

Кратка характеристика на продукта

1. Име на медицинския продукт

Glucovance

2. Качествен и количествен състав

Metformin390.00 mg
Под форма на metformin hydrochloride.....500.00 mg
Glibenclamide.....5.00 mg

За една филм-таблетка

3. Лекарствена форма

Филм-таблетки

4. Клинични данни

4.1 Показания

Лечение на 2 тип диабет при възрастни,

- като втора линия на лечение, когато диета, физически упражнения и предишно лечение с metformin или сулфанилурейни лекарствени продукти не са достатъчни за възтановяване на гликемичния контрол
- като заместване на предходно комбинирано лечение с metformin или сулфанилурейни лекарствени продукти при пациенти, чиято гликемия е стабилна и добре контролирана

4.2 Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение.

За употреба само при възрастни.

По принцип:

Както при всички хипогликемични лекарствени продукти, дозата трябва да се индивидуализира според метаболитния отговор на всеки пациент (гликемия, HbA1c).

Препоръчително е да се започне терапия с ниска доза и постепенно да се увеличава дозата като функция от лабораторните резултати.

GLUCOVANCE може да се прилага вместо предишен предписан орален антидиабетен лекарствен продукт. Това преминаване може, по принцип, да се направи без никакъв преходен период, започвайки, за предпочитане, с ниска доза и последващото и адаптиране като функция от метаболитния отговор на всеки пациент.

Въпреки това, ако пациентът е приемал преди сулфанилуреен продукт с дълъг полу-живот, може да е необходим период от няколко дни на изчистване от терапията, за да се минимизира риска от хипогликемия, поради адитивния ефект на двата лекарствени продукта.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към

разрешение за употреба № 11-75 62 / 11.06.05

639/27.05.03

[Signature]

Начално лечение

В случай на неуспешна монотерапия с metformin или сулфанилуреен лекарствен продукт:

- Обичайната начална доза е 1 таблетка GLUCOVANCE 500 mg/5 mg дневно

Като заместване на комбинирана терапия с metformin или сулфанилуреен лекарствен продукт:

- Началната доза е 1 до 2 таблетки GLUCOVANCE 500 mg/5 mg дневно, в зависимост от предишните дози на metformin и сулфанилурейния лекарствен продукт

Уточняване на дозата

- Дозата трябва да се уточнява всяка 1 до 2 седмици, чрез увеличаване от 1 таблетка, в зависимост от резултатите от кръвната захар.

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

Максимална препоръчителна доза:

- Максималната препоръчителна доза е 4 таблетки GLUCOVANCE 500 mg/5 mg дневно

Честота на дозите

Таблетките трябва да се приемат в началото на храненията.

Дозовият режим зависи от дневната доза на даден пациент, като:

- Един път дневно, сутрин на закуска, при доза от 1 таблетка/ден
- Два пъти дневно, сутрин и вечер, при доза от 2 или 4 таблетки/ден
- 3 пъти дневно, сутрин, обед и вечер, при доза от 3 таблетки/ден

Честотата на дозите трябва да се уточнява според хранителните навици на всеки пациент. Въпреки това, след всяка доза трябва да следва прием на храна с достатъчно високо въглехидратно съдържание, за да предотврати появата на хипокликемични епизоди.

По-възрастни пациенти:

При пациенти в напреднала възраст дозата на GLUCOVANCE трябва да се уточнява в зависимост от параметрите на бъбречната функция (започване с 1 таблетка GLUCOVANCE 500 mg/2.5 mg); необходим е редовен контрол на бъбречната функция (виж т.4.4)

Деца: Тъй като не са налични данни, GLUCOVANCE не трябва да се прилага при деца.

4.3 Противопоказания

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

- свръхчувствителност към metformin hydrochloride, glibenclamid 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 (напр. нива на серумния креатинин >135 $\mu\text{mol/l}$ при мъже и >110 $\mu\text{mol/l}$ при жени)

- Остри състояния с потенциал да променят бъбречната функция, като: дехидратация, тежка инфекция, шок, вътресъдово приложение на йодинирани контрастни средства (виж т.4.4 Специални предупреждения и специални мерки при употреба)
- Остри или хронични заболявания, които могат да причинят тъканна хипоксия, като сърдечна или респираторна недостатъчност, наскоро прекаран миокарден инфаркт, шок;
- Чернодробна недостатъчност, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм;
- Порфирия
- Кърмене
- В комбинация с миконазол (виж т.4.5 взаимодействия с други лекарствени продукти и други взаимодействия).

4.4 Специални предупреждения и специални 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 акумулацията на metformin. Съобщаваните случаи на лактатна ацидоза при пациенти, лекувани с metformin, се срещат при диабетици с изразена бъбречна недостатъчност. Инцидентите на лактатна ацидоза могат и трябва да се намаляват чрез оценяване, също така и на други, свързани рискови фактори, като слабо-контролиран диабет, кетоза, продължителни пости, алкохолизъм, чернодробна недостатъчност и всякакво състояние, свързано с хипоксия.

Диагноза:

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

Хипогликемия

Тъй като съдържа сулфанилурей, GLUCOVANCE излага пациента на риск от поява на хипогликемични епизоди. Това лечение трябва да се предписва само, ако пациентът съблюдава регулярна схема на хранене (вкл. закуска). Важно е въглехидратния прием да е редовен, тъй като рискът от хипогликемия се повишава от късно хранене, недостатъчни или небалансирни въглехидратни приеми. 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 в комбинация с хипогликемични средства.

Лечение на хипогликемия:

Умерените хипогликемични симптоми без загуба на съзнание или неврологични изяви трябва да се коригират чрез незабавен прием на захар. Адаптиране на дозата и/или промени на режима на хранене

трябва да се осигурят. Тежки хипогликемични реакции с кома, припадъци или други неврологични признаци са също възможни и налагат медицинска спешност, изискваща незабавно лечение с интравенозна глюкоза, веднага след като причината е диагностицирана или се предполага, предходно до незабавно 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.

Фактори, водещи до хипогликемия:

- отказ или (по особено при пациенти в напреднала възраст) неспособност на пациента да сътрудничи
- недोхранване, нередовно хранене, пропускане на хранене, постене или промени в диетата
- недостатъчен баланс между физическо натоварване и въглехидратен прием
- бъбречна недостатъчност
- тежка чернодробна недостатъчност
- предозиране на GLUCOVANCE
- доказани ендокринни нарушения: тиреоидна недостатъчност, хипофизарна и надбъбречна недостатъчност
- съпътстващ прием на редица други лекарствени продукти (виж Взаимодействия)

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 съответно лечение трябва да се започне.

Информация за пациента:

Рисковете от хипогликемия, нейните симптоми и лечение, както и предразполагащите фактори, трябва да се обяснят на пациента и на неговото или нейното семейство. Подобно, рискът от лактатна ацидоза трябва да се обмисли в случай на не-специфични признаци, като мускулни крампи, придружени с храносмилателни нарушения, абдоминална болка и тежка астения.

Пациентът трябва да бъде информиран в подробности за важността на спазване на диетата, следвайки програма за редовни физически упражнения и проверявайки редовно 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.

Бъбречна функция

Тъй като metformin се екскретира чрез бъбреците, нивата на серумния креатинин трябва да се определят преди започване на лечението и редовно след това:

- най-малко 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 и при по-възрастни пациенти

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

Приложение на йодинирани контрастни средства

Тъй като интравенозното приложение на йодинирани контрастни средства в радиологичните проучвания може да доведе до бъбречна недостатъчност, този лекарствен продукт трябва да се спре преди или по време на теста и да не се възобновява 48 часа след това, и само след като бъбречната функция е отново изследвана и установена за нормална (виж т.4.5).

Хирургични процедури

Тъй като GLUCOVANCE съдържа metformin hydrochloride, лечението трябва да бъде спряно 48 часа преди избраната операция с обща анестезия и обикновено не трябва да се възобновява по-рано от 48 часа след това.

Други предупреждения

- Всички пациенти трябва да продължават тяхната диета, с редовно разпределение на въглехидратния прием по време на деня. Пациентите с наднормено тегло трябва да продължават тяхната енергийно-намалена диета.
- Обичайните лабораторни тестове за мониториране на диабета трябва да се извършват редовно
- Тъй като този лекарствен продукт съдържа лактоза, е противопоказан при вродена галактоземия, синдром на глюкозна и галактозна малабсорбция или в случай на лактазна недостатъчност.

4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействия

Противопоказни комбинации

Свързани с glibenclamide

+micronazole (системен път, оромукозален гел)

Повишаване на хипогликемичния ефект с възможна поява на хипогликемични прояви или дори кома.

Непрепоръчителни комбинации

Свързани със сулфанилурейните продукти

+алкохол

Ефект на злоупотреба, особено за chlorpropamide, glibenclamide, ... glipizide, tolbutamide. Повишаване на хипогликемичната реакция (подтискане на компенсаторните реакции), които могат да доведат до поява на хипогликемична кома.

Избягване на приема на алкохол и алкохол-съдържащи лекарствени продукти.

+Phenylbutazone (ситемен път)

Повишаване на хипогликемичния ефект на сулфанилуреейните средства (изместване на сулфанилуреейните продукти от протеин-свързващи места и/или намаляване на тяхното елиминиране). За предпочитане е употреба на други анти-инфламаторни средства, инхибиращи някои взаимодействия или да се предупреди пациента и да се увеличи самоконтрола; ако е необходимо, се адаптира дозата по време на лечение с анти-инфламаторните средства и след спирането им.

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:

- постене или недोхранване
- хепатоцелуларна недостатъчност

Избягване пиенето 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 антидиабетните лекарствени продукти по време на лечението с невролептици (и по-специално фенотиазинови невролептици) и след тяхното спиране.

+кортикостероиди (глюкокортикостероиди) и tetracosactide (ситемен и локален път).

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.

+β₂-агонисти

Повишаване на кръвната захар поради β₂-агониста. Предпазна мярка при употреба: предупреждаване на пациента, увеличение на самоконтрола на кръвната захар и възможно преминаване на терапия с инсулин.

Свързани с metformin

+диуретици

Лактатна ацидоза, дължаща се на metformin, може да се отключи поради всякаква функционална бъбречна недостатъчност, свързана с диуретици и по-специално бримкови диуретици.

+йодинирани контрастни средства

Интравенозното приложение на йодинирани контрастни средства може да доведе до бъбречна недостатъчност. Това може да индуцира акумулацията на metformin и може да доведе до лактатна ацидоза. Metformin трябва да се спре преди или по време на теста и да не се възобновява 48 часа след това, и само след като се установи, че бъбречната функция е нормална.

Свързани с glibenclamide

+ бета-блокери

Всички бета-блокери маскират някои от симптомите на хипогликемията: сърцебиене и тахикардия; Повечето некардиоселективни бета-блокери повишават случаите и тежестта на хипогликемията. Предупреждаване на пациента и увеличение на самоконтрола на кръвната захар, особено в началото на лечението.

+ Fluconazole

Удължава се полу-животът на сулфанилурейните средства с възможна поява на хипогликемични изяви. Предупреждение на пациента и увеличение на самоконтрола на кръвната захар, възможно адаптиране на дозата на антидиабетните лекарствени продукти по време на лечението с fluconazole и след неговото спиране.

+ACE инхибитори (captopril, enalapril)

Употребата на ACE инхибитори може да доведе до повишение на хипогликемичния ефект при диабетици, лекувани със сулфанилурейни средства, чрез подобряване на глюкозния толеранс, което може да доведе до намаляване на инсулиновите нужди. Появата на хипогликемични случаи е необичайна. Повишаване на самоконтрола на кръвната захар.

Други взаимодействия: комбинации, които трябва да се имат предвид:

Свързани с glibenclamide

-Desmopressin: намаляване на антидиуретичната активност.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Риск, свързан с диабета

Когато е неконтролиран, диабета (гестационен или постоянен) води до поява и увеличение на вродени увреждания и перинатална смъртност. Диабетът трябва да се контролира, докогато е възможно, по време на периода на концепция, за да се намали риска от вродени увреждания.

Риск, свързан с metformin

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 при животни от два вида.

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

Риск, свързан с glibenclamide

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 при животни от два 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.

Мерки:

Адекватният контрол на кръвната захар позволява бременността да протече нормално при тази категория пациенти.

Задължително е да се използва инсулин за постигане на адекватен контрол на кръвната захар, независимо дали диабета е тип 1, тип 2, гестационен диабет или постоянен. При гестационен диабет е препоръчително пациентката да премине от орална антидиабетна терапия на инсулин, веднага когато тя планира бременност или ако се прилага този медицински продукт по време на бременност.

Препоръчително е мониториране на неонаталната кръвна захар.

Кърмене:

При липса на данни за преминаването на metformin и glibenclamide в кърмата и от гледна точка на риска за неонатална хипогликемия, този медицински продукт е противопоказан при кърмене.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да са бдителни за симптомите на хипогликемия и трябва да са посъветвани да бъдат внимателни, когато шофират или употребяват машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Свързани с metformin

- Гастроинтестинални симптоми като повдигане, повръщане, диария, абдоминална болка и загуба на апетит (>10%) са много чести: те се появяват най-често по време на започване на терапията и отминават спонтанно при повечето случаи. За да се предотвратят тези симптоми, е препоръчително този лекарствен продукт да се приема на 2 или 3 дневни дози. Бавното намаляване на дозата може също да подобри гастроинтестиналната толерантност.
- Метален вкус (3%) е чест

- Съобщавано е за умерена еритема при някои свръхчувствителни пациенти. Инцидентът от такива ефекти се счита за много рядък (<0.01%)
- Намаляване на абсорбцията на витамин В12 с намаляване на серумните нива се наблюдава при пациенти, лекувани продължително време с metformin и се появява, по принцип, без клинично значение (<0.01%).
- Лактатна ацидоза (0.03 случая/1000 пациента за година) е много рядка (виж т.4.4. Специални предупреждения и специални мерки при употреба)

Свързани с glibenclamide

- Хипогликемия (виж т.4.4. Специални предупреждения и специални мерки при употреба)
- Реакции на кожата и мукозните мембрани: пруритус, уртикария, макулопапуларен обрив. Съобщено е за няколко случая на фотосенситизация. В много редки случаи, кожни или висцерални алегррични ангиити.
- Гастроинтестинални нарушения: гадене, диария, епигастрален дискомфорт
- Влияние на черния дроб: отбелязано е повишение на чернодробните ензими с възможна поява на цитолитичен или холестатичен хепатит, изискващ спиране на лечението.
- Хематологични нарушения, обратими при спиране на лечението: левкопения, тромбоцитопения, по-рядко: агрунолоцитоза, хемолитична анемия, аплазия на костния мозък и панцитопения.
- Чернодробна и кожна порфирия
- Изолирани случаи на хипонатриемия
- Други лабораторни нарушения: редки средни до умерени покачвания на уреята в серума и концентрациите на креатинина.

4.9 Предозиране

Високо предозиране или съществуването на съпътстващи рискови фактори може да доведат на лактатна ацидоза, поради наличието на metformin (виж т. 4.4 Специални предупреждения и специални мерки при употреба). Лактатната ацидоза е с медицинска спешност и трябва да се лекува в болница. Най-ефективното лечение е отстраняването на лактата и metformin чрез хемодиализа.

Предозирането може също така да ускори хипогликемията, поради наличието на сулфанилурейя (виж т. 4.4 Специални предупреждения и специални мерки при употреба).

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 свойства

5.1 Фармакодинамични свойства

КОМБИНАЦИЯ БИГВАНИД И СУЛФАНИЛУРЕЯ
ОРАЛНИ АНТИДИАБЕТНИ ПРОДУКТИ

(A10BD02: Гастроинтестинален тракт и метаболизъм)

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

Metformin стимулира интрацелуларната синтеза на гликоген, като въздейства върху гликоген синтеза. 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.

Glibenclamid е втора генерация сулфанилуреен продукт с кратък полу-живот: той причинява рязко намаляване на кръвната захар чрез стимулиране на освобождаването на инсулин от панкреаса, този ефект е зависим от наличието на функциониращи бета-клетки в островите на Лангерханс.

Стимулирането на инсулиновата секреция чрез glibenclamid в отговор на храната е неговото основно значение.

Назначаването на glibenclamid на диабетици индуцира повишение на постпрандиалния инсулин-стимулиращ отговор. Повишените постпрандиални реакции при инсулина и С-пептидната секреция персистират след, най-малко 6 месеца от лечението.

Metformin и glibenclamid имат различни механизми и места на действия, но тяхния ефект се допълва. Glibenclamid 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 II, неадекватно контролирани от монотерапия с metformin или glibenclamid, комбинирано с диета и упражнения, демонстрират, че комбинацията има синергичен ефект върху глюкозната регулация.

5.2 Фармакокинетични свойства

Свързани с комбинацията

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

Свързани с metformin

Абсорбция:

След перорална доза metformin, T_{max} се достига на 2,5 час. 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-линеарна. При обичайни дози metformin и дозови схеми, стабилните плазмени концентрации се достигат от 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 и при максимални дози. Храната намалява степента и слабо забавя абсорбцията на metformin. След прием на доза от 850 mg се наблюдава 40% по-нисък пик на плазмената концентрация, 25% намаляване на AUC (площта под кривата) и 35 минутно удължаване на времето до пика на плазмената концентрация. Клиничната значимост на тези намаления е неизвестна.

Разпределение:

Свързването с плазмените протеини е незначимо. Metformin се разделя 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 V_d е в рамките от 63 до 276 L.

Метаболизъм:

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

Елиминирание:

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

Когато бъбречната функция е нарушена, бъбречният клирънс е намален в пропорция на тази до креатинина и затова времето на полу-елиминирание 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 протеин (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 урина (40%), елиминирането е напълно в рамките на 45 до 72 часа.

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за безопасност не показват особен риск за употребата на metformin при хора, базирайки се на конвенционалните проучвания върху безопасна фармакология, токсичност на повторна доза, геонтоксичност, канцерогенен потенциал, токсичност върху репродуктивността.

Тератогенните опити при гризачи (плъх, мишка) и заек не дават доказателства за тератогенна активност на glibenclamide.

6. Фармацевтични особености

6.1 Помощни вещества

Croscarmellose sodium	14.0 mg
Povidone K30	20.0 mg
Microcrystalline cellulose	54.0 mg
Magnesium stearate	7.0 mg
Филм-покритие:	
Opadry OY – L – 24808	12.0 mg
Lactose monohydrate	36.0% w/w
Hypromellose 15 cP	28.0% w/w
Titanium dioxide	20.42% w/w
Macrogol	10.00% w/w
Quinoline Yellow Lake	3.00%
Iron Oxide Yellow	2.50%
Iron oxide Red	0.08%
Purified water	q.s.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални мерки за съхранение

Да се съхранява до 30°C.

Да се съхранява в оригиналната непосредствена опаковка.

6.5 Произход и състав на опаковката

Al/PVC блистери

Опаковка по 30 бр. табл.
Опаковка по 60 бр. табл.

6.6 Инструкции за работа и употреба

Няма специални изисквания

7. Производител

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

8. Притежател на разрешението за употреба

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

9. Регистрационен номер

358 028-0: 30 таблетки
358 031-1: 60 таблетки

10. Дата на последна редакция:

18.10.2001 г.