

Samenvatting van de Productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz 500/2,5mg, filmomhulde tabletten
Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz 500/5mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz 500/2,5mg, filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg metforminehydrochloride, overeenkomend met 390 mg metformine, en 2,5 mg glibenclamide.

Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz 500/5mg, filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg metforminehydrochloride, overeenkomend met 390 mg metformine, en 5 mg glibenclamide.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz 500/2,5mg, filmomhulde tabletten zijn bijna witte, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten.
Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz 500/5mg, filmomhulde tabletten zijn donker roze, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten.

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

Oraal gebruik.
Alleen voor volwassenen.

Algemeen:

De dosis dient, net als voor alle bloedglucoseverlagende geneesmiddelen geldt, te worden aangepast aan de metabole reactie van de individuele patiënt (glykemie, HbA1c).

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 elke 2 of meer weken te worden aangepast-, door deze met 1 tablet te verhogen.
Een geleidelijke verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie verbeteren en het ontstaan van hypoglykemie voorkomen.

Maximaal aanbevolen dagelijkse dosering:

Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz 500/2,5mg, filmomhulde tabletten:

De aanbevolen maximale dagelijkse dosering is 6 tabletten

Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz 500/5mg, filmomhulde tabletten

De aanbevolen maximale dagelijkse dosering is 3 tabletten

In uitzonderlijke gevallen kan een verhoging tot 4 tabletten worden aanbevolen.

Doseringsschema:

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 (voor Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz 500/2,5mg, filmomhulde tabletten) of bij een dosering van 3 tabletten per dag (voor Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz 500/5mg, filmomhulde tabletten)

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

Combinatie met insuline behandeling:

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

Ouderen:

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

Pediatrische patiënten:

Het gebruik van Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz bij kinderen wordt niet aangeraden (zie rubriek 5.1).

4.3 Contra-indicaties

Dit geneesmiddel mag nooit gebruikt worden in geval van:

- overgevoeligheid voor metforminehydrochloride, glibenclamide of andere sulfonyleureumderivaten en sulfonamiden, of voor één van de hulpstoffen;
- type 1 diabetes (insulineafhankelijke diabetes), keto-acidose, precoma diabeticum;
- nierfalen of nierdisfunctie (creatinineklaring < 60ml/min);
- acute aandoeningen waarbij een risico van verandering van de nierfunctie bestaat, zoals: dehydratie, ernstige infectie, shock, intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen (zie rubrieken 4.4 en 4.5);
- acute of chronische aandoeningen die weefselhypoxie kunnen veroorzaken, zoals hartfalen of 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 is een zeldzame, maar ernstige stofwisselingscomplicatie (hoge mortaliteit indien niet onmiddellijk behandeld) die zich kan voordoen bij accumulatie van metformine. Gerapporteerde gevallen van lactaatacidose bij patiënten die met metformine werden behandeld, hebben voornamelijk plaatsgevonden bij diabetespatiënten met significant nierfalen. De incidentie van lactaatacidose kan en moet verlaagd worden door tevens nauwgezet andere risicofactoren te beoordelen zoals: slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten, overmatig alcoholgebruik (zie rubriek 4,5), leverinsufficiëntie en alle omstandigheden die geassocieerd worden met hypoxie.

Diagnostiek:

Er moet rekening worden gehouden met het risico op lactaatacidose in het geval van niet specifieke symptomen zoals spierkrampen in combinatie met de maagdarmklachten zoals buikpijn en ernstige vermoeidheid.

Lactaatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, buikpijn en hypothermie gevolgd door coma. De resultaten van laboratoriumdiagnostiek zijn een verlaagde bloed-pH, plasmalactaatpiegels van meer dan 5 µmol/l, en een verhoogde anion gap en lactaat/pyruvaat ratio. Bij verdenking op metabole acidose moet de toediening van dit product gestopt worden en dient de patiënt onmiddellijk in het ziekenhuis te worden opgenomen (zie rubriek 4.9).

Hypoglykemie

Aangezien het geneesmiddel een sulfonylureumderivaat (glibenclamide) 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. Deze behandeling 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 een late maaltijd en bij een onvoldoende of ongebalanceerde inname van koolhydraten. De kans op hypoglykemie is groter in geval van een energiearm dieet, na intensieve en langdurige inspanning, bij gebruik van alcohol of bij 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 onmiddellijk een medische 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 ernstig zijn of waarbij de patiënt zich niet bewust is van de situatie, moeten andere antidiabetische behandelingsmogelijkheden dan Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz 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 Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz,
- bepaalde endocriene storingen: onvoldoende werking van de schildklier, pituitaire insufficiëntie en bijnierinsufficiëntie,
- gelijktijdig gebruik van bepaalde andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Nier- en leverinsufficiëntie:

De farmacokinetische en/of farmacodynamische eigenschappen van Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz 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, alsook omstandigheden die tot hypoglykemie kunnen leiden. Op dezelfde wijze moet ook het risico van lactatacidose 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 deze behandeling tijdelijk een behandeling met insuline overwogen worden.

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

Nierfunctie

Omdat metformine door de nieren wordt uitgescheiden, wordt aangeraden om de creatinineklaring en/of de serumcreatininewaarde voor aanvang van de behandeling te bepalen en daarna regelmatig te controleren:

- minstens een keer per jaar bij patiënten met een normale nierfunctie,
- minstens twee tot vier keer per jaar bij patiënten bij wie de creatininewaarde tegen de bovengrens zit en bij ouderen.

Bij oudere patiënten komt een verminderde nierfunctie vaker voor en is deze asymptomatisch. Bijzondere voorzichtigheid is geboden in situaties waarin kans op een vermindering van de nierfunctie bestaat, bijvoorbeeld aan het begin van een antihypertensieve behandeling, een behandeling met diuretica en bij aanvang van een behandeling met NSAID's.

Toediening van jodiumhoudende contrastvloeistoffen

De intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastvloeistoffen bij radiologisch onderzoek kan tot nierfalen leiden. Daarom dient afhankelijk van de nierfunctie de

behandeling met Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz 48 uur voor of op het moment van het onderzoek te worden onderbroken tot 48 uur na het onderzoek, en mag alleen worden voortgezet nadat de nierfunctie is gecontroleerd en normaal is bevonden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van glibenclamide met andere geneesmiddelen

Het wordt afgeraden om gelijktijdig alcohol, fenylobutazon of danazol te gebruiken (zie rubriek 4.5).

Chirurgie

Omdat Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz metforminehydrochloride bevat, dient de behandeling 48 uur voor electieve chirurgie onder algehele, spinale of peridurale anesthesie te worden onderbroken en mag niet eerder dan 48 uur na de ingreep of na orale voedingsinname te worden hervat. Het hervatten van de behandeling met Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz mag alleen indien na herevaluatie de nierfunctie als normaal beoordeeld is.

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 lichaamsbeweging is even noodzakelijk als het gebruik van Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz.

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

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).

Combinaties die niet worden aangeraden

Gerelateerd aan sulfonyleureumderivaten

Alcohol

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

Toename 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.

Fenylobutazon (systemische toediening)

Toename van 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 te waarschuwen 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

Waarschuw de patiënt en laat meer bloedglucose zelfcontroles uitvoeren, wanneer de combinatie niet vermeden kan worden. 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

Toegenomen risico op lactaatacidose bij acute alcoholvergiftiging, met name in geval van vasten (zie rubriek 4.4) of ondervoeding en leverinsufficiëntie. Vermijd het gebruik van alcoholische dranken en alcoholhoudende geneesmiddelen.

Combinaties die speciale voorzorgsmaatregelen vereisen

Gerelateerd aan alle antidiabetische geneesmiddelen

Chloorpromazine

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

Voorzorgen bij gebruik: Waarschuw de patiënt 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).

Voorzorgen bij gebruik: Waarschuw de patiënt 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.

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

ACE-remmers (bijvoorbeeld captopril, enalapril)

Het gebruik van ACE-remmers kan een verlaging van de bloedglucosespiegel veroorzaken. Indien nodig dient de dosering van Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz tijdens en na afloop van de behandeling met ACE-remmers te worden aangepast.

Gerelateerd aan metformine

Diuretica

Lactaatacidose door metformine bij nierinsufficiëntie, gerelateerd aan diuretica en in het bijzonder lisdiuretica.

Jodiumhoudende contrastmiddelen

De intravasculaire toediening van jodiumhoudende contrastmiddelen kan tot nierfalen lijden, wat kan resulteren in een accumulatie van metformine en een risico van lactaatacidose.

Afhankelijk van de nierfunctie dient de behandeling met Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz 48 uur voor of op het moment van het onderzoek te worden onderbroken en mag pas 48 uur na het onderzoek worden voortgezet, en alleen nadat de nierfunctie hergeëvalueerd is en normaal is bevonden.

Gerelateerd aan glibenclamide

Bètablokkers

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

Fluconazol

Toename van de halfwaardetijd van sulfonyleureumderivaten met mogelijk ontstaan van hypoglykemische uitingen. Waarschuw de patiënt 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 hypoglykemisch 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 bloedglucosespiegel en de leverenzymwaarden in en pas, indien nodig, de dosering van de bloedglucoseverlagende middelen aan.

Andere interacties – combinaties waarmee rekening gehouden moet worden:

Gerelateerd aan glibenclamide

Desmopressine:

Vermindering van de antidiuretische activiteit.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen preklinische en klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz 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 zoveel mogelijk onder controle worden gehouden om het risico op congenitale afwijkingen te verkleinen.

Risico's die samenhangen met het gebruik van metformine (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 niet verwacht, aangezien tot op de dag van vandaag stoffen waarvan bekend is dat ze misvormingen bij mensen veroorzaken, ook teratogeen bleken in goed uitgevoerde studies bij twee diersoorten.

Kleinschalige klinische studies hebben geen bewijzen voor foetale misvormingen direct gerelateerd aan metformine aangetoond.

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 niet verwacht, aangezien tot op de dag van vandaag stoffen waarvan bekend is dat ze misvormingen bij mensen veroorzaken, ook teratogeen bleken 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. Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz 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. Het wordt aanbevolen om de patiënt van orale antidiabetica om te zetten naar insuline 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 melk van zogende ratten. Omdat er voor mensen geen gegevens zijn over het overgaan van metformine en glibenclamide in moedermelk, en in het licht van het risico van neonatale hypoglykemie, is dit geneesmiddel gecontra-indiceerd bij het geven van borstvoeding.

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

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

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen tijdens het gebruik van Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($> 1/10$), vaak ($1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), onbekend (kan aan de hand van de beschikbare gegevens niet worden geschat)

De bijwerkingen worden binnen elke frequentie gegroepeerd en gepresenteerd naar de afnemende ernstigheidsgraad.

Onderzoeken:

Soms: gemiddelde tot matige verhogingen in serumureum- en serumcreatinine-concentraties.

Zeer zelden: hyponatriëmie.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Deze zijn reversibel na het onderbreken van de behandeling.

Zelden: leukopenie, trombocytopenie.

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

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: smaakverstoring.

Oogaandoeningen:

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

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 Metformine HCl/Glibenclamide

Sandoz in 2 of 3 dagelijkse doseringen in te nemen. Een langzame verhoging van de dosering kan de gastro-intestinale tolerantie ook verbeteren.

Huid en onderhuidaandoeningen:

Zelden: huidandoeningen zoals pruritus, urticaria, maculopapulaire rash.
Zeer zelden: cutane of viscerale allergische angiitis, erythema multiforma, exfoliatieve dermatitis, fotosensibilisatie, urticaria die kan leiden tot shock.
Kruisreacties met sulfonamide(n) en afgeleiden kunnen voorkomen.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Hypoglykemie (zie rubriek 4.4).
Soms: aanvallen van hepatische porfyrie en porphyria cutanea.
Zeer zelden: Lactaacidose (zie rubriek 4.4).
Afname van de vitamine B12 absorptie met een vermindering van serumwaarden bij langdurig gebruik van metformine. Er dient rekening gehouden te worden met een dergelijke etiologie als een patiënt megaloblastische anemie vertoont.
Disulfiram-achtige reactie met alcohol inname.

Lever- en galaandoeningen:

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

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 kan leiden tot lactaacidose vanwege de aanwezigheid van metformine (zie rubriek 4.4).
Lactaacidose is een spoedeisende situatie 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: Metformine en sulfonamiden
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) en door vertraging van de resorptie van glucose in de darmen.

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

Bij de mens heeft metformine een gunstige invloed op de vetstofwisseling, onafhankelijk van de werking op de 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 afhankelijk 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 ten minste 6 maanden na de behandeling aan.

Metformine en glibenclamide hebben verschillende werkingsmechanismen en werkingsplaatsen, maar de werking is aanvullend. 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 toegevoegd effect heeft op de glucoseregulatie.

Pediatrische patiënten:

In een 26-weken 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 werden 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 de uitgangswaarde dan alleen behandeling met metformine of glibenclamide. Daarom dient Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz niet bij 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 heeft metformine een t_{\max} van 2,5 uur. 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 dosering en doseringsschema's van metformine worden de steady state plasmaconcentraties binnen 24 tot 48 uur bereikt en deze zijn over het algemeen minder dan 1 µg/ml. Bij gecontroleerde klinische studies kwamen de maximale plasmaconcentraties van metformine (C_{\max}) niet boven de 4 µg/ml, zelfs bij maximale doseringen.

Verdeling:

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 63-276 l.

Metabolisme:

Metformine wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Bij de mens zijn geen metabolieten geïdentificeerd.

Uitscheiding:

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 schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 6,5 uur.

Bij een gestoorde nierfunctie is de renale klaring evenredig lager met de creatinineklaring. Hierdoor 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.

Verdeling:

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

Metabolisme:

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

Uitscheiding:

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 terminale 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 pediatrische 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 geven niet aan dat er 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 (E460)
Povidon (E1201)
Natrium croscarmellose (E468)
Magnesiumstearaat (E572)

Filmomhulling:

Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz 500/2,5mg, filmomhulde tabletten:
Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Macrogol
Titaniumdioxide (E171)
IJzeroxide bruin (E172)
Talk (E553b)

Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz 500/5mg, filmomhulde tabletten
Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Macrogol
Titaniumdioxide (E171)
IJzeroxide rood (E172)
Talk (E553b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium//Aluminium blister

Verpakkingsgroottes:

Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz 500/2,5mg, filmomhulde tabletten:
20, 30, 40, 60, 90, 100, 120, 180, 200 filmomhulde tabletten

Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz 500/5mg, filmomhulde tabletten
20, 30, 36, 60, 90, 100, 120, 180, 200 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
Almere
Nederland

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

RVG 103391: Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz 500mg/2,5mg, filmomhulde tabletten
RVG 103393: Metformine HCl/Glibenclamide Sandoz 500mg/5mg, filmomhulde tabletten

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

16 november 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST