

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GLUCOVANCE 500 mg/2,5 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Metformine.....	390,00 mg
Sous forme de chlorhydrate de metformine	500,00 mg
Glibenclamide	2,50 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés, orange, ovale, biconvexe, gravés « 2,5 » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement du diabète de type 2 chez l'adulte, en substitution d'une bithérapie par metformine et glibenclamide, chez des patients dont l'équilibre glycémique est stable et bien contrôlé.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Voie orale.

Réservé à l'adulte.

Généralités :

Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle (glycémie, HbA1c).

Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG $\geq$ 90 mL/min)

Initiation du traitement :

Le traitement sera débuté avec le dosage de la combinaison fixe correspondant aux doses de metformine et de glibenclamide initialement prescrites. La posologie sera ensuite progressivement augmentée, si besoin, en fonction des résultats biologiques.

Adaptation posologique :

L'adaptation posologique se fera toutes les 2 semaines ou plus, par palier de 1 comprimé, en fonction des résultats glycémiques.

Une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale et éviter la survenue d'hypoglycémies.

Posologie maximale recommandée :

La posologie maximale recommandée est de 6 comprimés de GLUCOVANCE 500 mg/2,5 mg par jour.

Association à un traitement à l'insuline :

Aucune donnée clinique n'est disponible en association à un traitement par insuline.

Insuffisance rénale

Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois.

La dose journalière maximale de metformine doit, de préférence, être répartie en 2 à 3 prises quotidiennes. Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique (voir rubrique 4.4) doivent être évalués avant d'envisager l'initiation d'un traitement par la metformine chez les patients avec un DFG < 60 mL/min.

Si aucun dosage adéquat de [nom du produit] n'est disponible, les composants individuels doivent être utilisés à la place de l'association fixe.

DFG mL/min	Metformine	Glibenclamide
60-89	La dose journalière maximale est de 3 000 mg. Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.	Aucune réduction de dose requise.
45-59	La dose journalière maximale est de 2 000 mg. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	La dose journalière maximale est de 10,5 mg.
30-44	La dose journalière maximale est de 1 000 mg. La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	La dose journalière maximale est de 10,5 mg. L'initiation du traitement n'est pas recommandée en raison du risque d'hypoglycémie.
< 30	La metformine est contre-indiquée	

Population gériatrique

La posologie de GLUCOVANCE doit être adaptée à la fonction rénale (commencer par 1 comprimé de GLUCOVANCE 500 mg/2,5 mg). Un contrôle régulier de la fonction rénale est nécessaire (voir rubrique 4.4).

Sujet âgé de 65 ans et plus : la posologie initiale et les doses d'entretien du glibenclamide doivent être prudemment adaptées pour diminuer le risque d'hypoglycémie. Le traitement doit débuter avec la plus petite dose disponible et augmenter progressivement si nécessaire (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

L'utilisation de GLUCOVANCE n'est pas recommandée chez l'enfant (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

La répartition des prises dépend de la posologie quotidienne pour un patient donné, soit :

- 1 prise par jour, le matin avec le petit-déjeuner pour une posologie de 1 comprimé/jour ;
- 2 prises/jour, matin et soir, pour une posologie de 2 ou 4 comprimés par jour ;
- 3 prises par jour, matin, midi et soir, pour une posologie de 3, 5 ou 6 comprimés par jour ;

Les comprimés doivent être pris au moment des repas. La répartition des prises sera adaptée en fonction des habitudes alimentaires de chaque patient. Cependant, toute prise de comprimé doit être suivie d'un repas suffisamment riche en glucides afin d'éviter la survenue d'épisodes hypoglycémiques.

En cas d'administration concomitante de GLUCOVANCE avec un chélateur des acides biliaires, il est recommandé de prendre GLUCOVANCE au moins 4 heures avant le chélateur des acides biliaires afin de minimiser le risque de diminution d'absorption (voir rubrique 4.5).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la metformine, au glibenclamide, aux autres sulfamides ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Diabète de type 1 (insulinodépendant), précoma diabétique.
- Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique).
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min).
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale telles que : déshydratation, infection grave, choc.
- Maladie (en particulier maladie aiguë ou maladie chronique aggravée) pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telles que : insuffisance cardiaque en décompensation, insuffisance respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc.
- Insuffisance hépatocellulaire, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.
- Porphyrie.
- Allaitement.
- En association avec le miconazole (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Acidose lactique

L'acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardio-respiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), la metformine doit être temporairement arrêtée et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé.

Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de metformine et immédiatement consulter un médecin. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin (< 7,35), une augmentation du taux de lactates plasmatiques (>5 mmol/L) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

Hypoglycémie

Ce médicament contenant un sulfamide hypoglycémiant, GLUCOVANCE expose au risque de survenue d'épisodes hypoglycémiques. Après l'initiation du traitement, une augmentation progressive de la posologie peut permettre d'éviter la survenue d'hypoglycémies. Ce traitement ne sera prescrit que si le patient est susceptible de s'alimenter régulièrement (y compris la prise de petit déjeuner). Il est important que la prise de glucides soit régulière ; le risque d'hypoglycémies étant augmenté par la prise tardive d'un repas, par une alimentation insuffisante ou par un repas non équilibré en glucides. L'hypoglycémie survient préférentiellement en période de régime hypocalorique, après un effort important ou prolongé, après ingestion d'alcool, ou lors de l'administration concomitante d'autres médicaments hypoglycémiants.

Diagnostic

Les symptômes d'hypoglycémie sont : céphalées, faim, nausées, vomissements, fatigue extrême, troubles du sommeil, insomnie, agressivité, concentration et réactivité diminuées, dépression, confusion, troubles de l'élocution, troubles visuels, tremblements, paralysies et paresthésie, vertige, délire, convulsions, somnolence, perte de connaissance, respiration superficielle et bradycardie. En raison d'une contre-régulation due à l'hypoglycémie, peuvent également survenir : sueurs, peur, tachycardie, hypertension, palpitations, angine de poitrine et arythmie. Ces symptômes peuvent être absents quand l'hypoglycémie survient lentement, en cas de neuropathie végétative ou si le patient est traité par bêtabloquants, clonidine, réserpine, guanéthidine ou d'autres sympathomimétiques.

Traitement de l'hypoglycémie

Les symptômes modérés d'hypoglycémie, sans perte de connaissance ni signes neurologiques, doivent être corrigés par un apport glucidique immédiat. Une adaptation de la posologie et/ou une modification du comportement alimentaire seront effectuées. Les réactions hypoglycémiques sévères, avec coma, convulsions ou autres troubles neurologiques sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant un traitement immédiat avec du glucose par voie intraveineuse, et ceci dès que la cause est diagnostiquée ou suspectée avant l'hospitalisation immédiate du patient.

Une sélection soigneuse des patients, de la posologie utilisée ainsi qu'une information adéquate des patients sont nécessaires pour diminuer le risque d'épisodes hypoglycémiques. Si le patient connaît des épisodes répétés d'hypoglycémie sévère ou des épisodes répétés d'hypoglycémie dont il n'a pas conscience, un traitement antidiabétique autre que GLUCOVANCE doit être envisagé.

Facteurs favorisant l'hypoglycémie :

- administration concomitante d'alcool, en particulier chez des patients à jeun ;
- refus ou incapacité du patient à coopérer, en particulier chez le sujet âgé ;
- malnutrition, horaires irréguliers des repas, saut de repas, période de jeûne ou modification du régime ;
- déséquilibre entre exercice physique et prise de glucides ;
- insuffisance rénale ;
- insuffisance hépatique sévère ;
- surdosage en GLUCOVANCE ;
- certains désordres endocriniens : insuffisance thyroïdienne, insuffisance hypophysaire et surrénale ;
- administration concomitante de certains autres médicaments (voir rubrique 4.5.)

Patients âgés

L'âge ≥ 65 ans a été identifié comme un facteur de risque d'hypoglycémie chez les patients traités par sulfonylurées. L'hypoglycémie peut être difficile à reconnaître chez le patient âgé. La posologie initiale et les doses d'entretien du glibenclamide doivent être prudemment adaptées pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.2).

Insuffisances rénale et hépatique

La pharmacocinétique et/ou la pharmacodynamie du GLUCOVANCE peuvent être modifiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale sévère. En cas de survenue d'une hypoglycémie chez ces patients, celle-ci risquant d'être prolongée, une prise en charge appropriée doit être instituée.

Information du patient

Les risques d'hypoglycémie, ses symptômes et son traitement ainsi que les conditions qui y prédisposent, doivent être expliqués au patient et à sa famille. De même, le risque de survenue d'une acidose lactique doit être évoqué devant des signes non spécifiques tels que des crampes musculaires accompagnées de troubles digestifs, de douleurs abdominales, d'une asthénie sévère, d'une dyspnée acidotique, d'une hypothermie et d'un coma.

Le patient doit être informé en particulier de l'importance du respect du régime alimentaire, du suivi d'un programme d'exercice physique régulier ainsi que de la surveillance régulière de la glycémie.

Déséquilibre glycémique

En cas d'intervention chirurgicale ou de toute autre cause de décompensation du diabète, une insulinothérapie temporaire doit être envisagée en remplacement de ce traitement.

Les symptômes d'hyperglycémie peuvent être : polyurie, soif intense et peau sèche.

Fonction cardiaque

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ont un plus grand risque d'hypoxie et d'insuffisance rénale. Chez les patients avec une insuffisance cardiaque chronique stable, GLUCOVANCE peut être utilisée si un contrôle régulier de la fonction cardiaque et rénale est réalisé.

GLUCOVANCE est contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque aiguë et instable (voir rubrique 4.3).

Fonction rénale

Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement par la suite (voir rubrique 4.2). La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG < 30 mL/min et doit être temporairement interrompue dans des situations pouvant altérer la fonction rénale (voir rubrique 4.3).

Administration de produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, voir rubriques 4.2 et 4.5.

Utilisation concomitante du Glibenclamide avec d'autres produits médicaux

L'utilisation concomitante du Glibenclamide avec l'alcool, la phénylbutazone ou le danazol n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Intervention chirurgicale

GLUCOVANCE doit être interrompue au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

Autres précautions

Tous les patients doivent poursuivre leur régime alimentaire, avec une répartition régulière de l'apport glucidique au cours de la journée. Les patients en surcharge pondérale doivent poursuivre le régime hypo-calorique.

La pratique d'exercice physique régulier est nécessaire en même temps qu'un traitement par GLUCOVANCE.

Les analyses biologiques recommandées (glycémie, HbA1c) pour la surveillance du diabète doivent être effectuées régulièrement.

La metformine peut réduire les taux sériques de vitamine B12. Le risque de faibles taux de vitamine B12 augmente avec la dose, la durée du traitement et/ou chez les patients présentant des facteurs de risque pouvant causer une carence en vitamine B12. En cas de suspicion de carence en vitamine B12 (par exemple, en cas d'anémie ou de neuropathie), les taux sériques de vitamine B12 doivent être contrôlés. Une surveillance régulière peut être nécessaire chez les patients à risque de carence en vitamine B12. Le traitement par metformine doit être poursuivi tant qu'il est toléré et qu'il n'y a pas de contre-indication, et un traitement correctif approprié doit être prescrit pour traiter la carence en vitamine B12 conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

Le traitement des patients atteints d'un déficit en G6PD par des sulfamides hypoglycémiants peut entraîner une anémie hémolytique. Dans la mesure où le glibenclamide appartient à la classe chimique des sulfamides hypoglycémiants, il doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'un déficit en G6PD et une alternative thérapeutique sans sulfamides hypoglycémiants doit être envisagée.

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase totale ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

LIEES AU GLIBENCLAMIDE

+ Miconazole (voie générale, gel buccal)

Augmentation de l'effet hypoglycémiant avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques, voire de coma (voir rubrique 4.3).

Associations déconseillées

LIEES AUX SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

+ Alcool

Effet antabuse (intolérance à l'alcool), notamment pour chlorpropamide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide.

Augmentation de la réaction hypoglycémique (inhibition des réactions de compensation) pouvant faciliter la survenue d'un coma hypoglycémique (voir rubrique 4.4).

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Phénylbutazone (voie générale)

Augmentation de l'effet hypoglycémiant des sulfamides (déplacement de leur liaison aux protéines plasmatiques et/ou diminution de leur élimination). Utiliser de préférence un autre anti-inflammatoire moins interactif, sinon prévenir le patient et renforcer l'auto-surveillance ; adapter s'il y a lieu la posologie pendant le traitement par l'anti-inflammatoire et après son arrêt.

LIEES A TOUS LES ANTIDIABETIQUES

+ Danazol

Si l'association ne peut être évitée, prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique.

Adapter éventuellement la posologie du traitement antidiabétique pendant le traitement par le danazol et après son arrêt.

LIEES A LA METFORMINE

+ Alcool

Une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque accru d'acidose lactique, particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Produits de contraste iodés

GLUCOVANCE doit être arrêtée avant, ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, voir rubriques 4.2 et 4.4.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

LIEES A TOUS LES ANTIDIABETIQUES

+ Chlorpromazine

A fortes posologies (100 mg par jour de chlorpromazine) : élévation de la glycémie (diminution de la libération d'insuline).

Précautions d'emploi : prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie du traitement antidiabétique pendant le traitement par le neuroleptique et après son arrêt.

+ Corticoïdes (gluco-) et tétracosactide (voies générale et locale)

Elévation de la glycémie avec parfois cétose (diminution de la tolérance aux glucides par les corticoïdes).

Précautions d'emploi : prévenir le patient et renforcer l'autosurveillance glycémique.

Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.

+ Sympathomimétiques bêta-2

Elévation de la glycémie par effet bêta-2 stimulant.

Précautions d'emploi : prévenir le patient, renforcer la surveillance glycémique et modifier éventuellement le traitement avec passage à l'insuline.

LIEES A LA METFORMINE

Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'introduction ou de l'utilisation de tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.

+ Les transporteurs de cations organiques (TCO)

La metformine est un substrat des deux transporteurs TCO1 et TCO2.

La co-administration de metformine avec :

- Les inhibiteurs de TCO1 (comme le verapamil) peuvent réduire l'efficacité de la metformine.
- Les inducteurs de TCO1 (comme la rifampicine) peuvent augmenter l'absorption gastro-intestinale et l'efficacité de la metformine.
- Les inhibiteurs de TCO2 (tels que la cimétidine, le dolutegravir, la ranolazine, le triméthoprim, le vandetanib, l'isavuconazole) peuvent diminuer l'élimination rénale de la metformine et entraîner ainsi une augmentation de la concentration plasmatique de metformine.
- Les inhibiteurs de TCO1 et de TCO2 (tels que le crizotinib, l'olaparib) peuvent altérer l'efficacité et l'élimination rénale de la metformine.

La prudence est donc recommandée, surtout chez les patients atteints d'insuffisance rénale, lorsque ces médicaments sont co-administrés avec la metformine, car la concentration plasmatique de metformine peut augmenter. Si nécessaire, l'ajustement posologique de la metformine peut être considéré car les inhibiteurs / inducteurs des TCO peuvent altérer l'efficacité de la metformine.

LIEES AU GLIBENCLAMIDE

+ Bêtabloquants

Tous les bêtabloquants masquent certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie. La plupart des bêtabloquants non cardio-sélectifs augmentent l'incidence et la sévérité des hypoglycémies.

Prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, la surveillance glycémique.

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (par ex. captopril, énalapril)

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent réduire la glycémie. Si nécessaire, adapter la posologie de GLUCOVANCE pendant le traitement par l'inhibiteur de l'enzyme de conversion et après son arrêt.

+ Fluconazole

Augmentation du temps de demi-vie du sulfamide avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques.

Prévenir le patient, renforcer la surveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du traitement antidiabétique pendant le traitement par le fluconazole et après son arrêt.

+ Bosentan

Risque de diminution de l'effet hypoglycémiant du glibenclamide du fait de la diminution de sa concentration plasmatique par le bosentan. Une augmentation du risque d'élévation des enzymes hépatiques a été signalée chez des patients recevant du glibenclamide de manière concomitante avec le bosentan.

Prévenir le patient, surveiller la glycémie et les enzymes hépatiques, et adapter la posologie du traitement antidiabétique si nécessaire.

+ Chélateurs des acides biliaires

L'administration simultanée de chélateurs des acides biliaires réduit la concentration plasmatique de glibenclamide et peut diminuer l'effet hypoglycémique. Cet effet n'est pas observé si le glibenclamide est administré dans un certain laps de temps avant la prise de l'autre médicament. Il est recommandé de prendre GLUCOVANCE au moins 4 heures avant un chélateur des acides biliaires.

Autres interactions

Associations à prendre en compte

LIEES AU GLIBENCLAMIDE

+ Desmopressine

Diminution de l'activité antidiurétique de la desmopressine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée préclinique et clinique sur des grossesses exposées à GLUCOVANCE n'est disponible.

Risque lié au diabète

Le diabète (gestationnel ou permanent), lorsqu'il n'est pas équilibré, est à l'origine d'une augmentation des malformations congénitales et de la mortalité périnatale. En période périconceptionnelle, un équilibre aussi bon que possible du diabète doit être réalisé, afin de réduire le risque malformatif.

Risque lié à la metformine (voir rubrique 5.3)

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal.

Le nombre limité de données sur l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'indique pas une augmentation du risque d'anomalies congénitales.

Risque lié au glibenclamide (voir rubrique 5.3)

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un effet malformatif ou foetotoxique du glibenclamide lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Conduite à tenir

La rééquilibration du diabète permet de normaliser le déroulement de la grossesse pour cette catégorie de patientes. GLUCOVANCE ne doit pas être utilisé comme traitement antidiabétique pendant toute la durée de la grossesse.

Seule l'insuline doit être utilisée pour obtenir un équilibre glycémique adéquat.

Il est recommandé d'effectuer le relais d'un traitement oral par l'insuline dès l'instant qu'une grossesse est envisagée ou en cas de découverte fortuite d'une grossesse exposée à ce médicament. Une surveillance néonatale de la glycémie est recommandée.

Allaitement

La metformine est excrétée dans le lait maternel humain. Aucun effet indésirable n'a été observé chez le nouveau-né et le nourrisson allaité par des femmes traitées exclusivement avec de la metformine. Cependant, en l'absence de données concernant le passage dans le lait maternel du glibenclamide chez l'homme, et compte tenu du risque d'hypoglycémie néonatale, ce médicament est contre-indiqué pendant l'allaitement.

Fertilité

La fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été affectée par l'administration de doses de metformine allant jusqu'à 600 mg/kg/jour, ce qui correspond à environ 3 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme rapportée à la surface corporelle.

La fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été affectée par l'administration orale de doses de glibenclamide de 100 et 300 mg/kg/jour.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients devront être sensibilisés sur les symptômes d'hypoglycémie et devront être prudents en cas de conduite de véhicules et d'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents au début du traitement sont les suivants : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit qui disparaissent spontanément dans la plupart des cas. Pour prévenir ces effets indésirables, il est recommandé de fractionner la dose de GLUCOVANCE en 2 ou 3 prises quotidiennes et d'augmenter progressivement les doses.

Des troubles visuels transitoires peuvent apparaître au début du traitement en raison d'une baisse de la glycémie.

Les effets indésirables suivants peuvent apparaître sous traitement par GLUCOVANCE. La fréquence est définie de la manière suivante : très fréquent : $> 1/10$; fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$; peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$, rare : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; très rare : $< 1/10\ 000$.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Rares : leucopénie, thrombopénie

Très rares : agranulocytose, anémie hémolytique, aplasie médullaire et pancytopénie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Hypoglycémie (voir rubrique 4.4)

Fréquent : Diminution/carence en vitamine B12 (voir rubrique 4.4)

Peu fréquents : crises de porphyries hépatiques et cutanées.

Très rares :

- Acidose lactique (voir rubrique 4.4).
-
- Effet antabuse en cas d'ingestion d'alcool.

Affections du système nerveux

Fréquents : perturbations du goût.

Affections oculaires

Des troubles visuels temporaires peuvent apparaître lors de l'initiation du traitement, dus à la diminution de la glycémie.

Affections gastro-intestinales

Très fréquents : symptômes gastro-intestinaux, notamment nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit. Ces effets indésirables surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas. Pour éviter ces troubles digestifs, il est recommandé d'administrer GLUCOVANCE en 2 ou 3 prises dans la journée. Une augmentation progressive de la posologie peut aussi permettre d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Des réactions croisées avec les sulfamides et leurs dérivés peuvent survenir.

Rares : réactions cutanées telles que prurit, urticaire, éruption maculo-papuleuse.

Très rares : vascularite allergique cutanée ou viscérale, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, photosensibilisation, urticaire pouvant évoluer vers un choc anaphylactique.

Affections hépatobiliaires

Très rares : anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatites nécessitant l'interruption du traitement.

Investigations

Peu fréquent : élévation moyenne à modérée de l'uricémie et de la créatininémie.

Très rare : hyponatrémie.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

En raison de la présence d'un sulfamide hypoglycémiant, un surdosage peut entraîner une hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

En raison de la présence de metformine, un surdosage important ou l'existence de facteurs de risque associés peuvent conduire à une acidose lactique (voir rubrique 4.4). L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée en milieu hospitalier. Le traitement le plus efficace est l'élimination des lactates et de la metformine par hémodialyse.

La clairance plasmatique du glibenclamide peut être prolongée chez les patients souffrant d'une pathologie hépatique. Du fait de la forte liaison du glibenclamide aux protéines, le glibenclamide n'est pas éliminé par dialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Association d'un biguanide et d'un sulfamide hypoglycémiant, code ATC : A10BD02.

La metformine est un biguanide possédant des effets anti-hyperglycémiants, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et par conséquent ne provoque pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir par l'intermédiaire de trois mécanismes :

1. en réduisant la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogénèse et la glycogénolyse ;
2. au niveau musculaire, en augmentant la sensibilité à l'insuline, en favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose ;
3. enfin, en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène, en agissant sur la glycogène-synthase.

La metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT).

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets favorables sur le métabolisme lipidique. Ceci a été démontré à doses thérapeutiques au cours d'études contrôlées à moyen ou long terme : la metformine réduit le cholestérol total et le LDL-cholestérol, ainsi que les taux de triglycérides. Dans les études cliniques conduites jusqu'à présent avec l'association metformine et glibenclamide, ces effets favorables sur le métabolisme lipidique n'ont pas été retrouvés.

Le glibenclamide, sulfamide de deuxième génération à demi-vie de moyenne durée, diminue rapidement la glycémie par stimulation de la sécrétion d'insuline par le pancréas, cet effet étant dépendant de la présence de cellules bêta dans les îlots Langerhansiens.

La stimulation de la sécrétion d'insuline par le glibenclamide en réponse à un repas est primordiale.

Chez le diabétique, l'administration de glibenclamide entraîne une majoration de la réponse insulinothèque postprandiale. Les réponses postprandiales de sécrétion d'insuline et de peptide-C restent augmentées après au moins 6 mois de traitement.

La metformine et le glibenclamide agissent par des mécanismes distincts mais complémentaires au niveau de sites d'actions différents. Le glibenclamide stimule la sécrétion pancréatique d'insuline ; la metformine, par son action sur la sensibilité périphérique (muscle squelettique) et hépatique à l'insuline, diminue la résistance cellulaire périphérique à l'insuline.

Chez les patients diabétiques, de type 2, insuffisamment équilibrés par un traitement par metformine ou glibenclamide en monothérapie associé à un régime adapté et à l'exercice physique, les résultats d'essais cliniques randomisés en double aveugle contre des produits de référence ont montré un effet additif de l'association metformine glibenclamide sur le contrôle glycémique.

Population pédiatrique

Une étude clinique de 26 semaines, randomisée en double aveugle, chez 167 patients pédiatriques âgés de 9 à 16 ans avec un diabète de type 2 insuffisamment équilibrés par un régime et l'exercice physique, avec ou sans traitement antidiabétique oral, a montré qu'une association fixe de chlorhydrate de metformine 250 mg et de glibenclamide 1,25 mg n'était pas plus efficace que le chlorhydrate de metformine ou le glibenclamide dans la réduction de l'HbA1c de base. Par conséquent, GLUCOVANCE ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

LIEES A L'ASSOCIATION

La biodisponibilité de la metformine et du glibenclamide au sein de l'association est comparable à celle observée lors de la prise simultanée d'un comprimé de glibenclamide et d'un comprimé de metformine. La prise de nourriture ne modifie pas la biodisponibilité de la metformine au sein de l'association. La prise de nourriture ne modifie pas la biodisponibilité du glibenclamide mais augmente sa vitesse d'absorption.

LIEES A LA METFORMINE

Absorption

Après une administration orale d'un comprimé de metformine, la concentration maximale plasmatique (C_{max}) est atteinte en 2h30 (t_{max}) environ.

Chez le sujet sain, la biodisponibilité absolue d'un comprimé de metformine de 500 mg ou de 850 mg est d'environ de 50 % à 60 %. Après une administration orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les selles est de 20 à 30 %.

Après une administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. Il semble que l'absorption de la metformine soit non linéaire. Aux doses et schémas posologiques habituels, les concentrations plasmatiques de metformine à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures, et sont généralement inférieures à 1 µg/ml. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (C_{max}) n'ont pas excédé 5 µg/ml, même aux posologies maximales.

Distribution

La fixation aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique, et apparaît approximativement au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution.

Le volume de distribution (V_d) moyen est compris entre 63 et 276 litres.

Biotransformation

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.

Élimination

La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 ml/mn, indiquant une élimination par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Après une administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures.

En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est diminuée proportionnellement à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit à un allongement de la demi-vie d'élimination, et entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine.

LIEES AU GLIBENCLAMIDE

Absorption

Après une administration orale, le glibenclamide est très fortement absorbé (> 95 %). La concentration plasmatique maximale est atteinte en environ 4 heures.

Distribution

Le glibenclamide est fortement lié à l'albumine plasmatique (99 %), pouvant expliquer certaines interactions médicamenteuses.

Biotransformation

Le glibenclamide est complètement métabolisé par le foie en deux métabolites. L'insuffisance hépatocellulaire diminue le métabolisme et ralentit de manière importante son élimination.

Élimination

Le glibenclamide est éliminé sous forme de métabolites par voie biliaire (60 %) et rénale (40 %).

L'élimination est complète en 45 à 72 heures. La demi-vie d'élimination terminale est de 4 à 11 heures.

L'excrétion biliaire des métabolites augmente en cas d'insuffisance rénale, proportionnellement à la sévérité de l'atteinte rénale, jusqu'à une clairance de la créatinine de 30 ml/min. Ainsi l'élimination du glibenclamide n'est pas modifiée par l'insuffisance rénale tant que la clairance de la créatinine reste supérieure à 30 ml/mn.

Population pédiatrique

Il n'y a pas de différence dans la pharmacocinétique du glibenclamide et de la metformine entre des patients pédiatriques et des adultes en bonne santé de même poids et de même sexe.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune étude préclinique n'a été réalisée avec l'association. L'évaluation des données de sécurité précliniques de chacun des constituants metformine et glibenclamide, basées sur des études conventionnelles de toxicité après des doses répétées, de génotoxicité, de carcinogenèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme.

Les études réalisées chez l'animal avec la metformine et le glibenclamide n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects pendant la grossesse, le développement fœtal et embryonnaire, la mise bas ou le développement post-natal (voir rubrique 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone K30, stéarate de magnésium.

Pelliculage

OPADRY OY-L-24808 (orange) : lactose monohydraté, hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 600 comprimés pelliculés sous plaquettes transparentes ou opaques (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MERCK SANTE S.A.S
37, RUE SAINT-ROMAIN
69379 LYON CEDEX 08

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 358 013 3 3: 20 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 358 015 6 2: 28 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 358 016 2 3: 30 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 563 555 9 4: 50 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 358 018 5 2: 56 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 358 019 1 3: 60 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 358 021 6 3: 84 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 358 022 2 4: 90 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 563 556 5 5: 100 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 358 024 5 3: 120 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 358 025 1 4: 180 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.