

## Кратка характеристика на продукта

### 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Glucovance 500 mg/5 mg филмирани таблетки

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа:

Metformin .....390.00 mg  
Еквивалентен на metformin hydrochloride.....500.00 mg  
Glibenclamide.....5.00 mg

Помощни вещества: Съдържа лактоза, виж т.4.4.  
За пълния списък на помощните вещества виж т. 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки  
Glucovance<sup>TM</sup> 500mg/5 mg таблетки са жълти, с форма на капсула, биконвексни, филмирани таблетки, с надпис "5" от едната страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Показания

Лечение на диабет тип 2 при възрастни, като заместване на предходно комбинирано лечение с metformin и glibenclamide при пациенти, чиято гликемия е стабилна и добре контролирана.

#### 4.2 Дозировка и начин на употреба

Перорално приложение.

За употреба само при възрастни.

#### По принцип:

Както при всички хипогликемични лекарствени продукти, дозата трябва да се адаптира според индивидуалния метаболитен отговор (гликемия, HbA1c).

В случаите, когато с Glucovance 500 mg/2.5 mg не се постига адекватен контрол, за предпочитане е употребата на Glucovance 500 mg/5 mg.

#### Начало на терапията:

Лечението трябва да се започне с доза от комбинирания продукт, еквивалентна на предишните индивидуални дози на metformin и glibenclamide; дозата постепенно да се увеличава в зависимост от гликемичните параметри.

#### Титриране на дозата:

Дозата трябва да се адаптира на всеки 2 седмици или по-дълго, като се увеличава с 1 таблетка в зависимост от гликемичните параметри.

Постепенно увеличаване на дозата може да подпомогне гастроинтестиналния толеранс и да предотврати настъпването на хипогликемия.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
КЪМ РУ.....	11-4547, 25.03.09
СЪСТАВ.....	28   9.12.08



**Максимална дневна препоръчителна доза:**

- Максималната дневна препоръчителна доза е 3 таблетки Glucovance 500 mg/5 mg.
- В изключителни случаи, може да се препоръча увеличаване на дневната доза до 4 таблетки Glucovance 500 mg/5 mg.

**Дозов режим:**

Дозовият режим зависи от индивидуалния начин на употреба:

- Веднъж дневно, сутрин на закуска, при доза от 1 таблетка на ден;
- Два пъти дневно, сутрин и вечер, при доза от 2 или 4 таблетки на ден;
- Три пъти дневно, сутрин, обед и вечер, при доза от 3 таблетки на ден.

Таблетките трябва да се приемат по време на хранене. Дозовият режим трябва да се адаптира според индивидуалните хранителни навици. Все пак, след всяка доза трябва да се приема храна с достатъчно високо въглехидратно съдържание, за да предотврати появата на хипогликемични епизоди.

**Комбинирана терапия с инсулин:**

Няма клинични данни за едновременната употреба на този продукт с инсулин.

**Пациенти в напреднала възраст:**

Дозата на Glucovance трябва да се адаптира според параметрите на бъбречната функция (започнете с 1 таблетка Glucovance 500 mg/2.5 mg); необходим е редовен контрол на бъбречната функция (виж т.4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)

**Пациенти в педиатрична възраст:**

Не се препоръчва употребата на Glucovance при деца (виж т. 5.1).

**4.3 Противопоказания**

Този лекарствен продукт не трябва никога да се прилага в случай на:

- свръхчувствителност към metformin hydrochloride, glibenclamide или други сулфанилурейни лекарствени продукти, или към някое от помощните вещества;
- тип I диабет (инсулин-зависим диабет), кетоацидоза, диабетна пре-кома;
- бъбречна недостатъчност или дисфункция (креатининов клирънс < 60 ml/min);
- Остри състояния с потенциал да променят бъбречната функция, като: дехидратация, тежка инфекция, шок, вътресъдово приложение на йод-съдържащи контрастни вещества (виж т.4.4);
- Остри или хронични заболявания, които могат да причинят тъканна хипоксия, като сърдечна или респираторна недостатъчност, наскоро прекаран миокарден инфаркт, шок;
- Хирургични интервенции (виж т.4.4)
- Чернодробна недостатъчност, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм;
- Порфирия;
- Кърмене;
- В комбинация с миконазол (виж т.4.5).

**4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба****Лактатна ацидоза:**

Лактатната ацидоза е рядко, но сериозно (висока смъртност при липсата на своевременно лечение) метаболитно усложнение, което може да се появи поради акумулирането на metformin. Съобщаваните случаи на лактатна ацидоза при пациенти, лекувани с metformin, се срещат главно при диабетици с изразена бъбречна недостатъчност. Случаите на лактатна ацидоза могат и трябва да се намаляват чрез оценяване, също така и на други, свързани рискови фактори, като неадекватно контролиран диабет, кетоза, продължителна диета, алкохолизъм, чернодробна недостатъчност и всякакво състояние, свързано с хипоксия.

#### *Диагноза:*

Лактатната ацидоза се характеризира с ацидозна диспнея, абдоминална болка и хипотермия, последвани от кома. Диагностичните лабораторни находки са понижено рН на кръвта, плазмени нива на лактата над 5 mmol/l, повишена разлика в анионите и лактат/пируват съотношение. Ако се предполага метаболитна ацидоза, този лекарствен продукт трябва да се спре и пациентът незабавно да се хоспитализира (виж т.4.9).

#### **Хипогликемия**

Тъй като съдържа сулфанилурей, Glucovance излага пациента на риск от поява на хипогликемични епизоди. След като започне лечението, постепенното увеличаване на дозата може да предотврати появата на хипогликемия. Това лечение трябва да се предписва само, ако пациентът спазва редовен режим на хранене (вкл. закуска). Важно е въглехидратният прием да е редовен, тъй като рискът от хипогликемия се повишава от късно хранене, от недостатъчен или не балансиран въглехидратен прием. Хипогликемия е по-вероятно да се появи в случай на енергийно-намалена диета, след интензивни или продължителни упражнения, при алкохолен прием или по време на приложението на комбинация от хипогликемични средства.

#### *Диагноза:*

Симптомите на хипогликемия са: главоболие, глад, гадене, повръщане, силна умора, нарушения на съня, безпокойство, агресия, влошена концентрация и реакции, депресия, объркване, заекване, зрителни нарушения, тремор, парализа и парестезия, виене на свят, делириум, гърчове, сънливост, безсъзнание, повърхностно дишане и брадикардия. Поради обратна регулация, предизвикана от хипогликемията може да се появят потене, страх, тахикардия, хипертония, сърцебиене, ангина и аритмия. Последните симптоми може да отсъстват, когато хипогликемията се развива бавно, в случай на автономна невропатия или ако пациентът приема бета блокери, клонидин, резерпин, гванетидин или симпатомиметици.

#### *Лечение на хипогликемия:*

Умерените хипогликемични симптоми без загуба на съзнание или неврологични изяви трябва да се коригират чрез незабавен прием на захар. Трябва да се осигури адаптиране на дозата и/или промени в режима на хранене. Тежки хипогликемични реакции с кома, припадъци или други неврологични признаци са също възможни и налагат спешна медицинска намеса, изискваща незабавно лечение с интравенозна глюкоза, веднага след като причината е установена или се предполага, преди своевременното хоспитализиране на пациента.

За да се намали риска от хипогликемични случаи, са важни внимателната селекция на пациентите и дозата, както и адекватни инструкции за пациента. В случай на повтарящи се тежки или свързани с недостатъчна оценка на ситуацията хипогликемични епизоди, е необходимо да се препоръча друго антидиабетно лечение.

#### *Фактори, водещи до хипогликемия:*

- едновременна употреба на алкохол, особено по време на диета



- отказ или (по-специално при пациенти в напреднала възраст) неспособност на пациента да сътрудничи;
- недохранване, нередовно хранене, пропускане на хранене, диета или промени в диетата;
- недостатъчен баланс между физическо натоварване и въглехидратен прием;
- бъбречна недостатъчност;
- тежка чернодробна недостатъчност;
- предозиране на Glucovance;
- някои ендокринни нарушения: тиреоидна недостатъчност, хипофизна и надбъбречна недостатъчност;
- съпътстващ прием на редица други лекарствени продукти (виж т. 4.5).

**Бъбречна и чернодробна недостатъчност:**

Фармакокинетиката и/или фармакодинамиката на Glucovance може да бъде променена при пациенти с чернодробна или тежка бъбречна недостатъчност. Ако се прояви хипогликемия при такива пациенти, тя може да бъде удължена, като трябва да се започне съответно лечение.

**Информация за пациента:**

Рисковете от хипогликемия, нейните симптоми и лечение, както и предразполагащите фактори, трябва да се обяснят на пациента и на неговото семейство. Също така, рискът от лактатна ацидоза трябва да се има предвид в случай на неспецифични признаци, като мускулни спазми, придружени от храносмилателни нарушения, абдоминална болка и тежка астения, диспнея, дължаща се на ацидоза, хипотермия и кома.

По-специално, пациентът трябва да бъде информиран за това колко е важно да спазва диета, редовно да прави физически упражнения и да проверява нивото на кръвната захар.

**Небалансирана кръвна захар:**

В случай на операция или всякаква друга причина за диабетна декомпенсация, трябва да се предвиди временна терапия с инсулин, вместо това лечение.

Симптомите на хипергликемия са: увеличена диуреза, силна жажда и суха кожа.

**Бъбречна функция:**

Тъй като metformin се екскретира чрез бъбреците, се препоръчва креатининовият клирънс и/или нивата на серумния креатинин да се определят преди започване на лечението и редовно след това:

- най-малко веднъж годишно при пациенти с нормална бъбречна функция;
- най-малко два до четири пъти годишно при пациенти с нива на серумния креатинин на нормалната горна граница, както и при по-възрастни пациенти.

Намаляването на бъбречната функция при по-възрастни пациенти е често и асимптоматично. Специално внимание трябва да се обърне в случаите, когато бъбречната функция може да се наруши, например при започване на антихипертензивна или диуретична терапия или в началото на лечение с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (NSAID).

**Приложение на йод-съдържащи контрастни вещества:**

Интравенозното приложение на йод-съдържащи контрастни вещества при рентгенови изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност. В зависимост от бъбречната функция, Glucovance трябва да се спре преди теста или по време на теста и не може да се възобновява 48 часа след това и то само при потвърдена, след изследване, нормална бъбречна функция (виж т.4.5).



### **Хирургични интервенции:**

Тъй като Glucovance съдържа metformin hydrochloride, лечението с този продукт трябва да бъде спряно 48 часа преди избраната операция и не може да се възобнови по-рано от 48 часа след това, но само след като се установи, че бъбречната функция е в норма.

### **Други предупреждения**

- Всички пациенти трябва да продължат своята диета, с редовно разпределение на въглехидратния прием през деня. Пациентите с наднормено тегло трябва да продължават нискокалоричната си диета.
- По време на лечението с Glucovance са необходими редовни физически упражнения.
- Обичайните лабораторни тестове за мониториране на диабета (гликемия, HbA1c) трябва да се извършват редовно.
- Тъй като този лекарствен продукт съдържа лактоза, той е противопоказан при вродена галактоземия, синдром на глюкозна и галактозна малабсорбция или в случай на лактазна недостатъчност.

## **4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия**

### **Противопоказни комбинации**

#### **Свързани с glibenclamide**

**+miconazole (системен път, гел за устна лигавица)**

Повишаване на хипогликемичния ефект с възможна поява на хипогликемични прояви или дори кома (виж т. 4.3).

#### **Свързани с metformin**

#### **Йодирани контрастни средства**

В зависимост от бъбречната функция, Glucovance трябва да бъде преустановен преди теста или по време на теста (виж т.4.3)

### **Непрепоръчителни комбинации**

#### **Свързани със сулфанилурейните продукти**

**+алкохол**

Ефект на злоупотреба (непоносимост към алкохол), особено за chlorgpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide.

Повишаване на хипогликемичната реакция (подтискане на компенсаторните реакции), които могат да улеснят появата на хипогликемична кома.

Да се избягва употребата на алкохол и алкохол-съдържащи лекарствени продукти.

**+Phenylbutazone (ситемен път)**

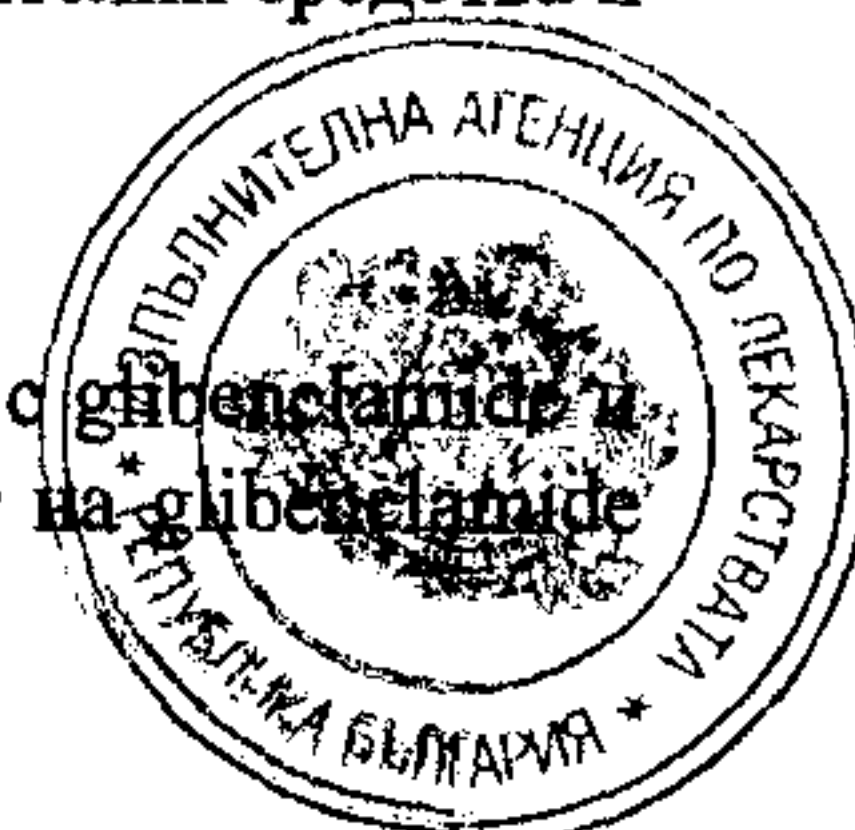
Повишаване на хипогликемичния ефект на сулфанилурейните средства (изместване на сулфанилурейните продукти от протеин- свързващи места и/или намаляване на тяхното елиминиране).

За предпочитане е употреба на други противовъзпалителни средства, инхибиращи някои взаимодействия или да се предупреди пациента и да се увеличи самоконтрола; ако е необходимо, да се адаптира дозата по време на лечение с противовъзпалителни средства и след спирането им.

#### **Свързани с глибенкламид**

#### **Bosentan:**

Съществува повишен риск от хепатотоксичност ако bosentan се прилага с glibenclamide и се препоръчва да се избягва тази комбинация; хипогликемичният ефект на glibenclamide може също да бъде намален.



### **Свързани с всички антидиабетни средства**

#### **+Danazol**

Ако комбинацията не може да се избегне, пациентът се предупреждава и се увеличава самоконтрола на кръвната захар. Възможно е адаптиране на дозата на антидиабетните лекарствени продукти по време на лечението с danazol и след неговото спиране.

#### **Свързани с metformin**

##### **+алкохол**

Повишен риск от лактатна ацидоза по време на остра алкохолна интоксикация, особено в случаи на:

- диета или недохранване и
- хепатоцелуларна недостатъчност.

Да се избягва употребата на алкохолни напитки и приемане на лекарствени продукти, съдържащи алкохол.

#### **Комбинации, изискващи предпазни мерки**

#### **Свързани с всички антидиабетни лекарствени продукти**

##### **+Chlorpromazine**

При високи дози (100 mg chlorpromazine дневно) се повишава кръвната захар (намалява се освобождаването на инсулин).

Предпазна мярка при употреба: предупреждаване на пациента и увеличение на самоконтрола на кръвната захар. Възможно е адаптиране на дозата на антидиабетното лекарство по време на лечението с невролептици и след неговото спиране.

##### **+кортикостероиди (глюкокортикостероиди) и тетракозактиди (сistemно и локално приложение).**

Повишава се кръвната захар, понякога придружено с кетоза (намален въглехидратен толеранс с кортикостероиди).

Предпазна мярка при употреба: предупреждаване на пациента и увеличение на самоконтрола на кръвната захар. Възможно е адаптиране на дозата на антидиабетните лекарствени продукти по време на лечението с кортикостероиди и след тяхното спиране.

##### **+β<sub>2</sub>-агонисти**

Повишаване на кръвната захар поради β<sub>2</sub>-агониста.

Предпазна мярка при употреба: предупреждаване на пациента, увеличение на самоконтрола на кръвната захар и възможно преминаване на терапия с инсулин.

#### **АСЕ инхибитори (напр. captopril, enalapril):**

АСЕ инхибиторите могат да понижат нивото на кръвната захар. Ако е необходимо дозата на Glucovance се адаптира по време на приема на АСЕ инхибитора и след неговото преустановяване.

#### **Свързани с metformin**

##### **+диуретици**

Може да предизвикат лактатна ацидоза, дължаща се на metformin, поради функционална бъбречна недостатъчност, свързана с диуретици и по-специално бримкови диуретици.

#### **Свързани с glibenclamide**

##### **+ бета-блокери – clonidine, reserpine, guanethidine и симпатомиметици:**

Всички бета-блокери clonidine, reserpine, guanethidine и симпатомиметици маскират някои от симптомите на хипогликемията: сърцебиене и тахикардия.

Повечето не-селективни бета-блокери увеличават случаите и тежестта на хипогликемията. Да се предупреди пациента и да се засили самоконтрола на кръвната захар, особено в началото на лечението.



#### **+ Flucanazole**

Удължава се времето на полу-живот на сулфанилурейните средства с възможна поява на хипогликемични изяви.

Да се предупреди пациента и да се засили самоконтрола на кръвната захар, възможно е адаптиране на дозата на антидиабетните лекарствени продукти по време на лечението с flucanazole и след неговото спиране.

#### **Други взаимодействия:**

Комбинации, които трябва да се имат предвид:

#### **Свързани с glibenclamide**

**+Desmopressin:** намаляване на антидиуретичната активност.

### **4.6 Бременност и кърмене**

#### **Бременност:**

Няма предклинични и клинични данни за действието на Glucovance при бременни.

#### **Риск, свързан с диабета**

Когато е неконтролиран, диабетът (гестационен или постоянен) води до увеличаване на вродените увреждания и перинаталната смъртност. Диабетът трябва да се контролира, доколкото е възможно, в периода на зачеване, за да се намали риска от вродени увреждания.

#### **Риск, свързан с metformin (виж т. 5.3)**

Опитите при животни не дават доказателства за тератогенна активност. При липсата на тератогенен ефект при животни, не трябва да се очаква фетална малформация при хора, тъй като субстанции, за които е известно, че причиняват малформации при хора са доказано тератогенни при добре организирани опити върху два животински вида.

Клинични изследвания, включващи няколко малки серии, не показват случай на фетална малформация, пряко свързана с metformin.

#### **Риск, свързан с glibenclamide (виж т. 5.3)**

Опитите при животни не дават доказателства за тератогенна активност. При липсата на тератогенен ефект при животни, не трябва да се очаква фетална малформация при хора, тъй като досега, субстанции, известни, че причиняват малформации при хора са доказано тератогенни при добре проведени опити върху два животински вида.

В клиничната практика няма установени съответни данни, на база на които да се оцени потенциална малформация или фетотоксичност, дължаща се на glibenclamide, когато се прилага по време на бременност.

#### **Предпазни мерки:**

Адекватният контрол на кръвната захар позволява бременността да протече нормално при тази категория пациенти. Glucovance не трябва да се прилага за лечение на диабет по време на бременност.

Задължително е използването на инсулин за постигане на адекватен контрол на кръвната захар. Препоръчва се оралната антидиабетна терапия да се замени с инсулин, в случай на планирана бременност или ако Glucovance се прилага по време на бременност. Препоръчително е мониториране на неонаталната кръвна захар.

#### **Кърмене:**

Metformin се отделя в млякото на кърмещи плъхове. При хора, поради липсата на данни относно преминаването на metformin и glibenclamide в кърмата и предвид риска от неонатална хипогликемия, този лекарствен продукт е противопоказан по време на кърмене.



#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Пациентите трябва да бъдат предупредени за симптомите на хипокликемия и да внимават при шофиране или работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

По време на лечение с Glucovance филмирани таблетки могат да се появят някои нежелани лекарствени реакции.

Честотата им се определя както следва: много чести:  $\geq 1/10$ ;

чести:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; не много чести:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ;

редки:  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ; много редки:  $< 1/10000$  честота неизвестна (не може да се прецени от наличните данни).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

##### **Лабораторни изследвания:**

Не чести: Средно до умерено повишаване на уреята в серума и концентрациите на креатинина.

Много редки: Хипонатремия.

##### **Нарушения на кръвта и лимфната система:**

Те са обратими при прекратяване на лечението.

Редки: левкопения, тромбоцитопения;

Много редки: агранулоцитоза, хемолитична анемия, аплазия на костния мозък и панцитопения;

##### **Нарушения на нервната система:**

Чести: Нарушения на вкуса.

##### **Зрителни нарушения:**

Преходни нарушения на зрението могат да се появят в началото на лечението поради намаленото ниво на кръвната захар.

##### **Гастроинтестинални нарушения:**

Много чести: Гастроинтестинални симптоми като гадене, повръщане, диария, абдоминална болка и загуба на апетит. Тези нежелани реакции се появяват най-често в началото на терапията и отминават спонтанно в повечето случаи. За предотвратяването им е препоръчително Glucovance да се приема на 2 или 3 дневни дози. Бавното намаляване на дозата може също да подобри гастроинтестиналната толерантност.

##### **Промени на кожата и подкожните тъкани:**

Редки: Кожни реакции като пруритус, уртикария, макулопапуларен обрив.

Много редки: Кожни или висцерални алергични ангиити,

полиморфна еритема, ексфолиативен дерматит,

фотосенсибилизация, уртикария, водеща до шок.

Може да се появи кръстосана реактивност към





сулфонамиди и техните производни.

**Нарушения на метаболизма и храненето:**

Хипогликемия (виж т.4.4.);

Не чести: Чернодробна и кожна порфирия;

Много редки: Лактатна ацидоза (виж т.4.4);

Намалена абсорбция на витамин В<sub>12</sub> и понижаване на серумните нива при продължителна употреба на metformin.

Препоръчва се подобна етиология да се вземе предвид в случай, че пациентът има мегалобластна анемия.

Дисулфирам-подобна реакция при консумация на алкохол

**Нарушения на чернодробната и жлъчна функция:**

Много редки: Аномалии в чернодробните изследвания или хепатит, налагащи преустановяване на лечението.

#### 4.9 Предозиране

Предозирането може да ускори хипогликемията поради наличието на сулфанилурейя (виж т.4.4.).

Голямо предозиране или съществуването на съпътстващи рискови фактори може да доведат до лактатна ацидоза, поради наличието на metformin (виж т. 4.4). Лактатната ацидоза е критично състояние и трябва да се лекува в болница. Най-ефективното лечение е отстраняването на лактата и метформина чрез хемодиализа.

Плазменият клирънс на glibenclamide може да бъде удължен при пациенти с чернодробно заболяване. Тъй като glibenclamide е в голяма степен свързан с протеините, не се елиминира чрез диализа.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Комбинация от бигванид и сулфонамид(и)

АТС код: A10BD02

Metformin е бигванид с антихипергликемични ефекти, намалявайки и базалната и постпрандиалната кръвна захар. Не стимулира инсулиновата секреция, затова не предизвиква хипогликемия.

Metformin може да действа чрез три механизма:

- (1) намаляване на чернодробната глюкозна продукция чрез инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата;
- (2) в мускулите, чрез повишаване на инсулиновата чувствителност, подобрявайки периферния глюкозен прием и усвояване и
- (3) чрез забавяне на глюкозната абсорбция в червата.

Metformin стимулира интрацелуларната синтеза на гликоген, като въздейства върху гликоген синтаза. Metformin повишава транспортния капацитет на всички видове мембранни глюкозни преносители (GLUT).

Metformin има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм при хора независимо от неговото действие върху гликемията. Това е показано при терапевтични дози при контролирани, средносрочни или дългосрочни клинични опити: metformin намалява



нивата на общия холестерол, LDL-холестерола и триглицеридите. В проведените досега клинични опити на комбинирана терапия с metformin и glibenclamide, тези благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм не са показани.

Glibenclamide е втора генерация сулфанилуреен продукт със среден полу-живот: той причинява рязко намаляване на кръвната захар като стимулира освобождаването на инсулин от панкреаса. Този ефект зависи от наличието на функциониращи бета-клетки в Лангерхансовите острови.

Стимулирането на инсулиновата секреция от glibenclamide след хранене е от основно значение.

Назначаването на glibenclamide на диабетици води до повишаване на постпрандиалния инсулин-стимулиращ отговор. Повишените постпрандиални реакции при инсулина и С-пептидната секреция продължават след най-малко 6 месечно лечение.

Metformin и glibenclamide имат различни механизми и място на действие, но техният ефект се допълва. Glibenclamide стимулира панкреаса да отделя инсулин, докато metformin намалява клетъчната резистентност към инсулина като въздейства на периферната (скелетна мускулатура) и чернодробната чувствителност към инсулин.

Резултатите от контролирани, двойно-слепи клинични проучвания срещу референтни продукти при лечението на диабет тип 2, неадекватно контролирани от монотерапия с metformin или glibenclamide, комбинирано с диета и упражнения, демонстрират, че комбинацията има адитивен ефект върху глюкозната регулация.

Пациенти в педиатрична възраст:

В 26-седмично, активно контролирано, двойно сляпо клинично проучване, проведено с 167 деца на възраст от 9 до 16 години с диабет тип II, при който диета и физически упражнения не гарантират адекватен контрол, със или без перорално антидиабетично лечение, е установено, че фиксирана комбинация на metformin hydrochloride 250 mg и glibenclamide 1,25 mg не е по-ефективна от самостоятелно приложение на metformin или glibenclamide за намаляване базовите нива на HbA1c.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Свързани с комбинацията

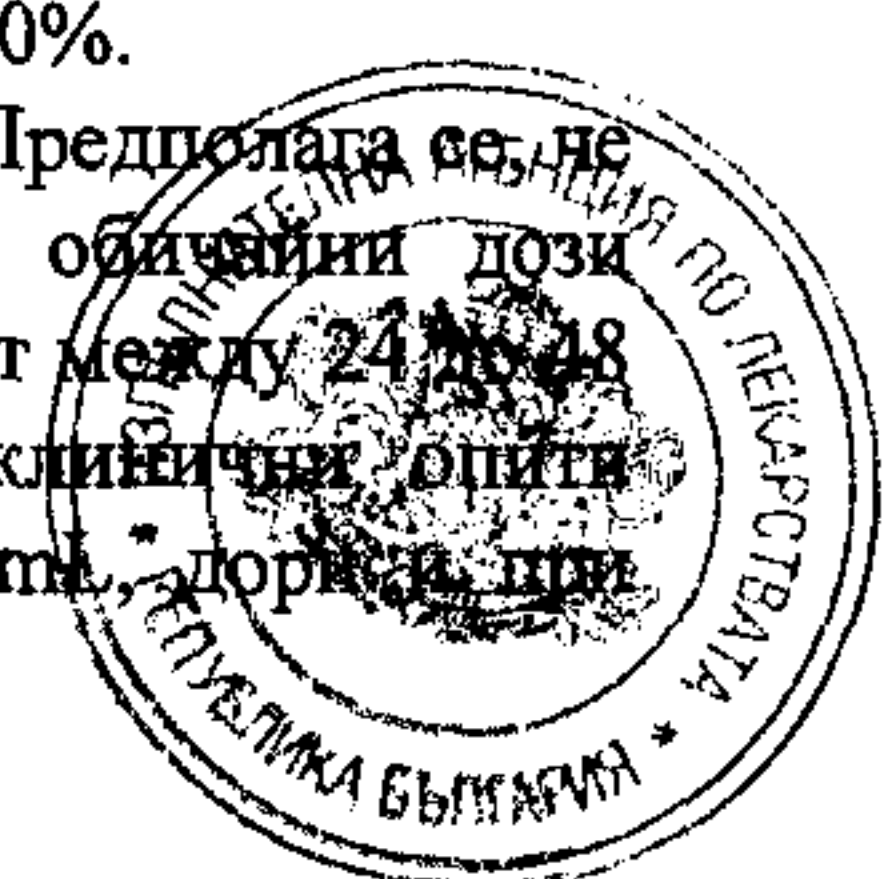
Бионаличността на metformin и glibenclamide в комбинацията е подобна на тази, когато една таблетка metformin и една таблетка glibenclamide се приемат едновременно. Бионаличността на metformin в комбинацията не се влияе от приема на храна. Бионаличността на glibenclamide в комбинацията не зависи от приема на храна, но скоростта на абсорбция се повишава от храненето.

### Свързани с metformin

#### Абсорбция:

След перорална доза metformin,  $T_{max}$  се достига след 2,5 часа. Абсолютната бионаличност на 500 mg или 850 mg metformin таблетка е приблизително 50 – 60% при здрави хора. След перорална доза, неабсорбираната фракция, открита във фекалиите е 20 – 30%.

След перорален прием, абсорбцията на metformin е наситена и непълна. Предполага се, че фармакокинетиката на абсорбцията на metformin е не-линейна. При обичайни дози metformin и дозови схеми, стабилните плазмени концентрации се достигат между 24 до 48 час и са, по принцип, по-ниски от 1mcg/mL. При контролирани клинични опити максималните плазмени нива на metformin ( $C_{max}$ ), не достигат 4 mcg/mL, дори за най-максимални дози.



*Разпределение:*

Свързването с плазмените протеини е незначимо. Metformin се разпределя в еритроцитите. Пикът в кръвта е по-нисък от плазмения пик и се появява приблизително по същото време. Червените кръвни клетки най-вероятно представляват вторичен етап на разпределение. Главният обем на разпределение Vd е в рамките от 63 до 276 L.

*Метаболизъм:*

Metformin се екскретира непроменен в урината. Не са идентифицирани метаболити при хората.

*Елиминиране:*

Бъбречният клирънс на metformin е > 400 mL/min, показвайки че metformin се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубуларна секреция. След перорална доза, явното терминално време на полу-живот е приблизително 6.5 часа.

Когато бъбречната функция е нарушена, бъбречния клирънс е намален в пропорция с тази на креатинина и затова времето на полу-живот е удължено, което води до повишени нива на metformin в плазмата.

**Свързани с Glibenclamide**

*Абсорбция:*

Glibenclamide се абсорбира много бързо (>95%) след перорално приложение. Пикът на плазмената концентрация се достига след 4 часа.

*Разпределение:*

Glibenclamide се свързва в голяма степен с плазмения албумин (99%), което може да доведе до редица лекарствени взаимодействия.

*Метаболизъм:*

Glibenclamide се метаболизира напълно в черния дроб до 2 метаболита. Хепатоцелуларно нарушение намалява метаболизма на glibenclamide и благодарение на това забавя неговата екскреция.

*Екскреция:*

Glibenclamide се екскретира под формата на метаболити по жлъчен път (60%) и с урината (40%), елиминирането е напълно в рамките на 45 до 72 часа.

Неговото терминално време на полу-живот е 4 до 11 часа.

Жлъчната екскреция на метаболитите се повишава в случаи на бъбречна недостатъчност, според тежестта на бъбречното нарушение, до клирънс на креатинина от 30 mL/min. Затова, елиминирането на glibenclamide е неефективно поради бъбречна недостатъчност, докато креатининовия клирънс остава над 30 mL/min.

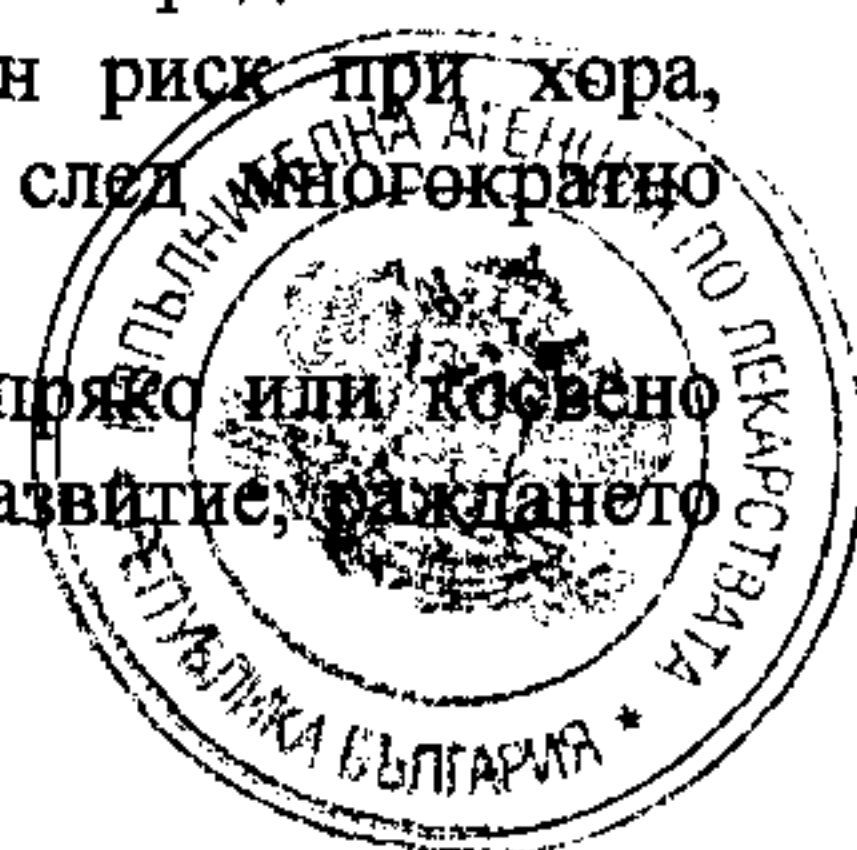
**Пациенти в педиатрична възраст**

Не са наблюдавани различия във фармакокинетиката на glibenclamide и metformin между деца и здрави възрастни, равностойни по тегло и пол.

**5.3 Предклинични данни за безопасност**

Не са провеждани предклинични изследвания с комбинирания продукт. Предклиничната оценка на съставките metformin и glibenclamide не отчита особен риск при хора, базирайки се на конвенционалните проучвания върху токсичност след многократно дозиране, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

Изследвания с metformin и glibenclamide при животни не показват пряко или косвено вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането и постнаталното развитие (виж т. 4.6).



## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1 Списък на помощните вещества и техните количества**

Сърцевина на таблетката:

Микрокристална целулоза/Microcrystalline cellulose)	54.0 mg
Повидон К30 /Povidone K30	20.0 mg
Натриева кроскармелоза /Croscarmellose sodium	14.0 mg
Магнезиев стеарат /Magnesium stearate	7.0 mg

Филмово покритие:

Опадрай 31-F-22700 (жълт) /Opadry 31-F-22700(yellow) 12.0 mg

Лактоза монохидрат /Lactose monohydrate	36.0% w/w
Хипромелоза /Hypromellose 15 cP	28.0% w/w
Титанов диоксид /Titanium dioxide	20.42% w/w
Макрогол /Macrogol	10.00% w/w
Хинолин жълт лак (E104)/Quinoline Yellow Lake (E104)	3.00%
Жълт железен оксид (E172)/Iron Oxide Yellow (E172)	2.50%
Червен железен оксид (E172)/Iron oxide Red (E172)	0.08%
Пречистена вода/Purified water	q.s.

### **6.2 Физико-химични несъвместимости**

Не са установени

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

### **6.5 Данни за опаковката**

Al/PVC блистери

Опаковка по 30 бр. табл.

Опаковка по 60 бр. табл.

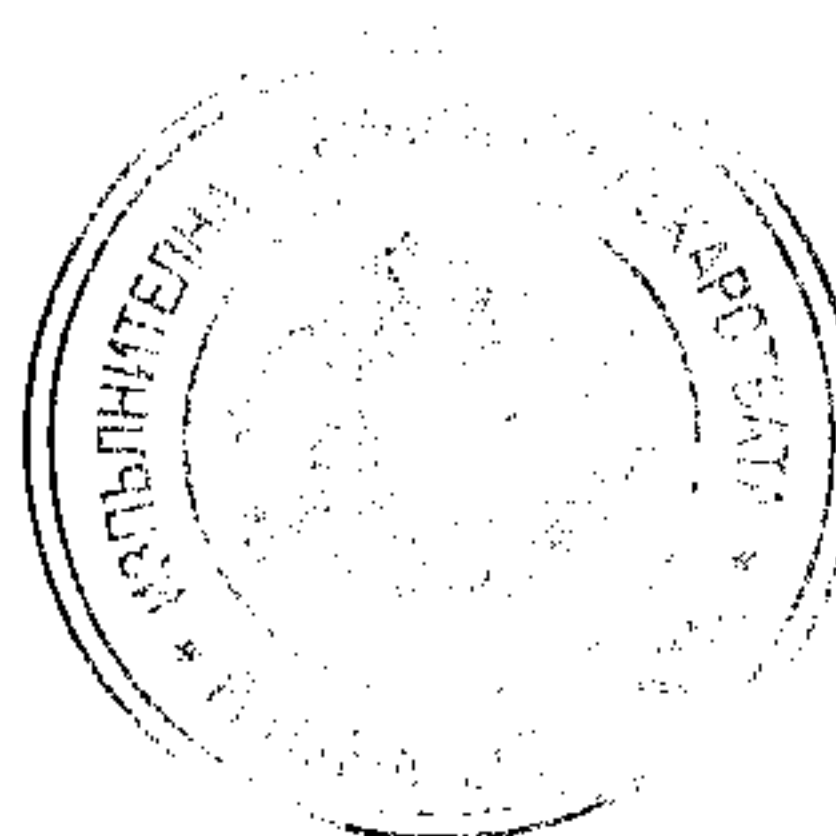
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Препоръки при употреба**

Няма специални изисквания

## **7. Производител**

MERCK SANTE  
37, rue Saint Romain  
69379 LYON CEDEX 08  
ФРАНЦИЯ



**8. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

MERCK SANTE  
37, rue Saint Romain  
69379 LYON CEDEX 08  
ФРАНЦИЯ

**9. Регистрационен номер**  
20030418/11.06.2003

**10. Дата на последна редакция**

10.07.2007 г.

