**Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή**

**Normell (2,5 + 400) mg επικαλυμμένο δισκίο**

Glibenclamide+metformin hydrochloride

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.

- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

- Η συνταγή γι’ αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.

- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια,, ενημερώστε το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1 Τι είναι το Normell και ποια είναι η χρήση του

2 Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Normell

3 Πώς να πάρετε το Normell

4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

5 Πώς να φυλάσσετε το Normell

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

**1. Τι είναι το Normell και ποια είναι η χρήση του**

Το Νormell περιέχει συνδυασμό δύο ουσιών, της γλιβενκλαμίδης και της μετφορμίνης, και είναι ένα από του στόματος χορηγούμενο φάρμακο που ανήκει στην ομάδα των αντιδιαβητικών.

Μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης (τύπου 2), ιδιαίτερα σε παχύσαρκα άτομα που δεν ρυθμίζεται με σωστή υγιεινοδιαιτητική αγωγή και σουλφονυλουρίες και που για διάφορους λόγους δεν είναι δυνατή η χορήγηση ινσουλίνης.

**2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Normell**

**Μην πάρετε το Normell**

- σε περίπτωση αλλεργίας στη γλιβενκλαμίδη ή την υδροχλωρική μετφορμίνη, τα παράγωγα των σουλφοναμιδών, τα διγουανίδια ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

- σε ινσουλινοεξαρτώμενο, οξεωτικό και λανθάνων διαβήτη,

- σε διαβητικό κώμα και προκώμα,

- σε προδιαβητική κατάσταση,

- στην κύηση και γαλουχία.

- σε βαριάς μορφής νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, ανεπάρκεια των επινεφριδίων.

- σε βαριάς μορφής παθήσεις του κυκλοφορικού (καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενής, τοξική ή σηπτική καταπληξία, διαταραχές της περιφερικής αρτηριακής κυκλοφορίας), αναπνευστική ανεπάρκεια.

- σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με βοσεντάνη (βλ. παράγραφο 2. Άλλα φάρμακα και Normell).

- σε χρόνιος αλκοολισμό, διαβητικοί με προηγούμενο γαλακτικής οξέωσης από λήψη διγουανιδίων, επίπεδα κρεατινίνης ορού μεγαλύτερα από 12 mg/l. Kατά τη διάρκεια της αγωγής με διουρητικά ή αντιυπερτασικά που είναι δυνατόν να προκαλέσουν διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας.

- σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινολογικές μελέτες, στις οποίες χρησιμοποιούνται ιωδιούχα σκιαγραφικά μέσα, π.χ. ενδοφλέβια πυελογραφία, ενδοφλέβια χολαγγειογραφία, αγγειογραφία ή τομογραφία. Σε αυτούς τους ασθενείς δεν θα πρέπει να χορηγείται το Normell για τουλάχιστον 48 ώρες πριν από την ακτινολογική εξέταση.

Αφότου διεξαχθεί η εξέταση στην οποία χρησιμοποιήθηκαν ιωδιούχα σκιαγραφικά μέσα, το Normell πρέπει να μη χορηγείται για τουλάχιστον 48 ώρες και συνιστάται όπως επαναχορηγηθεί μόνο εφόσον επιτευχθούν σταθερές μεταβολικές συνθήκες και αφού πλέον έχει επαναξιολογηθεί η νεφρική λειτουργία και βρέθηκε ότι είναι φυσιολογική.

* σε ασθενείς που ακολουθούν έντονα διαιτητικά σχήματα χαμηλών θερμίδων και ειδικότερα σε καταστάσεις νηστείας, βαριάς μορφής διατροφικά νοσήματα, βαριές οξείες αιμορραγίες, καταπληξία, γάγγραινα.

**Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το NORMELL.

**Γλιβενκλαμίδη**

Τα κλινικά σημεία της υπεργλυκαιμίας είναι: συχνουρία, έντονη δίψα, ξηροστομία και ξηρό δέρμα.

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις stress (π.χ. τραυματισμοί, χειρουργικές επεμβάσεις, εμπύρετες λοιμώξεις) μπορεί να επιδεινωθεί η ρύθμιση της γλυκόζης στο αίμα και μπορεί να απαιτηθεί προσωρινή μετάβαση σε ινσουλίνη προκειμένου να επιτευχθεί καλός μεταβολικός έλεγχος.

Άτομα αλλεργικά στα παράγωγα σουλφοναμίδης μπορεί να εμφανίσουν αλλεργική αντίδραση και στη γλιβενκλαμίδη.

Για να επιτευχθεί ο στόχος από την αγωγή με Normell - καλύτερος έλεγχος του σακχάρου στο αίμα -, η πιστή τήρηση σωστής δίαιτας, η τακτική και επαρκής σωματική άσκηση και αν είναι απαραίτητο, η μείωση του σωματικού βάρους είναι εξίσου αναγκαία όπως η κανονική λήψη του Normell.

Κατά τη διάρκεια αγωγής με Normell θα πρέπει να μετρώνται συστηματικά τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και στα ούρα. Επιπλέον, συνιστάται να διεξάγονται τακτικοί προσδιορισμοί του κλάσματος της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.

Η παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και στα ούρα επίσης βοηθά στη διαπίστωση αποτυχίας στη θεραπεία, είτε πρωτογενώς είτε δευτερογενώς.

Σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες (π.χ. με τη συναίνεση της Ευρωπαϊκής Εταιρείας για τη μελέτη του Σακχαρώδους Διαβήτη [EASD]), συνιστάται επίσης η παρακολούθηση συγκεκριμένων άλλων παραμέτρων.

Όταν αρχίζει η αγωγή, θα πρέπει να πληροφορηθεί ο ασθενής για τα αποτελέσματα και τους κινδύνους του Normell καθώς και για την αλληλεπίδρασή του με τα διαιτητικά μέτρα και τη σωματική άσκηση. Θα πρέπει ακόμη να τονισθεί η σημασία της επαρκούς συνεργασίας.

Ο ασθενής και ο ιατρός θα πρέπει να αντιλαμβάνονται τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας, γεγονός απαραίτητο εξάλλου κατά την αγωγή με οποιοδήποτε φάρμακο που μειώνει τη γλυκόζη στο αίμα.

Παράγοντες που ευνοούν την υπογλυκαιμία είναι: απροθυμία ή (πλέον σύνηθες σε ηλικιωμένους ασθενείς) αδυναμία του ασθενή για συνεργασία, υποσιτισμός, ακανόνιστη λήψη γευμάτων ή ελλιπή γεύματα, έλλειψη ισορροπίας μεταξύ σωματικής άσκησης και πρόσληψης υδατανθράκων, αλλαγές στη δίαιτα, διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, υπερδοσολογία με Normell, συγκεκριμένοι αστάθμητοι παράγοντες του ενδοκρινικού συστήματος που επηρεάζουν το μεταβολισμό των υδατανθράκων ή την απορρύθμιση της υπογλυκαιμίας (όπως για παράδειγμα σε συγκεκριμένες διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδή και σε ανεπάρκεια του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης ή του φλοιού των επινεφριδίων), συγχορήγηση με άλλα συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 2. Άλλα φάρμακα και Normell), αγωγή με Normellσε απουσία οποιασδήποτε ένδειξης.

Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώσει τον ιατρό σχετικά με τέτοιους παράγοντες και υπογλυκαιμικά επεισόδια, επειδή αυτά μπορεί να υποδεικνύουν την ανάγκη για ιδιαίτερα προσεκτική παρακολούθηση.

Εφόσον παρουσιαστούν τέτοιοι παράγοντες κινδύνου για υπογλυκαιμία, θα πρέπει να τροποποιηθεί η δόση του Normellή ολόκληρη η αγωγή. Αυτό ισχύει επίσης όταν παρουσιαστεί κάποιο νόσημα κατά την αγωγή ή όταν διαφοροποιηθεί ο τρόπος ζωής του ασθενή.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι ιδιαίτερα ευπαθείς στην υπογλυκαιμική δράση των φαρμάκων μείωσης της γλυκόζης. Η υπογλυκαιμία μπορεί να είναι δύσκολο να αναγνωριστεί στους ηλικιωμένους. Η αρχική δόση και η δόση συντήρησης πρέπει να εξατομικεύεται και να προσαρμόζεται αναλόγως από τον θεράποντα ιατρό για την αποφυγή υπογλυκαιμικών αντιδράσεων.

Τα συμπτώματα εκείνα της υπογλυκαιμίας που απεικονίζουν την αδρενεργική αντίδραση του οργανισμού (βλ. παράγραφο 4) μπορεί να είναι ηπιότερα ή να είναι απόντα, όταν παρουσιάζεται βαθμιαία υπογλυκαιμία, όταν υπάρχει αυτόνομη νευροπάθεια ή όταν ο ασθενής λαμβάνει συγχρόνως αναστολείς των β-υποδοχέων, κλονιδίνη, ρεζερπίνη, γουανεθιδίνη ή άλλα συμπαθητικολυτικά φάρμακα.

Η υπογλυκαιμία σχεδόν πάντα μπορεί να ελεγχθεί έγκαιρα με άμεση χορήγηση υδατανθράκων (γλυκόζη ή ζάχαρη, π.χ. κύβοι ζάχαρης, φρουτοχυμός με ζάχαρη ή τσάι). Για το λόγο αυτό οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν μαζί τους κατ’ ελάχιστον 20 g γλυκόζης κάθε στιγμή. Ίσως χρειάζονται τη βοήθεια άλλων ατόμων για την αποφυγή επιπλοκών.

Για την αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας τα τεχνητά γλυκαντικά δεν είναι αποτελεσματικά.

Παρά τα κατ’ αρχήν ικανοποιητικά μέτρα αντιμετώπισης, η υπογλυκαιμία μπορεί να επανεμφανισθεί. Γι’ αυτό οι ασθενείς θα πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση.

Σε σοβαρή υπογλυκαιμία ή σε παρατεταμένο επεισόδιο, που μπορεί να ελεγχθεί μόνον παροδικά με τη συνήθη ποσότητα ζάχαρης απαιτείται περαιτέρω άμεση αντιμετώπιση και παρακολούθηση από τον ιατρό ενώ σε μερικές περιπτώσεις ακόμη και εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο.

Αν οι διαβητικοί αλλάξουν ιατρό (π.χ. εισαγωγή σε νοσοκομείο μετά από ατύχημα, ασθένεια σε διακοπές), θα πρέπει να τον ενημερώσουν σχετικά με το νόσημά τους και την προηγούμενη αγωγή.

Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε αρρώστους με καρδιαγγειακή νόσο καθώς επίσης και σε ηλικιωμένα άτομα λόγω αυξημένου κινδύνου σοβαρής υπογλυκαιμίας.

Σε ασθενείς με ανεπάρκεια του ενζύμου G6PD που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με σουλφονυλουρίες μπορεί να προκληθεί αιμολυτική αναιμία. Αφού η γλιβενκλαμίδη ανήκει στην κατηγορία των σουλφονυλουριών απαιτείται προσοχή από τους ασθενείς με ανεπάρκεια του G6PD και εναλλακτικά πρέπει να ληφθεί υπόψη η χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος που δεν ανήκει στις σουλφονυλουρίες.

Λόγω της περιεχόμενης σορβιτόλης, οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

**Μετφορμίνη**

Ο ασθενής θα πρέπει να διδαχθεί να αναγνωρίζει τα πρώτα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης (ναυτία, έμετος, οξονουρία), της υπογλυκαιμίας (έντονη πείνα, εφίδρωση, τρόμος, ευερεθιστότητα, ανησυχία, καταθλιπτική διάθεση, κεφαλαλγία, διαταραχές ύπνου), παροδικών νευρολογικών διαταραχών (τέτοια όπως διαταραχές όρασης, διαταραχές ομιλίας, συμπτώματα παράλυσης ή παραισθησίες) και υπεργλυκαιμίας (έντονη δίψα, ξηροστομία και ξηρό δέρμα, συχνή ούρηση) προκειμένου να ειδοποιήσει αμέσως τον ιατρό.

Η θνησιμότητα από γαλακτική οξέωση υπερβαίνει το 50% και γι’ αυτό πρέπει να τηρούνται αυστηρά οι ενδείξεις και αντενδείξεις του φαρμάκου.

Να αποφεύγεται η λήψη του προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά καθώς και η σύγχρονη λήψη οινοπνεύματος, όπως ακόμη και η υπέρβαση της συνιστώμενης δόσης. Να διακόπτεται αμέσως σε εμφάνιση εκδηλώσεων γαλακτικής οξέωσης.

Ο ασθενής θα πρέπει να ακολουθεί αυστηρά τις ιατρικές οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης, καθώς επίσης και με το παράλληλο διαιτητικό σχήμα και τη σωματική άσκηση.

Η ημερήσια δόση της μετφορμίνης ποτέ δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2,5 g.

Να χορηγείται με προσοχή σε άτομα μεγαλύτερα των 65 ετών.

Επειδή πρόκειται για συνδυασμό σουλφονυλουρίας, με τη χρήση του Normell πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (τύπου 2, διαβήτης της ώριμης ηλικίας) και μη κετονογόνο, ο οποίος δεν μπορεί να ελεγχθεί με σουλφονυλουρία μόνη και όπου δεν ενδείκνυται η χορήγηση ινσουλίνης.

Λόγω της ύπαρξης διγουανίδης θα πρέπει να διεξάγονται έλεγχοι της νεφρικής λειτουργίας, όπως προσδιορισμοί της κρεατινίνης ορού, πριν από την έναρξη της αγωγής και αργότερα κάθε δύο μήνες κατά το πρώτο εξάμηνο της αγωγής και μετά κάθε έξι μήνες.

Χειρουργική επέμβαση:

Η υδροχλωρική μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται 48 ώρες πριν την προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση με γενική αναισθησία και συνήθως δεν θα πρέπει να επαναλαμβάνεται νωρίτερα από 48 ώρες μετά.

Η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων θυρεοειδικής ορμόνης (TSH) συνιστάται σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό.

Η μακροχρόνια θεραπεία με μετφορμίνη έχει συσχετισθεί με μια μείωση των επιπέδων της βιταμίνης Β12 στον ορό που μπορεί να προκαλέσουν περιφερική νευροπάθεια. Η παρακολούθηση του επιπέδου της βιταμίνης Β12 συνιστάται

Σημείωση: Είναι πιθανή η παρουσία λεπτής λευκής σκόνης ή μικρών ανωμαλιών στην επιφάνεια των δισκίων.

**Άλλα φάρμακα και Normell**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

**Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί**

*Βοσεντάνη*

Αυξημένο ποσοστό διαταραχής των ηπατικών ενζύμων παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα γλιβενκλαμίδη με βοσεντάνη. Γι’ αυτό, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται αυτός ο συνδυασμός (βλ. παράγραφο 2).

**Να λαμβάνονται υπόψη**

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ή διακόπτουν τη λήψη άλλων συγκεκριμένων φαρμάκων, ενώ βρίσκονται υπό αγωγή με Normell μπορεί να εμφανίσουν αλλαγές στον έλεγχο του σακχάρου του αίματος.

Η γλιβενκλαμίδη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9 και σε μικρότερο βαθμό από το CYP3A4. Αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη όταν η γλιβενκλαμίδη συγχορηγείται με επαγωγείς ή αναστολείς του CYP2C9.

Ενίσχυση της υπογλυκαιμικής του δράσης και γι’ αυτό σε μερικές περιπτώσεις υπογλυκαιμία είναι δυνατόν να παρουσιασθεί κατά τη συγχορήγηση με άλλα φάρμακα, όπως ινσουλίνη και άλλα από του στόματος χορηγούμενα αντιδιαβητικά, αναστολείς του ΜΕΑ, αναβολικά στεροειδή και ανδρικές ορμόνες, αζαπροπαζάνη, χλωραμφενικόλη, παράγωγα κουμαρίνης, κυκλοφωσφαμίδη, δισοπυραμίδη, φενφλουραμίνη, φαινυραμιδόλη, φιβράτες, φλουοξετίνη, ιφωσφαμίδη, αναστολείς της ΜΑΟ, μικοναζόλη, οξυφαινοβουταζόνη, παρααμινοσαλικυλικό οξύ, πεντοξυφυλλίνη παρεντερικά σε υψηλές δόσεις, φαινυλοβουταζόνη, προβενεσίδη, κινολόνες, σαλικυλικά, σουλφυνπυραζόνη, σουλφοναμίδες, συμπαθητικολυτικές ουσίες (όπως αναστολείς των β-υποδοχέων και γουανεθιδίνη), κλαριθρομυκίνη, τετρακυκλίνες, τριτοκουαλίνη, τροφωσφαμίδη.

Μείωση της υπογλυκαιμικής δράσης του Normell και κατά συνέπεια αυξημένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα δυνατόν να παρατηρηθούν κατά την ταυτόχρονη λήψη με άλλα φάρμακα, όπως ακεταζολαμίδη, βαρβιτουρικά, διαζοξείδη, διουρητικά, θειαζιδικά διουρητικά, επινεφρίνη (αδρεναλίνη) και άλλα συμπαθητικομιμητικά σκευάσματα, γλυκαγόνη, κορτικοστεροειδή, καθαρτικά (μετά από παρατεταμένη χρήση), νικοτινικό οξύ (σε υψηλές δόσεις), οιστρογόνα και προγεσταγόνα, φαινοθειαζίνες, φαινυτοΐνη, θυρεοειδικές ορμόνες, ριφαμπικίνη.

Κατά τη συγχορήγηση με Η2-ανταγωνιστές, κλονιδίνη και ρεζερπίνη μπορεί να προκληθεί αύξηση ή μείωση της υπογλυκαιμικής δράσης του Normell.

Τα σημεία της αδρενεργικής αντίδρασης στην υπογλυκαιμία μπορεί να μειωθούν ή να εκλείπουν υπό την επήρεια συμπαθητικολυτικών φαρμάκων, όπως είναι οι αναστολείς των β-υποδοχέων, η κλονιδίνη, η γουανεθιδίνη και η ρεζερπίνη.

Τόσο η οξεία όσο και η χρόνια λήψη οινοπνεύματος μπορεί να ενισχύσει ή να ελαττώσει το υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα της γλιβενκλαμίδης με απρόβλεπτο τρόπο.

Η γλιβενκλαμίδη είναι δυνατόν να ενισχύσει ή να μειώσει τη δράση των κουμαρινικών παραγώγων.

Η γλιβενκλαμίδη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση στο πλάσμα της κυκλοσπορίνης και πιθανώς να οδηγήσει σε αυξημένη τοξικότητα αυτής. Επομένως συστήνεται όταν συγχορηγούνται τα δύο αυτά φάρμακα η παρακολούθηση και προσαρμογή της δοσολογίας της κυκλοσπορίνης.

Η colesevelam συνδέεται στη γλιβενκλαμίδη και ελαττώνει την απορρόφηση της γλιβενκλαμίδης από το γαστρεντερικό σωλήνα. Δεν παρατηρήθηκε κάποια αλληλεπίδραση όταν η γλιβενκλαμίδη λήφθηκε τουλάχιστον 4 ώρες πριν την colesevelam. Επομένως η γλιβενκλαμίδη θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 4 ώρες πριν την colesevelam.

Η μετφορμίνη μπορεί να μειώσει την αντιπηκτική δράση φαινπροκουμόνης. Ως εκ τούτου, συνιστάται στενή παρακολούθηση του INR.

Η λεβοθυροξίνη μπορεί να μειώσει την υπογλυκαιμική δράση της μετφορμίνης. Η παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα συνιστάται, ειδικά όταν αρχίζει ή διακόπτεται η θεραπεία με θυρεοειδικές ορμόνες και η δοσολογία της μετφορμίνης πρέπει να αναπροσαρμόζεται εφόσον χρειάζεται.

**Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Normell δεν πρέπει να χορηγείται κατά την κύηση. Η ασθενής πρέπει να μεταταχθεί σε ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της κύησης.

Ασθενείς που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, θα πρέπει να ενημερώσουν τον ιατρό τους. Οι ασθενείς αυτές θα πρέπει να μεταταχθούν σε ινσουλίνη.

Προς αποφυγή πιθανής πρόσληψης με το μητρικό γάλα, δεν θα πρέπει να χορηγείται το Normell σε θηλάζουσες. Αν είναι αναγκαίο, η ασθενής πρέπει να μεταταχθεί σε ινσουλίνη ή να σταματήσει τη γαλουχία.

**Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Η εγρήγορση και η ταχύτητα αντίδρασης μπορεί να επηρεασθούν από υπογλυκαιμικά ή υπεργλυκαιμικά επεισόδια και ειδικότερα κατά την έναρξη ή μετά από αλλαγή της αγωγής ή όταν δεν λαμβάνεται κανονικά το Normell. Aυτό μπορεί, για παράδειγμα, να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή το χειρισμό μηχανημάτων.

**Το Normell περιέχει σορβιτόλη**

Λόγω της περιεχόμενης σορβιτόλης, οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Aν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

**3. Πώς να πάρετε το Normell**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Κατά κανόνα, η δοσολογία του φαρμάκου διέπεται από τα επιθυμητά επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

Η δόση της γλιβενκλαμίδης πρέπει να είναι η ελάχιστη δυνατή, που μπορεί να είναι αποτελεσματική.

Η δοσολογία του Normell θα πρέπει να ρυθμίζεται με βάση τη μεταβολική κατάσταση του ασθενή.

Λάθη, όπως π.χ. παράλειψη λήψης μιας δόσης δεν θα πρέπει ποτέ να διορθωθεί στη συνέχεια με χορήγηση μεγαλύτερης δόσης.

Με βάση την κλινική μελέτη που διεξήχθη, προτείνεται το ακόλουθο δοσολογικό σχήμα:

**•** Ασθενείς που δεν ρυθμίστηκαν μόνο με υγιεινοδιαιτητική αγωγή, έναρξη της αγωγής με 1/2 δισκίο ημερησίως, αύξησή της κατά 1/2 δισκίο κάθε φορά με βάση τις τιμές των επιπέδων σακχάρου στο αίμα μέχρι το μέγιστο των 4 δισκίων ημερησίως.

**•** Ασθενείς ανθεκτικοί σε άλλα από του στόματος χορηγούμενα υπογλυκαιμικά φάρμακα και ασθενείς όχι αποκλειστικά ινσουλινοεξαρτώμενοι, στους οποίους μικρές δόσεις ινσουλίνης μπορούν να αντικατασταθούν, μετά από διακοπή τουλάχιστον 24 ωρών, με χορήγηση 2 δισκίων ημερησίως. Αύξηση κατά 1/2 δισκίο ημερησίως μέχρις ότου επιτευχθεί μεταβολικό ισοζύγιο.

Δευτερογενής προσαρμογή της δοσολογίας

Επειδή η βελτίωση του ελέγχου του διαβήτη συσχετίζεται από μόνη της με υψηλότερη ευαισθησία στην ινσουλίνη, οι ανάγκες σε γλιβενκλαμίδη μπορεί να μειωθούν καθώς συνεχίζεται η αγωγή. Προκειμένου να αποφευχθεί η υπογλυκαιμία θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η έγκαιρη μείωση ή η διακοπή της αγωγής γλιβενκλαμίδης.

Τα δισκία γλιβενκλαμίδης καταπίνονται ολόκληρα, χωρίς να μασώνται, με επαρκή ποσότητα υγρών, π.χ. περίπου με μισό ως ένα ποτήρι νερό.

**Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Normell από την κανονική**

**Γλιβενκλαμίδη**

Σημεία και συμπτώματα

Οξεία υπερδοσολογία καθώς και μακροχρόνια αγωγή με πολύ υψηλή δόση γλιβενκλαμίδης πιθανόν να οδηγήσει σε σοβαρή, παρατεταμένη, επικίνδυνη για τη ζωή υπογλυκαιμία.

Αντιμετώπιση

Μόλις εντοπιστεί η υπερδοσολογία από το Normell, θα πρέπει να ενημερωθεί ο ιατρός χωρίς καθυστέρηση. Στον ασθενή θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως ζάχαρη, αν είναι δυνατό υπό μορφή γλυκόζης, εκτός και αν ο ιατρός είναι σε θέση να αντιμετωπίσει την υπερδοσολογία.

Ουσιώδους σημασίας είναι η προσεκτική παρακολούθηση μέχρις ότου σιγουρευτεί ο ιατρός, ότι ο ασθενής βρίσκεται εκτός κινδύνου. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η υπογλυκαιμία και τα κλινικά της σημεία μπορεί να επανεμφανιστούν μετά την αρχική ανάνηψη.

Μερικές φορές ίσως είναι απαραίτητη η εισαγωγή σε νοσοκομείο, ακόμη και ως προληπτικό μέτρο. Ειδικότερα, σημαντική υπερδοσολογία και σοβαρές αντιδράσεις με σημεία τέτοια όπως απώλεια συνείδησης ή άλλες σοβαρές νευρολογικές διαταραχές σημαίνουν ιατρική έκτακτη ανάγκη και απαιτούν άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση και εισαγωγή στο νοσοκομείο.

Αν, για παράδειγμα, ο ασθενής είναι αναίσθητος, χορηγείται ενδοφλέβια ένεση συμπυκνωμένου διαλύματος γλυκόζης (για ενήλικες έναρξη, π.χ. με 40 ml διαλύματος 20%). Εναλλακτικά, σε ενήλικες μπορεί να ληφθεί υπόψη η χορήγηση γλουκαγόνης π.χ. σε δόσεις 0,5-1 mg ενδοφλεβίως, υποδορίως ή ενδομυϊκώς. Ιδιαίτερα σε βρέφη και νεαρά παιδιά, όταν αντιμετωπίζεται θεραπευτικά η υπογλυκαιμία θα πρέπει να γίνει πολύ προσεκτικά η προσαρμογή της δόσης γλυκόζης λόγω της πιθανότητας πρόκλησης επικίνδυνης υπεργλυκαιμίας και πρέπει να ελέγχεται με στενή παρακολούθηση η γλυκόζη στο αίμα.

Ασθενείς οι οποίοι έλαβαν ποσότητα Normell, επικίνδυνη για τη ζωή χρειάζονται αποτοξίνωση (π.χ. με πλύση στομάχου και χορήγηση ιατρικού άνθρακα).

Μετά την ολοκλήρωση της οξείας υποκατάστασης γλυκόζης, συνήθως είναι απαραίτητη η ενδοφλέβια έγχυση γλυκόζης σε χαμηλότερη συγκέντρωση έτσι ώστε να διασφαλιστεί ότι δεν θα επαναληφθεί η υπογλυκαιμία. Για τουλάχιστον 24 ώρες θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά τα επίπεδα γλυκόζης του ασθενή στο αίμα. Σε βαριές περιπτώσεις με παρατεταμένη πορεία, η υπογλυκαιμία ή ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας μπορεί να εμμένει για μερικές ημέρες.

**Μετφορμίνη**

Υπογλυκαιμία δεν έχει παρατηρηθεί με δόσεις μετφορμίνης μέχρι 85 g, αν και γαλακτική οξέωση έχει παρουσιαστεί σε αυτές τις περιστάσεις. Υψηλή υπερδοσολογία ή οι συνακόλουθοι κίνδυνοι της μετφορμίνης μπορεί να οδηγήσουν σε γαλακτική οξέωση. Η γαλακτική οξέωση είναι επείγουσα ιατρική κατάσταση και πρέπει να αντιμετωπίζεται στο νοσοκομείο. Η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την απομάκρυνση του γαλακτικού οξέος και της μετφορμίνης είναι η αιμοδιύλιση.

Παγκρεατίτιδα δύναται να παρουσιαστεί στο πλαίσιο μιας υπερδοσολογίας από μετφορμίνης.

**Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Normell**

Αν πρέπει να λαμβάνεται το φάρμακο συνεχώς και παραλείψετε μια δόση, θα πρέπει να πάρετε τη δόση αυτή το ταχύτερο δυνατόν. Αν, εν τούτοις, πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση μη λάβετε τη δόση που παραλείψατε, αλλά συνεχίστε κανονικά τη θεραπεία.Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου,ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

**4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Γλιβενκλαμίδη**

***Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης***

Η υπογλυκαιμία, μερικές φορές παρατεταμένη και ακόμη επικίνδυνη για τη ζωή, μπορεί να εμφανισθεί ως επακόλουθο της υπογλυκαιμικής δράσης του Normell. Αυτό συμβαίνει όταν δεν υπάρχει ισορροπία μεταξύ της δοσολογίας του Normell, της πρόσληψης υδατανθράκων (δίαιτα), της σωματικής άσκησης και άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το μεταβολισμό.

Πιθανά συμπτώματα της υπογλυκαιμίας περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, έντονη πείνα, ναυτία, έμετο, κόπωση, υπνηλία, διαταραγμένο ύπνο, νευρικότητα, επιθετικότητα, ελάττωση της ικανότητας συγκέντρωσης, εγρήγορση και αντιδράσεις, κατάθλιψη, σύγχυση, διαταραχές ομιλίας, αφασία, διαταραχές όρασης, τρόμος, πάρεση, διαταραχές αισθητικότητας, ζάλη, αδυναμία, απώλεια αυτοελέγχου, παραλήρημα, εγκεφαλικούς σπασμούς, υπνηλία και απώλεια συνείδησης μέχρι και κώμα, ρηχή αναπνοή και βραδυκαρδία.

Επιπλέον, τα σημεία μιας αδρενεργικής αντιρρυθμιστικής δράσης μπορεί να είναι παρόντα, όπως εφίδρωση, ιδρωμένο δέρμα, άγχος, ταχυκαρδία, υπέρταση, αίσθημα παλμών, στηθάγχη και καρδιακές αρρυθμίες

Η κλινική εικόνα ενός σοβαρού υπογλυκαιμικού επεισοδίου μπορεί να ομοιάζει με εκείνη της αιφνίδιας προσβολής.

Τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας σχεδόν πάντα υποχωρούν όταν η υπογλυκαιμία διορθώνεται.

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, η συγκέντρωση νατρίου στον ορό μπορεί να μειωθεί.

***Οφθαλμικές διαταραχές***

Ιδιαίτερα κατά την έναρξη της αγωγής πιθανόν να εμφανισθούν παροδικές διαταραχές της όρασης που οφείλονται σε αλλαγές των επιπέδων σακχάρου στο αίμα. Το αίτιο είναι μια παροδική εξοίδηση και άρα μεταβολή στο δείκτη διάθλασης των φακών, γεγονός το οποίο έχει σχέση με τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα.

***Διαταραχές του γαστρεντερικού***

Παροδικά είναι δυνατόν να παρουσιαστούν γαστρεντερικά συμπτώματα όπως ναυτία, έμετος, αίσθημα πίεσης ή πληρότητας στο επιγάστριο, κοιλιακό άλγος και διάρροια. Ωστόσο, παρά τη συνέχιση της θεραπείας, αυτά συχνά υποχωρούν και συνήθως δεν απαιτούν τη διακοπή του Normell.

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις μπορεί να εκδηλωθεί ηπατίτιδα, αύξηση των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων ή/και χολόσταση και ίκτερος που μπορεί να εξελιχθούν σε επικίνδυνη για τη ζωή ηπατική ανεπάρκεια, μολονότι μπορεί να υποχωρήσει μετά από τη διακοπή του Normell.

***Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος***

Δυνατόν να εμφανιστούν αλλοιώσεις της αιματολογικής εικόνας, ενδεχομένως επικίνδυνες για τη ζωή. Μπορεί να περιλαμβάνουν, σπανίως, ήπια έως σοβαρή θρομβοπενία (π.χ. εμφανίζεται ως πορφύρα) και σε μεμονωμένες περιπτώσεις αιμολυτική αναιμία, ερυθροπενία, λευκοπενία, κοκκιοκυτταροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία και πανκυτταροπενία (π.χ. λόγω καταστολής του μυελού). Κατά κανόνα, οι αντιδράσεις αυτές είναι αναστρέψιμες με τη διακοπή του Normell.

***Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος***

Μπορεί να παρουσιαστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, αλλεργικές ή ψευδοαλλεργικές αντιδράσεις που μπορεί να προκαλούνται από την ίδια τη γλιβενκλαμίδη, αλλά μπορεί εναλλακτικά να ενεργοποιούνται από τα έκδοχα. Αλλεργία στα παράγωγα σουλφοναμίδης μπορεί επίσης να ευθύνεται για μια αλλεργική αντίδραση στη γλιβενκλαμίδη. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, ήπιες αντιδράσεις με τη μορφή της κνίδωσης μπορεί να εξελιχθούν σε σοβαρές ακόμη και απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις με δύσπνοια και μείωση της αρτηριακής πίεσης που μερικές φορές εξελίσσονται σε καταπληξία. Επομένως, σε περίπτωση κνίδωσης, ο γιατρός πρέπει να ενημερωθεί αμέσως.

***Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού***

Κνησμός, εξανθήματα, πομφολυγώδεις αντιδράσεις, πολύμορφο ερύθημα, δερματίτιδα αποφολιδωτική έχουν παρατηρηθεί. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, ενδέχεται να παρουσιαστεί υπερευαισθησία του δέρματος στο φως.

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις μπορεί να εκδηλωθεί αλλεργική αγγειίτιδα και σε μερικές περιστάσεις μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

Εφόσον παρουσιασθούν τέτοιου είδους ανεπιθύμητες ενέργειες, ο ιατρός θα πρέπει ν’ αποφασίσει, αν θα διακοπεί η αγωγή.

***Παρακλινικές εξετάσεις***

Η γλιβενκλαμίδη, όπως όλες οι σουλφονυλουρίες, μπορεί να προκαλέσει αύξηση του σωματικού βάρους (μη γνωστή συχνότητα).

**Μετφορμίνη**

***Διαταραχές του γαστρεντερικού***

Συμπτώματα από το γαστρεντερικό, όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος και απώλεια της όρεξης (> 10%) είναι πολύ συχνά, συμβαίνουν συχνότερα κατά την έναρξη της θεραπείας και υποχωρούν αυθόρμητα στις περισσότερες περιπτώσεις. Για την πρόληψη από αυτά τα γαστρεντερικά συμπτώματα, συνιστάται η λήψη της μετφορμίνης σε 2 ή 3 ημερήσιες δόσεις κατά τη διάρκεια ή μετά τα γεύματα. Μια αργή αύξηση της δόσης μπορεί επίσης να βελτιώσει γαστρεντερική ανεκτικότητα.

-Η μεταλλική γεύση (3%) είναι συχνή.

***Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης***

- Μείωση των επιπέδων απορρόφησης της βιταμίνης B12 με μείωση των επιπέδων στον ορό έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με μετφορμίνη και φαίνεται γενικά να είναι χωρίς κλινική σημασία (<0,01%). Ωστόσο, περιπτώσεις περιφερικής νευροπάθειας σε ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης Β12 έχουν αναφερθεί από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία (μη γνωστή συχνότητα).

- Η γαλακτική οξέωση (0,03 περιπτώσεις/1000 ασθενείς-έτη) είναι πολύ σπάνια (βλέπε παράγραφο 2. Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις).

Λόγω της ύπαρξης διγουανίδης σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως νεφρική ή καρδιακή ανεπάρκεια δυνατόν να εμφανισθεί γαλακτική οξέωση, η οποία μπορεί να έχει βαριά εξέλιξη, εφόσον δεν διακοπεί η αγωγή και δεν ληφθούν τα απαραίτητα μέτρα αντιμετώπισης.

Για τις διγουανίδες αναφέρθηκαν περιπτώσεις υψηλών επιπέδων γαλακτικού οξέος στο αίμα, αυξημένη σχέση γαλακτικού/πυροσταφυλικού, πτώση της τιμής του pH αίματος, υπεραζωθαιμία, η οποία σε εξαιρετικές περιπτώσεις δεν είχε ευνοϊκή εξέλιξη.

Η γαλακτική οξέωση δυνατόν να επιδεινωθεί από την παράλληλη λήψη οινοπνεύματος.

***Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος***

- Αιμολυτική αναιμία (μη γνωστή συχνότητα)

***Παρακλινικές εξετάσεις***

- Μείωση του επιπέδου θυρεοτροπίνης σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό (μη γνωστή συχνότητα)

- Υπομαγνησιαιμία, στο πλαίσιο της διάρροιας (μη γνωστής συχνότητας)

***Διαταραχές του νευρικού συστήματος***

- Εγκεφαλοπάθεια των βοοειδών (μη γνωστής συχνότητας)

***Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού***

-Ήπιο ερύθημα έχει αναφερθεί σε ορισμένα υπερευαίσθητα άτομα. Η συχνότητα τέτοιων ενεργειών θεωρείται πολύ σπάνια (<0,01%).

- Φωτοευαισθησία (μη γνωστής συχνότητας)

**Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

**5. Πώς να φυλάσσετε το Normell**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά την ΛΗΞΗ(EXP). Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

**6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

**Τι περιέχει το Normell**

* Οι δραστικές ουσίες είναι η γλιβενκλαμίδη και η υδροχλωρική μετφορμίνη.
* Τα άλλα συστατικά είναι άμυλο αραβοσίτου, σορβιτόλη, υπρομελλόζη, μαγνήσιο στεατικό, τάλκης, τιτανίου διοξείδιο (E 171), πολυαιθυλενογλυκόλη.

Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 2,5 mg γλιβενκλαμίδη και 400 mg υδροχλωρική μετφορμίνη.

**Εμφάνιση του Normell και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Στρογγυλά αμφίκυρτα επικαλυμμένα δισκία (διαμέτρου 12 mm) με χαραγή στη μία πλευρά για διάτμηση.

Συσκευάζεται σε κυψέλες των 10 δισκίων η καθεμία. Κάθε κουτί περιέχει 40 δισκία και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

**Sanofi-aventis AEBE**

Λεωφ. Συγγρου 348 – Κτίριο Α

176 74 Καλλιθέα - Αθήνα

Ελλάδα

**Παρασκευαστής**

Sanofi SpA (Scoppito), Ιταλία

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης ανανεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {ημερομηνία}**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων http://www.eof.gr.

**Τηλέφωνο Κέντρου Δηλητηριάσεων: +30 210 77 93 777**