

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

GLUCOVANCE 500mg/2,5mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg metforminehydrochloride, overeenkomend met 390 mg metformine, en 2,5 mg glibenclamide.

Hulpstof met bekend effect: lactose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Oranje, capsulevormige, dubbel bolle filmomhulde tabletten met aan één zijde "2.5" gegraveerd.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van type 2 diabetes bij volwassenen, als vervanging van eerdere combinatietherapie met metformine en glibenclamide, bij patiënten met een stabiele en goed gecontroleerde bloedglucosespiegel.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Oraal gebruik.

Alleen voor volwassenen.

Algemeen:

De dosis dient, net zoals bij alle hypoglykemische geneesmiddelen, te worden aangepast aan de metabole reactie van de individuele patiënt (glykemie, HbA1c).

Volwassenen met een normale nierfunctie (GFR \geq 90 ml/min).

Start van de behandeling:

Het wordt aangeraden om de behandeling te beginnen met een dosis van het combinatieproduct die gelijk is aan eerdere individuele doses van metformine en glibenclamide; de dosis kan geleidelijk verhoogd worden afhankelijk van de resultaten van de bloedglucose parameters.

Aanpassing van de dosis:

Afhankelijk van de bloedglucosespiegel dient de dosis na 2 of meer weken te worden aangepast, door de dosis met 1 tablet te verhogen.

Een geleidelijke verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie verbeteren en kan het ontstaan van hypoglykemie voorkomen.

Maximaal aanbevolen dagelijkse dosering:

De maximaal aanbevolen dosis is 6 tabletten Glucovance 500mg/2,5mg per dag.

Combinatie met insulinebehandeling:

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van dit product in combinatie met de behandeling met insuline.

Nierinsufficiëntie:

Voor aanvang van de behandeling met metformine-bevattende middelen dient een GFR te worden bepaald, en ten minste jaarlijks daarna. Bij patiënten met een verhoogd risico op verdere progressie van nierfunctiestoornissen en bij ouderen dient de nierfunctie vaker te worden bepaald, bijv. iedere 3-6 maanden.

De maximale dagdosis voor metformine dient bij voorkeur te worden verdeeld over 2-3 dagdoses. Factoren die het risico op lactaatacidose kunnen verhogen (zie rubriek 4.4) dienen te worden beoordeeld voordat aanvang met metformine overwogen wordt bij patiënten met GFR <60 ml/min.

Als er geen geschikte sterkte van Glucovance beschikbaar is, dienen de individuele bestanddelen gebruikt te worden in plaats van de vaste dosiscombinatie.

GFR ml/min	Metformine	Glibenclamide
60-89	Maximale dagdosis is 3000 mg. Dosisreductie kan worden overwogen in relatie tot afnemende nierfunctie.	Dosisreductie is niet vereist.
45-59	Maximale dagdosis is 2000 mg. De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.	Maximale dagdosis is 10,5 mg.
30-44	Maximale dagdosis is 1000 mg. De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.	Maximale dagdosis is 10,5 mg. Aanvang van de behandeling is niet aanbevolen vanwege het risico op hypoglykemie.
<30	Metformine / glibenclamide zijn gecontraïndiceerd.	

Ouderen:

De dosering van Glucovance moet aangepast worden aan de nierfunctie (start met 1 tablet Glucovance 500mg/2,5mg). Een regelmatige controle van de nierfunctie is noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Patiënten van 65 jaar en ouder: de start- en onderhoudsdosering van glibenclamide dient voorzichtig aangepast te worden om het risico op hypoglykemie te verminderen. De behandeling dient met de laagst beschikbare dosis gestart te worden en indien nodig geleidelijk verhoogd te worden (zie rubriek 4.4).

Pediatische patiënten:

Het gebruik van Glucovance bij kinderen wordt niet aangeraden (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Het doseringsschema hangt af van de individuele dosis:

- Eenmaal per dag 's morgens bij het ontbijt, bij een dosering van 1 tablet per dag.
- Tweemaal per dag 's morgens en 's avonds, bij een dosering van 2 of 4 tabletten per dag.
- Driemaal per dag 's morgens, 's middags en 's avonds, bij een dosering van 3, 5 of 6 tabletten per dag.

De tabletten moeten tijdens de maaltijd ingenomen worden. Het doseringsschema moet worden aangepast op basis van individuele eetgewoontes. Om hypoglykemie te voorkomen moet elke inname echter gevolgd worden door een maaltijd die voldoende koolhydraten bevat.

Wanneer Glucovance tezamen met een galzuurbindend middel wordt gebruikt, wordt aangeraden om Glucovance tenminste 4 uur voor het galzuurbindend middel in te nemen, om het risico op een verminderde absorptie te doen afnemen (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere sulfonylureumderivaten en sulfonamiden.
- Type 1 diabetes (insulineafhankelijke diabetes), precoma diabeticum.
- Alle vormen van acute metabole acidose (zoals lactaatacidose, diabetische ketoacidose).
- Ernstig nierfalen (GFR < 30 ml/min).
- Acute aandoeningen waarbij een mogelijke verandering van de nierfunctie ontstaat, zoals: dehydratie, ernstige infectie, shock.
- Aandoeningen die weefselhypoxie kunnen veroorzaken (met name acute aandoeningen, of verergering van chronische aandoeningen), zoals gedecompenseerd hartfalen, pulmonale insufficiëntie, recent hartinfarct, shock.
- Leverinsufficiëntie, acute alcoholvergiftiging, alcoholisme.
- Porfyrie.
- Borstvoeding.
- Bij gelijktijdig gebruik van miconazol (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lactaatacidose

Lactaatacidose, een zeer zeldzame, maar ernstige metabole complicatie, treedt het vaakst op bij acute verslechtering van de nierfunctie of cardiopulmonale ziekte of sepsis. Accumulatie van metformine treedt op bij acute verslechtering van de nierfunctie en verhoogt het risico op lactaatacidose.

In het geval van dehydratie (ernstige diarree of braken, koorts of verminderde vochtinname) dient metformine tijdelijk gestaakt te worden en wordt de patiënt aanbevolen contact op te nemen met een zorgverlener.

Geneesmiddelen die de nierfunctie acuut kunnen verstoren (zoals antihypertensiva, diuretica en NSAIDs) dienen met voorzichtigheid gestart te worden bij patiënten die met metformine behandeld worden. Andere risicofactoren voor lactaatacidose zijn overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie, slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten en aandoeningen die geassocieerd worden met hypoxie, evenals gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die tot lactaatacidose kunnen leiden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Patiënten en/of verzorgers dienen geïnformeerd te worden over het risico op lactaatacidose. Lactaatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, buikpijn, spierkrampen, astenie en hypothermie gevolgd door coma. Bij mogelijke symptomen dient de patiënt te stoppen met het innemen van metformine en direct medische hulp te zoeken. Diagnostische laboratoriumbevindingen zijn een verlaagde bloed pH (<7,35), een verhoogde plasmalactaatspiegel (>5 mmol/l) en een verhoogde 'anion gap' en lactaat/pyruvaatverhouding.

Patiënten met een bekende of vermoede mitochondriale ziekte:

Bij patiënten van wie bekend is dat ze een mitochondriale ziekte hebben zoals het MELAS-syndroom (mitochondriale encefalopathie met lactaatacidose en beroerteachtige episodes) en van moederszijde geërfd diabetes en doofheid (*maternal inherited diabetes and deafness*, MIDD) wordt metformine niet aanbevolen vanwege het risico op exacerbatie van lactaatacidose en neurologische complicaties die kunnen leiden tot verergering van de ziekte.

Bij klachten en verschijnselen die het MELAS-syndroom of MIDD doen vermoeden na inname van metformine, moet de behandeling met metformine onmiddellijk worden gestaakt en moet onmiddellijk een diagnostische evaluatie plaatsvinden.

Hypoglykemie

Aangezien Glucovance een sulfonylureumderivaat bevat, kan de patiënt door het gebruik ervan worden blootgesteld aan het risico van het ontstaan van hypoglykemische episoden. Na de start van de behandeling kan een geleidelijk oplopende dosering het ontstaan van hypoglykemie voorkomen. De behandeling met Glucovance mag alleen worden voorgeschreven als de patiënt op regelmatige tijden eet (inclusief ontbijt). Het is belangrijk dat de inname van koolhydraten op regelmatige tijdstippen gebeurt, omdat het risico van hypoglykemie toeneemt bij uitgestelde maaltijden en bij onvoldoende of ongebalanceerde innamen van koolhydraten. De kans op hypoglykemie is groter in geval van een energiearm dieet, na langdurige en intensieve inspanning, bij gebruik van alcohol of bij het gebruik van een combinatie van hypoglykemische middelen.

Diagnostiek:

De symptomen van hypoglykemie zijn: hoofdpijn, honger, misselijkheid, braken, extreme vermoeidheid, slaapstoornissen, rusteloosheid, agressie, verstoorde concentratie en reacties, depressie, verwardheid, spraakgebrek, gezichtsstoornissen, beven, paralyse en paresthesie, duizeligheid, delirium, convulsies, slaperigheid, bewusteloosheid, oppervlakkig ademen en bradycardie. Als gevolg van door de hypoglykemie veroorzaakte contraregulatie kunnen de volgende symptomen voorkomen: zweten, angst, tachycardie, hypertensie, hartkloppingen, angina en aritmie. Deze laatste symptomen kunnen afwezig zijn als de

hypoglykemie zich langzaam ontwikkelt, in het geval van autonome neuropathie, of wanneer de patiënt bètablokkers, clonidine, reserpine, guanethidine of sympathicomimetica gebruikt.

Behandeling van hypoglykemie:

Symptomen van matige hypoglykemie, zonder dat daarbij sprake is van bewustzijnsverlies of neurologische symptomen, kunnen worden behandeld door het onmiddellijk innemen van suiker. Een aanpassing van de dosering en/of een verandering in het eetpatroon is noodzakelijk. Ernstige hypoglykemische symptomen zoals coma, toevallen en andere neurologische symptomen kunnen eveneens optreden. Deze symptomen vereisen een onmiddellijke behandeling met een intraveneuze toediening van glucose, zodra de oorzaak aangetoond is of vermoed wordt. Vervolgens moet de patiënt direct worden opgenomen in het ziekenhuis.

Een zorgvuldige selectie van de patiënten en doseringen en duidelijke instructies voor de patiënt zijn belangrijk om het risico van hypoglykemische perioden te verkleinen. Als de patiënt herhaaldelijk hypoglykemische perioden doormaakt, die of ernstig zijn of waarbij de patiënt zich niet bewust is van de situatie, moeten andere antidiabetische behandelingsmogelijkheden dan Glucovance worden overwogen.

Factoren die kunnen leiden tot hypoglykemie:

- Gelijktijdig gebruik van alcohol, met name in combinatie met vasten.
- Weigering of (met name in geval van oudere patiënten) onvermogen van de patiënt om mee te werken.
- Ondervoeding, onregelmatige maaltijden, gemiste maaltijden, vasten of een verandering van eetgewoonten.
- Onvoldoende evenwicht tussen lichaamsbeweging en de inname van koolhydraten.
- Nierfalen.
- Ernstig leverfalen.
- Overdosis Glucovance.
- Bepaalde endocriene storingen: onvoldoende werking van de schildklier, pituitaire insufficiëntie en bijnierinsufficiëntie.
- Gelijktijdig gebruik van bepaalde andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Ouderen:

De leeftijd van 65 jaar en ouder is aangemerkt als een risicofactor voor hypoglykemie in patiënten die behandeld worden met sulfonyleurea. Hypoglykemie kan moeilijk te herkennen zijn bij ouderen. De start- en onderhoudsdosering van glibenclamide dient voorzichtig aangepast te worden om het risico op hypoglykemie te verminderen (zie rubriek 4.2).

Nier- en leverinsufficiëntie:

De farmacokinetische en/of farmacodynamische eigenschappen van Glucovance kunnen bij patiënten met leverinsufficiëntie of ernstige nierinsufficiëntie veranderen. Een opgetreden hypoglykemie kan bij deze patiënten langer duren. Een geschikte behandeling moet worden opgestart.

Informatie voor de patiënt:

De patiënt en zijn of haar familie moet uitleg krijgen over het risico van hypoglykemie, de symptomen van hypoglykemie, de behandeling, als ook omstandigheden die tot hypoglykemie kunnen leiden. Op dezelfde wijze moet ook het risico van lactaatacidose in

overweging worden genomen bij specifieke symptomen zoals spierkrampen gepaard gaande met spijsverteringsproblemen, buikpijn en ernstige asthenie, dyspneu toegeschreven aan acidose, hypothermie en coma.

De patiënt moet vooral worden geïnformeerd over de noodzaak zich aan het dieet te houden, regelmatig te bewegen volgens een vastgesteld programma en regelmatig de bloedglucosespiegel te controleren.

Verstoorde bloedglucosespiegel

In geval van een operatie of elke andere oorzaak van diabetisch decompensatie, moet in plaats van Glucovance tijdelijk een behandeling met insuline overwogen worden.

Symptomen van hyperglykemie zijn: polyurie, extreme dorst en een droge huid.

Hartfunctie

Patiënten met hartfalen lopen meer risico op hypoxie en nierinsufficiëntie. Bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen, kan Glucovance worden gebruikt met een regelmatige monitoring van hart- en nierfunctie.

Voor patiënten met acuut en onstabiel hartfalen is Glucovance gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Nierfunctie

De GFR dient te worden bepaald voor aanvang van de behandeling en regelmatig daarna, zie rubriek 4.2. Metformine is gecontra-indiceerd bij patiënten met GFR <30 ml/min en dient tijdelijk gestaakt te worden bij omstandigheden die de nierfunctie veranderen, zie rubriek 4.3.

Toediening van joodhoudende contrastmiddelen

Intravasculaire toediening van joodhoudende contrastmiddelen kan leiden tot contrastgeïnduceerde nefropathie, met accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactaatacidose als gevolg. Metformine dient gestaakt te worden voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek en niet te worden hervat tot ten minste 48 uur daarna, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en stabiel is bevonden, zie rubrieken 4.2 en 4.5.

Het gelijktijdige gebruik van glibenclamide en andere geneesmiddelen

Het wordt niet aangeraden om gelijktijdig alcohol, fenylbutazon of danazol te gebruiken (zie rubriek 4.5).

Chirurgie

Metformine moet tijdens een chirurgische ingreep onder algehele, spinale of epidurale anesthesie worden stopgezet. De behandeling mag niet eerder dan 48 uur na chirurgie of hervatting van orale voeding hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden.

Andere voorzorgsmaatregelen

Patiënten dienen door te gaan met hun dieet met een regelmatige verdeling van inname van koolhydraten gedurende de dag. Patiënten met overgewicht dienen hun caloriearm dieet voort te zetten.

Regelmatige lichamelijke oefening is even noodzakelijk als het gebruik van Glucovance.

De gebruikelijke laboratoriumtests voor controle van de diabetes (glykemie, HbA1c) moeten regelmatig worden uitgevoerd.

Metformine kan de vitamine B12 serumspiegels verlagen. Het risico op lage vitamine B12-spiegels neemt toe met toenemende metforminedosering, behandelingsduur en/of bij patiënten met risicofactoren waarvan bekend is dat ze vitamine B12-deficiëntie veroorzaken. Bij een vermoeden van vitamine B12-deficiëntie (zoals anemie of neuropathie), dienen vitamine B12-serumspiegels te worden gecontroleerd. Periodieke vitamine B12-controle kan nodig zijn bij patiënten met risicofactoren voor vitamine B12-deficiëntie. De behandeling met metformine moet worden voortgezet zolang deze wordt verdragen en niet gecontra-indiceerd is. Een passende behandeling voor vitamine B12-deficiëntie moet worden gegeven in overeenstemming met de huidige klinische richtlijnen.

Het behandelen van patiënten met G6PD-deficiëntie met sulfonylureumderivaten kan leiden tot hemolytische anemie. Vanwege het feit dat glibenclamide tot de chemische klasse van sulfonylureumderivaten behoort, is voorzichtigheid aanbevolen wanneer Glucovance bij patiënten met G6PD-deficiëntie gebruikt wordt en een niet-sulfonylureumderivaat zou als alternatief overwogen dienen te worden.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties die gecontra-indiceerd zijn

Gerelateerd aan glibenclamide

Miconazol (systemische toediening, oromucosale gel):

Toename van het hypoglykemisch effect met mogelijke hypoglykemische uitingen, of zelfs coma (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Gerelateerd aan sulfonylureumderivaten

Alcohol:

Disulfiram effect (alcoholintolerantie), vooral bij chloorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide.

Versterking van de hypoglykemische reactie (remming van de compensatiereacties), wat kan leiden tot het ontstaan van een hypoglykemisch coma (zie rubriek 4.4).

Vermijd het gebruik van alcoholische dranken en alcoholhoudende geneesmiddelen.

Fenylbutazon (systemische toediening):

Versterkt het hypoglykemisch effect van sulfonylureumderivaten (verdringing van sulfonylureumderivaten van eiwitbindingen en/of verminderde uitscheiding). Het is aan te raden een andere ontstekingsremmer met minder interacties te gebruiken, of anders de patiënt in te lichten en meer bloedglucose zelfcontroles te laten uitvoeren. Indien nodig kan de dosis worden aangepast tijdens en na het stoppen van de behandeling met de ontstekingsremmer.

Gerelateerd aan alle antidiabetische geneesmiddelen

Danazol:

Licht de patiënt in en laat meer bloedglucose zelfcontroles uitvoeren, wanneer de combinatie niet kan worden vermeden. Indien nodig kan de dosering van de antidiabetische behandeling tijdens en na het stoppen van de behandeling met danazol aangepast worden.

Gerelateerd aan metformine

Alcohol:

Alcoholintoxicatie is geassocieerd met een verhoogd risico op lactaatacidose, met name in het geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie.

Joodhoudende contrastmiddelen:

Glucovance moet voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek stopgezet worden en mag pas ten minste 48 uur erna hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Combinaties die voorzorgsmaatregelen voor gebruik vereisen

Gerelateerd aan alle antidiabetische geneesmiddelen

Chloorpromazine:

Bij hoge doses (100 mg chloorpromazine per dag), verhoging van bloedglucose (door vermindering van insulineafgifte).

Voorzorg bij gebruik: licht de patiënt in en voer de zelfcontroles van bloedglucose op. Indien nodig kan de dosering van de antidiabetische behandeling tijdens en na het stoppen van de behandeling met het neuroleptische geneesmiddel aangepast worden.

Corticosteroiden (glucocorticosteroiden) en tetracosactiden (systemisch en lokale toediening):

Verhoging van bloedglucose, soms gepaard gaande met ketosis (verlaging van koolhydratentolerantie bij corticosteroiden).

Voorzorg bij gebruik: licht de patiënt in en laat meer bloedglucose zelfcontroles uitvoeren. Indien nodig kan de dosis van het antidiabetische middel tijdens en na het stoppen van de behandeling met corticosteroiden aangepast worden.

β_2 -agonisten:

Verhoging van bloedglucose door de β_2 -agonist.

Voorzorg bij gebruik: licht de patiënt in en laat meer bloedglucose zelfcontroles uitvoeren. Indien nodig kan er overgestapt worden op een behandeling met insuline.

Gerelateerd aan metformine

Sommige geneesmiddelen kunnen de nierfunctie negatief beïnvloeden, wat het risico op lactaatacidose kan verhogen, bijv. NSAIDs, inclusief selectieve cyclo-oxygenase (COX)-II

remmers, ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten en diuretica, met name lisdiuretica. Wanneer dergelijke middelen gestart worden in combinatie met metformine, is zorgvuldige monitoring van de nierfunctie noodzakelijk.

Organic cation transporters (OCT1)

Metformine is een substraat van zowel OCT1- en OCT2-transporters.

Gelijktijdig gebruik van metformine met

- OCT1-remmers (zoals verapamil) kan de werkzaamheid van metformine verminderen.
- OCT1-inductoren (zoals rifampicin) kan gastro-intestinale opname en werkzaamheid verhogen.
- OCT2-remmers (zoals cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethopriem, vandetanib, isavuconazole) kan de renale eliminatie van metformine verminderen en zo leiden tot een verhoging van de metformine plasmaconcentratie.
- Remmers van OCT1 en OCT2 (zoals crizotinib, olaparib) zouden de werkzaamheid en de renale eliminatie van metformine kunnen veranderen.

Daarom is voorzichtigheid geboden, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie, wanneer deze middelen samen met metformine worden toegediend, omdat de metformine plasmaconcentratie zou kunnen toenemen. Indien nodig zou een dosisaanpassing overwogen kunnen worden, aangezien OCT-remmers/inductoren de werkzaamheid van metformine zouden kunnen veranderen.

Gerelateerd aan glibenclamide

Bètablokkers:

Alle bètablokkers maskeren bepaalde symptomen van hypoglykemie: palpitaties en tachycardie. De meeste niet-cardioselectieve bètablokkers verhogen de incidentie en de ernst van de hypoglykemie. Licht de patiënt in en verhoog het aantal bloedglucose zelfcontroles, met name bij het begin van de behandeling.

Angiotensine convertende enzyme remmers (bijvoorbeeld captopril, enalapril):

Het gebruik van ACE-remmers kan een verlaging van de bloedglucosespiegel veroorzaken. Mits noodzakelijk dient de dosering van Glucovance tijdens en na afloop van de behandeling met ACE-remmers te worden aangepast.

Fluconazol:

Toename van de halfwaardetijd van sulfonyleureumderivaten met mogelijk ontstaan van hypoglykemische uitingen. Licht de patiënt in en verhoog het aantal bloedglucose zelfcontroles en pas mogelijk de dosering van het antidiabeticum aan tijdens en bij beëindiging van de behandeling met fluconazol.

Bosentan:

Bosentan vermindert de plasmaconcentratie van glibenclamide, hierdoor ontstaat het risico op een afname van het hypoglykemische effect van de glibenclamide. Een toegenomen risico op de verhoging van leverenzymen is gemeld bij het gelijktijdige gebruik van bosentan en glibenclamide.

Waarschuw de patiënt, voer de regelmatige controle van de bloedsuikerspiegel en de leverenzymwaarden in en pas mits noodzakelijk, de dosering van de bloedsuikerverlagende middelen aan.

Galzuurbindende middelen:

Bij gelijktijdig gebruik is sprake van een afname van de plasmaconcentratie van glibenclamide, wat zou kunnen leiden tot een verminderd hypoglykemisch effect. Dit effect werd niet waargenomen wanneer glibenclamide op een eerder tijdstip voor het andere geneesmiddel werd ingenomen. Het wordt aangeraden om Glucovance tenminste 4 uur voor het galzuurbindende middel in te nemen.

Andere interacties – combinaties waarmee rekening gehouden moet worden:

Gerelateerd aan glibenclamide

Desmopressine:

Vermindering van de antidiuretische activiteit.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen preklinische en klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Glucovance tijdens de zwangerschap.

Risico's die samenhangen met diabetes

Door slecht gereguleerde diabetes (zwangerschapsdiabetes of permanente diabetes) neemt het aantal congenitale afwijkingen en perinatale sterfte toe. Tijdens de periode van de conceptie moet de diabetes zover mogelijk onder controle worden gehouden om het risico van congenitale afwijkingen te verkleinen.

Risico's die samenhangen met metformine (zie rubriek 5.3)

Dieronderzoek toont geen schadelijk effect met betrekking tot zwangerschap, embryonale of foetale groei, geboorte- of postnatale ontwikkeling.

Een beperkte hoeveelheid gegevens van het gebruik van Glucovance bij zwangere vrouwen geven geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen aan.

Risico's die samenhangen met glibenclamide (zie rubriek 5.3)

Uit dieronderzoek is geen teratogeen effect gebleken. Door de afwezigheid van een teratogeen effect bij dieren, wordt foetale misvorming bij de mens tot op de dag van vandaag niet verwacht. Stoffen, waarvan bekend is dat ze misvormingen bij mensen veroorzaken, bleken ook teratogeen in goed uitgevoerde studies bij twee diersoorten.

Uit de klinische praktijk zijn er momenteel geen relevante gegevens bekend waarop een evaluatie van potentiële afwijkingen van of toxiciteit voor de foetus, als gevolg van inname van glibenclamide tijdens de zwangerschap, gebaseerd kan worden.

Behandeling

Door een goede beheersing van de bloedglucosewaarde kan de zwangerschap bij deze patiënten normaal verlopen. Glucovance mag niet gebruikt worden voor de behandeling van diabetes tijdens de zwangerschap.

Het is noodzakelijk dat insuline wordt gebruikt om een goede beheersing van de bloedglucosewaarde te bereiken. Aangeraden wordt dat de patiënt insuline gebruikt in plaats

van orale antidiabetica zodra zij van plan is om zwanger te worden of als ze dit geneesmiddel gebruikt tijdens de zwangerschap. Neonatale bloedglucosecontrole wordt aangeraden.

Borstvoeding

Metformine wordt uitgescheiden in de humane moedermelk. Er zijn geen bijwerkingen vastgesteld bij pasgeborenen/baby's die borstvoeding kregen van moeders die behandeld werden met alleen metformine. Echter, omdat er voor mensen geen gegevens zijn over het overgaan van glibenclamide in moedermelk, en in het licht van het risico van neonatale hypoglykemie, is dit geneesmiddel gecontra-indiceerd bij het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

De vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten werd niet aangetast door metformine toegediend in doses tot 600 mg/kg/dag; dit is ongeveer drie maal de maximaal aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens, gebaseerd op lichaamsoppervlakte vergelijkingen.

De vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten werd niet aangetast door glibenclamide, oraal toegediend in doses van 100 tot 300 mg/kg/dag.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten moeten gewaarschuwd worden voor de symptomen van hypoglykemie en moeten geadviseerd worden voorzichtig te zijn bij het autorijden of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Tijdens het begin van de behandeling zijn de meest voorkomende bijwerkingen misselijkheid, braken, diarree, pijn in het abdomen en verlies van eetlust; deze verdwijnen in de meeste gevallen spontaan. Om ze te voorkomen wordt aangeraden om Glucovance in 2 of 3 dagelijkse doses in te nemen en de dosis langzaam te verhogen. Bij de start van de behandeling kunnen voorbijgaande gezichtstoornissen optreden als gevolg van verlaagde glykemiespiegels

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen tijdens het gebruik van Glucovance. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak: > 1/10; vaak: \geq 1/100, < 1/10; soms: \geq 1/1.000, < 1/100; zelden: \geq 1/10.000, < 1/1.000; zeer zelden: < 1/10.000.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Deze zijn reversibel na het onderbreken van de behandeling.

Zelden: leukopenie, trombocytopenie.

Zeer zelden: agranulocytose, hemolytische anemie, beenmergaplasie en pancytopenie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Hypoglykemie (zie rubriek 4.4).

Vaak: Vitamine B12-deficiëntie (zie rubriek 4.4.)

Soms: aanvallen van hepatische porfyrie en porphyria cutanea.

Zeer zelden: Lactatacidose (zie rubriek 4.4).

Disulfiram-achtige reactie met alcohol inname.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: smaakverstoring.

Oogaandoeningen

Vorbijgaande gezichtsstoornissen kunnen voorkomen bij het begin van de behandeling als gevolg van een daling van de glycaemianiveaus.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken, diarree, buikpijn en verlies van eetlust. Deze bijwerkingen komen meestal voor tijdens het begin van de behandeling, en ze verdwijnen in de meeste gevallen weer vanzelf. Om deze bijwerkingen te voorkomen wordt aanbevolen om Glucovance in 2 of 3 dagelijkse doseringen te nemen. Een langzame verhoging van de dosering kan ook de gastro-intestinale tolerantie verbeteren.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Kruisreacties met sulfonamide(n) en afgeleiden kunnen voorkomen.

Zelden: huidaandoeningen zoals pruritus, urticaria, maculopapulaire rash.

Zeer zelden: cutaneuse of viscerale allergische angitis, erythema multiforma, exfoliatieve dermatitis, fotosensibilisatie, urticaria dat in zeldzame gevallen kan leiden tot shock.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: afwijkingen van leverfunctietesten of hepatitis waardoor het staken van de behandeling vereist is.

Onderzoeken:

Soms: gemiddelde tot matige verhogingen in serumureum- en serumcreatinineconcentraties.

Zeer zelden: hyponatremie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering kan hypoglykemie versnellen als gevolg van de aanwezigheid van de sulfonylureumderivaten (zie rubriek 4.4).

Een hoge overdosering of het bestaan van bijkomende risicofactoren kunnen leiden tot lactaatacidose bij de aanwezigheid van metformine (zie rubriek 4.4). Lactaatacidose is een medisch noodgeval en moet in een ziekenhuis behandeld worden. De meest effectieve behandeling is het verwijderen van lactaat en metformine door hemodialyse.

De plasmaklaring van glibenclamide kan verlengd zijn bij patiënten met een leveraandoening. Aangezien glibenclamide een sterke eiwitbinding heeft, wordt het niet uitgescheiden door dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Combinatie van een biguanide en een sulfonylureumderivaat, ATC-code: A10BD02

Metformine is een biguanide met bloedglucoseverlagende effecten en verlaagt zowel basale als postprandiale plasmaglucozewaarden. Het stimuleert de insulineafscheiding niet en veroorzaakt dus geen hypoglykemie.

Metformine kan volgens 3 mechanismen werken:

- (1) vermindering van de productie van glucose in de lever door remming van de gluconeogenese en glycogenolyse;
- (2) in de spieren, door verhoging van de insulinegevoeligheid, verbetering van de perifere glucoseopname en het glucosegebruik;
- (3) vertraging van de resorptie van glucose in de darmen.

Metformine stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese doordat het aangrijpt op de glycogeensynthetase. Metformine verhoogt de transportcapaciteit van alle typen membraan glucose-transporters (GLUT).

Bij de mens heeft metformine een gunstige invloed op de vetstofwisseling, onafhankelijk van de werking op glykemie. Dit is voor therapeutische doseringen aangetoond in gecontroleerde klinische studies op de middellange en lange termijn: metformine verlaagt totaal cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceridenspiegels. In klinische studies die tot nu toe zijn uitgevoerd met combinatietherapie met metformine en glibenclamide, is deze gunstige invloed op de vetstofwisseling niet aangetoond.

Glibenclamide behoort tot de tweede generatie sulfonylureumderivaten en heeft een gemiddelde halfwaardetijd: het veroorzaakt een acute verlaging van de bloedglucosespiegel door stimulering van de insulineafgifte door de pancreas. Dit effect is onafhankelijk van de aanwezigheid van functionerende bètacellen in de eilandjes van Langerhans.

Het stimuleren van de insulinesecretie door glibenclamide als reactie op een maaltijd is van groot belang.

Het toedienen van glibenclamide aan diabetes patiënten induceert een toename van de postprandiale insuline stimulerende respons. Deze toename van de postprandiale respons van insuline en C-peptide secretie houdt tot tenminste 6 maanden na de behandeling aan.

Metformine en glibenclamide hebben verschillende werkingsmechanismen en werkingsplaatsen, maar met een aanvullende werking. Glibenclamide stimuleert de insulinesecretie van de pancreas, terwijl metformine de insulineresistentie van de cel vermindert door te werken op de perifere gevoeligheid (skeletspieren) en de gevoeligheid van de lever voor insuline.

Resultaten uit gecontroleerde, dubbelblinde klinische onderzoeken tegenover referentieproducten bij de behandeling van type 2 diabetes, die met alleen metformine of glibenclamide gecombineerd met dieet en lichaamsbeweging onvoldoende kan worden gereguleerd, hebben aangetoond dat de combinatie een bijkomend effect heeft op de glucoseregulatie.

Pediatrische patiënten

In een 26-weeken lang durende dubbelblinde, actief gecontroleerde klinische studie uitgevoerd bij 167 pediatrie patiënten in de leeftijd van 9 tot 16 jaar met type 2 diabetes, die onvoldoende gecontroleerd wordt door middel van dieet of lichaamsbeweging met of zonder

behandeling met orale antidiabetica, bleek een vaste combinatie van metforminehydrochloride 250 mg en glibenclamide 1,25 mg niet effectiever te zijn in het verminderen van HbA1c vanaf baseline dan ofwel metforminehydrochloride- ofwel glibenclamide therapie. Daarom dient Glucovance niet bij de pediatrische patiënten te worden gebruikt.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Gerelateerd aan de combinatie

De biologische beschikbaarheid van metformine en glibenclamide in de combinatie is vergelijkbaar met die wanneer een tablet metformine tegelijkertijd met een tablet glibenclamide wordt ingenomen. De biologische beschikbaarheid van metformine in de combinatie wordt niet beïnvloed door de inname van voedsel. De biologische beschikbaarheid van glibenclamide in de combinatie wordt niet beïnvloed door de inname van voedsel, maar de absorptiesnelheid van glibenclamide neemt toe door eten.

Gerelateerd aan metformine

Absorptie

Na orale toediening van metformine tabletten, wordt de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) bereikt binnen ongeveer 2,5 uur (T_{max}). De absolute biologische beschikbaarheid van metformine na toediening van tabletten van 500 mg of 850 mg is ongeveer 50 à 60% bij gezonde proefpersonen. Na orale toediening was de niet-geabsorbeerde fractie teruggevonden in de feces 20-30%.

Na orale toediening is de metformine-absorptie verzadigbaar en onvolledig. Aangenomen wordt dat de farmacokinetiek van metformine-absorptie niet lineair is. Bij de gebruikelijke doseringen en doseringsschemas van metformine worden de steady state plasmaconcentraties binnen 24 tot 48 uur bereikt, deze zijn over het algemeen minder dan 1 mcg/ml. Bij gecontroleerde klinische studies kwamen de maximale plasmaconcentraties van metformine (C_{max}) niet boven de 5 mcg/ml, zelfs bij maximale doseringen.

Distributie

De plasma-eiwitbinding is te verwaarlozen. Metformine verdeelt zich in de erythrocyten. De piekconcentratie in het bloed is lager dan in het plasma en verschijnt ongeveer op hetzelfde moment. De erythrocyten lijken een secundair distributiecompartiment. Het gemiddelde verdelingsvolume (V_d) ligt tussen 63 tot 276 l.

Biotransformatie

Metformine wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Bij de mens is geen enkele metaboliet geïdentificeerd.

Eliminatie

De renale klaring van metformine is > 400 ml/min, dit geeft aan dat metformine wordt geëlimineerd door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Na orale toediening is de uiteindelijke eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur.

Bij een gestoorde nierfunctie is de renale klaring afgenomen, evenredig aan de creatinineklaring, en zodoende wordt de eliminatiehalfwaardetijd verlengd, hetgeen leidt tot verhoogde metforminespiegels in het plasma.

Gerelateerd aan glibenclamide

Absorptie

Na orale toediening wordt glibenclamide vrij gemakkelijk geabsorbeerd (>95%). De maximale plasmaconcentratie wordt binnen ongeveer 4 uur bereikt.

Distributie

Glibenclamide wordt sterk (99%) aan plasma-albumine gebonden, hetgeen kan zorgen voor bepaalde geneesmiddeleninteracties.

Biotransformatie

Glibenclamide wordt volledig omgezet in de lever in twee metabolieten. Leverfalen vermindert het glibenclamide-metabolisme en vertraagt de uitscheiding aanzienlijk.

Eliminatie

Glibenclamide wordt in de vorm van metabolieten via de gal (60%) en de urine (40%) uitgescheiden, de eliminatie is binnen 45 tot 72 uur compleet.

De uiteindelijke eliminatiehalfwaardetijd is 4 tot 11 uur.

De biliaire uitscheiding van de metabolieten neemt toe bij nierinsufficiëntie, afhankelijk van de ernst van de verminderde nierfunctie tot een creatinineklaring van 30 ml/min. De glibenclamide-eliminatie wordt dus niet beïnvloed door nierinsufficiëntie zolang de creatinineklaring boven 30 ml/min blijft.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen verschillen geconstateerd in farmacokinetiek van glibenclamide en metformine tussen pediatriese patiënten en gezonde volwassenen die overeenkwamen in gewicht -en - geslacht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen preklinisch onderzoek uitgevoerd met het combinatieproduct. Uit preklinisch onderzoek van de bestanddelen metformine en glibenclamide zijn geen bijzondere risico's bij het gebruik door de mens naar voren gekomen. Dit is gebaseerd op conventionele onderzoeken naar herhaalde-dosistoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteitspotentieel.

Dierstudies naar metformine en glibenclamide wijzen uit dat er geen directe of indirecte schadelijke effecten optreden met betrekking tot zwangerschap, ontwikkeling van de embryo/foetus, geboorte of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Natrium croscarmellose

Povidon K30
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Opadry OY-L-24808 (oranje), (lactosemonohydraat, hypromellose, titaniumdioxide (E171), macrogol, ijzeroxide geel (E172), ijzeroxide rood (E172), ijzeroxide zwart (E172)).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180 of 600 tabletten in doorzichtige of ondoorzichtige blisterverpakking (PVC/aluminium).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merk BV
Tupolevlaan 41-61
1119 NW Schiphol-Rijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glucovance 500mg/2,5mg RVG 27245

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 maart 2002

Datum van laatste verlenging: 18 oktober 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4:13 maart 2025