farmaci può comportare un potenziamento indesiderato o una diminuzione dell'attività ipoglicemizzante della sulfanilurea. Non vanno pertanto assunti altri farmaci senza la prescrizione o l'approvazione del medico curante, il quale, se necessario, nello stabilirne la posologia, terrà conto di ogni eventuale interazione

Metformina:

Associazioni controindicate

Alcol

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

Uso concomitante non raccomandato

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 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 4.4.

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Medicinali con attività iperglicemica intrinseca (ad es. glucocorticoidi (via sistemica e locale) e simpaticomimetici).

Può essere necessario un monitoraggio della glicemia più frequente.

Medicinali che influenzano la funzionalità epatica

Alcuni medicinali possono influire negativamente sulla funzione renale, aumentando quindi il rischio di acidosi lattica, ad es. FANS, compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi (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.

Trasportatori cationici organici (OCT)

La metformina è un substrato sia per il trasportatore OCT1 che per l'OCT2.

La somministrazione concomitante di metformina con:

- inibitori di OCT1 (come verapamil) può ridurre l'efficacia della metformina,
- induttori di OCT1 (come rifampicina) può aumentare l'assorbimento gastrointestinale e l'efficacia della metformina,
- inibitori di OCT2 (come cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazolo) può diminuire l'escrezione a livello renale della metformina e quindi portare ad un aumento della concentrazione plasmatica della metformina stessa,
- inibitori sia di OCT1 che di OCT2 (come crizotinib, olaparib) può alterare l'efficacia e l'escrezione renale della metformina.

Si raccomanda quindi cautela, specialmente in pazienti con danno renale, quando questi farmaci sono somministrati in concomitanza con metformina, poiché la concentrazione plasmatica di metformina può aumentare. Se necessario, si può considerare un aggiustamento della dose della metformina poiché gli inibitori/induttori di OCT possono alterarne la sua efficacia.

Fenprocumone

La metformina può diminuire l'effetto anticoagulante del fenprocumone. Pertanto, si raccomanda uno stretto monitoraggio dell'INR (International Normalised Ratio).

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

Levotiroxina

La levotiroxina può ridurre l'effetto ipoglicemizzante della metformina. Si raccomanda il monitoraggio della glicemia, in modo particolare quando una terapia ormonale tiroidea viene iniziata o interrotta, e se necessario, il dosaggio della metformina deve essere modificato.

Alcoolismo cronico ed abuso di lassativi possono peggiorare il controllo della malattia diabetica. È opportuno tenere presente la possibilità di reazioni disulfiram-simili dopo ingestione di bevande alcoliche.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

In caso di gravidanza presunta od accertata e durante l'allattamento il Suguan M non va somministrato.

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

È da tener presente che fino al raggiungimento del controllo ottimale della glicemia od in concomitanza della sostituzione dell'ipoglicemizzante orale od in caso di assunzione irregolare del farmaco, lo stato di vigilanza e la capacità di reazione (ad esempio nell'attitudine alla guida di un veicolo, nel comportamento nella circolazione stradale, nell'operare su macchinari) possono essere compromesse.

Non sono comunque previsti se vengono rispettate le "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego" (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Effetti indesiderati comuni sia alla glibenclamide che alla metformina

Patologie gastrointestinali

- Nausea.
- Vomito.

- Dolore addominale.
- Diarrea.

Questi effetti indesiderati si verificano spesso all'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

- Sensazione di prurito.
- Rash.
- Eritema.
- Prurito.
- Orticaria.
- Ipersensibilità della pelle alla luce/fotosensibilità della pelle (frequenza non nota).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Anemia emolitica (frequenza non nota).

Effetti indesiderati dovuti alla glibenclamide

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Come conseguenza dell'effetto ipoglicemizzante di SUGUAN M si può verificare ipoglicemia, a volte prolungata, che mette il paziente anche in pericolo di vita. Ciò si verifica quando vi è uno squilibrio tra il dosaggio di SUGUAN M e l'assunzione di carboidrati nella dieta, l'esercizio fisico ed altri fattori che influiscono sul metabolismo.

I possibili sintomi di ipoglicemia comprendono: cefalea, fame incontenibile, nausea, vomito, affaticamento, disturbi del sonno, agitazione, aggressività, compromissione della concentrazione, della vigilanza e delle reazioni, depressione, confusione, disturbi del linguaggio, afasia, disturbi visivi, tremori, paresi, disturbi sensoriali, vertigini, sensazione di impotenza, perdita dell'autocontrollo, delirio, convulsioni cerebrali, sonnolenza e perdita di coscienza fino al coma, respiro superficiale e bradicardia.

Inoltre possono essere presenti segni di una controregolazione adrenergica quali sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris ed aritmie cardiache.

Il quadro clinico di un grave attacco di ipoglicemia può somigliare a quello di un'ictus.

I sintomi di un'ipoglicemia scompaiono quasi sempre con la sua correzione.

In casi isolati, la concentrazione di sodio può diminuire (frequenza non nota).

Patologie dell'occhio

Soprattutto all'inizio del trattamento, può manifestarsi un deficit visivo temporaneo (frequenza non nota) dovuto al cambiamento dei livelli di glucosio nel sangue. La causa è una temporanea alterazione della imbibizione e quindi dell'indice di rifrazione del cristallino, che dipende dal livello di glucosio nel sangue.

Patologie gastrointestinali

Possono verificarsi sensazioni di pressione o pienezza epigastrica.

Patologie epatobiliari

Si possono verificare epatiti, aumento degli enzimi epatici e/o colestasi ed ittero che possono portare ad un'insufficienza epatica pericolosa per la sopravvivenza, ma regredire dopo sospensione del trattamento con SUGUAN M.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Si possono verificare alterazioni del quadro ematico che possono mettere a rischio la vita del paziente. Possono includere trombocitopenia da lieve a grave (ad esempio che si presenta con porpora) e eritrocitopenia, anemia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosi e pancitopenia (ad esempio dovuta a mielosoppressione). Tali reazioni sono reversibili una volta che il trattamento con SUGUAN M è stato sospeso.

Disturbi del sistema immunitario

Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità allergiche o pseudo allergiche. Queste possono essere dirette contro la stessa glibenclamide, ma possono, in alternativa, essere provocate anche dagli eccipienti. L'allergia ai derivati sulfonamidici possono essere responsabili di una reazione allergica alla glibenclamide.

Le reazioni allergiche lievi sotto forma di orticaria si possono trasformare, anche se raramente, in reazioni gravi, fino a mettere in pericolo la vita del paziente, con dispnea e calo pressorio che a volte progredisce in shock. Pertanto, in caso di orticaria, il medico deve esserne informato immediatamente.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Sono state osservate, reazioni bollose, eritema multiforme e dermatite esfoliativa (frequenza non nota)

Si può manifestare vasculite allergica che, in alcuni casi, può mettere il paziente in pericolo di vita.

Esami diagnostici

Glibenclamide come tutte le sulfaniluree, può causare un aumento del peso corporeo (frequenza non nota)

Effetti indesiderati dovuti alla metformina

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

- Acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego): per la presenza della biguanide, in pazienti che presentino fattori predisponenti quali insufficienza renale e collasso cardiocircolatorio si può manifestare acidosi lattica, che può decorrere in modo grave se non si interrompe il trattamento e non si adottano misure adeguate. Per le biguanidi sono stati riferiti casi con alti livelli ematici di acido lattico, aumento del rapporto lattato/piruvato, abbassamento del pH ematico, iperazotemia che, eccezionalmente hanno avuto decorso sfavorevole. L'acidosi lattica può essere favorita dalla contemporanea assunzione di alcool.
- Diminuzione dell'assorbimento di vitamina B12 con diminuzione dei livelli sierici durante l'uso a lungo termine di metformina. Si raccomanda di prendere in considerazione tale eziologia se un paziente presenta anemia megaloblastica.
- Sono stati riportati, nell'esperienza post-marketing, casi di neuropatia periferica in pazienti con carenza di vitamina B12 (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Patologie del sistema nervoso

Encefalopatia (frequenza non nota).

Patologie gastrointestinali

- Perdita di appetito.
- Gusto metallico.

Patologie epatobiliari

Casi di anomalie dei test di funzionalità epatica o epatite che si risolvono con l'interruzione del trattamento con metformina.

Esami diagnostici

- Riduzione del livello di tirotropina in pazienti affetti da ipotiroidismo (frequenza non nota).
- Ipomagnesemia in caso di diarrea (frequenza non nota)

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

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

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

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

Si può ottenere l'eliminazione del farmaco ingerito mediante lavanda gastrica e somministrazione di carbone medicinale. Il metodo più efficace per eliminare lattato e metformina è l'emodialisi.

In caso di sovradosaggio di metformina può insorgere pancreatite.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Ipoglicemizzanti orali; biguanidi e sulfonamidi in associazione;
Codice ATC: A10BD02

Il SUGUAN M è ipoglicemizzante orale il cui effetto terapeutico è il risultato del sinergismo farmacodinamico determinato dall'associazione di due principi attivi: la sulfanilurea glibenclamide e la biguanide metformina. Il sinergismo di azione esistente tra glibenclamide e metformina si fonda sulle diverse modalità d'azione farmacologica.

La glibenclamide agisce principalmente a livello pancreatico stimolando la secrezione di insulina endogena da parte delle β -cellule nelle isole di Langerhans ed a livello extrapancreatico, mediante aumento dei recettori insulinici e riduzione della gluconeogenesi e della glicogenolisi epatica.

La metformina esplica azione extrapancreatica periferica diretta sul tessuto muscolare inducendo incremento dell'utilizzazione del glucosio. Essa esercita controllo dell'assorbimento enterico del glucosio, inibizione della neoglucogenesi ed effetto normalizzante sul metabolismo lipidico, riduzione

dell'eccesso di peso nel diabetico obeso, azione antiaggregante piastrinica e fibrinolitica. Tutti questi effetti sono accompagnati da elevata tollerabilità e maneggevolezza, con ridotto rischio di iperlattacemia rispetto ad altre biguanidi.

L'azione sinergica dei due principi attivi consente la riduzione delle dosi dei singoli componenti. Grazie a questo accorgimento si evita l'intensa stimolazione delle β -cellule pancreatiche cui consegue ridotto pericolo di esaurimento funzionale nonché maggiore sicurezza d'impiego e minore incidenza di effetti collaterali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale nell'uomo la glibenclamide è virtualmente biodisponibile al 100% e la C_{max} (massima concentrazione plasmatica) viene raggiunta da 2 a 6 ore dopo la somministrazione a pazienti a digiuno. Il cibo non modifica velocità e completezza dell'assorbimento.

Distribuzione

La glibenclamide è metabolizzata quasi completamente a livello epatico.

Biotrasformazione e d eliminazione

L'emivita di eliminazione varia da 6 a 12 ore ed il 65% della sulfanilurea radiomarcata è eliminata con le urine nelle prime 24 ore.

La glibenclamide si lega alle proteine plasmatiche per oltre il 99 %.

Dopo somministrazione orale la metformina raggiunge la C_{max} dopo 2 ore e viene eliminata per il 77% come molecola immodificata (per il 50% per via urinaria). Il legame con le proteine plasmatiche è trascurabile.

La somministrazione contemporanea di glibenclamide e metformina non comporta differenza significativa di tenore di assorbimento, velocità e completezza dell'eliminazione rispetto agli stessi farmaci somministrati separatamente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I risultati delle prove di tossicità acuta e subacuta e cronica (fino a 26 settimane) dimostrano che il SUGUAN M è caratterizzato da scarsa tossicità visti i modesti effetti riscontrati nel topo, nel ratto e nel cane anche a dosi molte volte superiori rispetto a quelle usate in clinica.

Gli studi specifici indicano l'assenza di effetti teratogeni, embriofetotossici e sulla fertilità.

Il SUGUAN M è privo di effetti mutageni o cancerogeni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Eccipienti: amido di mais, sorbitolo (E420), ipromellosa, magnesio stearato, talco, titanio diossido e macrogol 400.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

12

SUGUAN-M: Scheda tecnica - ATTI DEFINITIVI - 2/93

12

Hoechst Marion Roussel S.p.A.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister.

–Confezioni da:

40 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.p.A. – Viale L. Bodio, 37/B – Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 027174010 - “400 mg + 2,5 mg compresse rivestite con film” 40 compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Giugno 1993 / Luglio 2003

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

|