

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

## DAONIL®

γλιβενκλαμίδη

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Daonil

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο Daonil περιέχει ως δραστικό συστατικό γλιβενκλαμίδη 5 mg.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Daonil συνιστάται για την αντιμετώπιση του μη ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη (τύπου 2). Παχύσαρκοι διαβητικοί, όταν η ρύθμιση του διαβήτη δεν επιτυγχάνεται παρά την ελάττωση του σωματικού τους βάρους.

Στα παχύσαρκα διαβητικά άτομα η αρχική αντιδιαβητική αγωγή πρέπει να εστιάζεται στην απώλεια βάρους με βάση τη σωστή ολιγοθερμιδική διαίτα και να αποφεύγεται η χορήγηση των παραγώγων της σουλφονουλουρίας (στα οποία υπάγεται και η γλιβενκλαμίδη), που συμβάλλουν στην αύξηση του σωματικού βάρους, ιδιαίτερα όταν δεν τηρούνται οι διαιτητικοί κανόνες (οι παχύσαρκοι διαβητικοί έχουν ήδη αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στην κυκλοφορία και αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση τους).

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### *Δοσολογία*

Κατά κανόνα η δοσολογία του Daonil διέπεται από τα επιθυμητά επίπεδα σακχάρου στο αίμα. Η δόση του Daonil θα πρέπει να είναι η ελάχιστη δυνατή, που μπορεί να είναι αποτελεσματική.

Η αγωγή με Daonil πρέπει να συστήνεται και να παρακολουθείται από τον ιατρό. Ο ασθενής λαμβάνει το δισκίο στο χρόνο και στις δόσεις που καθόρισε ο ιατρός. Λάθη, όπως π.χ. παράλειψη λήψης μιας δόσης δεν θα πρέπει ποτέ να διορθωθεί στη συνέχεια με χορήγηση μεγαλύτερης δόσης. Μέτρα που έχουν σχέση με τέτοια λάθη και ειδικότερα παράλειψη μιας δόσης ή ενός γεύματος ή σε περίπτωση που η δόση δεν μπορεί να ληφθεί στο συγκεκριμένο χρόνο θα πρέπει να συζητηθούν και να συμφωνηθούν μεταξύ ιατρού και ασθενούς εκ των προτέρων.

Αν εντοπισθεί ότι έγινε λήψη πολύ μεγαλύτερης δόσης ή χορηγήθηκε μια πρόσθετη δόση Daonil, θα πρέπει να ενημερωθεί αμέσως ο ιατρός.

##### *Αρχική δόση και τιτλοποίηση αυτής*

Η συνήθης αρχική δόση είναι 1/2-1 δισκίο Daonil μια φορά την ημέρα. Συνιστάται όπως η αγωγή αρχίσει με την κατά το δυνατό μικρότερη δόση. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τους ασθενείς εκείνους που είναι επιρρεπείς στην υπογλυκαιμία (βλ. παράγραφο 4.4) ή που ζυγίζουν λιγότερο από 50 kg.

Εφόσον είναι απαραίτητο, η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί. Συνιστάται η δόση να αυξηθεί βαθμιαία, δηλαδή όχι μεγαλύτερη αύξηση από 1/2 δισκίο Daonil και σε διάστημα 1-2 εβδομάδων και ακόμη η αύξηση να ακολουθείται από τακτικό έλεγχο του σακχάρου στο αίμα.

#### ***Εύρος δόσης σε ασθενείς με καλά ρυθμισμένο διαβήτη μέγιστες δόσεις***

Η συνήθης εφάπαξ δόση είναι 1/2-2 δισκία. Δεν θα πρέπει να γίνει υπέρβαση της εφάπαξ δόσης των 2 δισκίων. Μεγαλύτερες ημερήσιες δόσεις θα πρέπει να μοιράζονται σε τουλάχιστον δύο διαφορετικές εφάπαξ δόσεις.

Η συνήθης ημερήσια δόση είναι 1-2 δισκία. Δεν συνιστάται η υπέρβαση της συνολικής ημερήσιας δόσης των 3 δισκίων, επειδή μεγαλύτερες δόσεις, μέχρι 4 δισκία την ημέρα είναι αποτελεσματικές μόνον σε εξαιρετικές περιπτώσεις.

#### ***Κατανομή των δόσεων***

Ο ιατρός αποφασίζει για το χρόνο και την κατανομή των δόσεων, έχοντας υπόψη τον πρόσφατο τρόπο ζωής του ασθενή.

Κανονικά η εφάπαξ ημερήσια δόση του Daonil είναι επαρκής.

Ημερήσιες δόσεις μέχρι 10 mg (2 δισκία) μπορεί να ληφθούν πριν από ένα πλούσιο πρόγευμα ή πριν από το πρώτο κύριο γεύμα και οποιαδήποτε υπολειπόμενη ποσότητα της συνολικής ημερήσιας δόσεως στο δείπνο. Είναι πολύ σημαντικό να μην παραλείπονται γεύματα, αφού ήδη έχουν ληφθεί τα δισκία.

#### ***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 Daonil.

Διόρθωση της δόσης θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη, εφόσον αλλάζει το σωματικό βάρος του ασθενή ή διαφοροποιείται ο τρόπος ζωής αυτού ή εμφανίζονται άλλοι παράγοντες που προκαλούν αυξημένη ευαισθησία σε υπο- ή υπεργλυκαιμία (βλ. παράγραφο 4.4).

#### ***Διάρκεια αγωγής***

Η αγωγή με Daonil είναι υπό φυσιολογικές συνθήκες μακροχρόνια.

#### ***Μετάβαση από άλλα από του στόματος αντιδιαβητικά σε γλιβενκλαμίδη***

Δεν υπάρχει ακριβής δοσολογική σχέση μεταξύ γλιβενκλαμίδης και άλλων από του στόματος αντιδιαβητικών. Όταν γίνεται υποκατάσταση άλλων από του στόματος χορηγούμενων αντιδιαβητικών με γλιβενκλαμίδη συνιστάται η διαδικασία να είναι ίδια, όπως με την αρχική δοσολογία, αρχίζοντας με ημερήσιες δόσεις 1/2 -1 δισκίο Daonil. Αυτό εφαρμόζεται ακόμη και στις περιπτώσεις όπου ο ασθενής μεταβαίνει από τη μέγιστη δόση κάποιου άλλου από του στόματος χορηγούμενου αντιδιαβητικού.

Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η ισχύς και η διάρκεια δράσης του προηγούμενου αντιδιαβητικού φαρμάκου. Πιθανόν να απαιτηθεί κάποιο διάστημα διακοπής από τη λήψη φαρμάκων για να αποφευχθεί συσσώρευση της δράσης που καταλήγει στον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας.

#### ***Σημείωση***

Η γλιβενκλαμίδη διακινείται σε διάφορες φαρμακοτεχνικές μορφές σε άλλες χώρες. Ο ασθενής θα πρέπει να συμβουλευτεί τον ιατρό πριν από οποιαδήποτε μετάβαση σε κάποια άλλη μορφή.

### **Χορήγηση**

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

### **4.3 Αντενδείξεις**

Το Daonil δεν πρέπει να χορηγείται:

- Σε ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο (τύπου 1) σακχαρώδη διαβήτη (π.χ. διαβητικοί με ιστορικό κετοοξέωσης)
- Στη θεραπεία της διαβητικής κετοοξέωσης
- Στη θεραπεία του διαβητικού προκώματος ή κώματος
- Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία
- Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία
- Σε ασθενείς με υπερευαισθησία στη γλιβενκλαμίδα
- Σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε κάποιο από τα έκδοχα του Daonil
- Σε εγκύους
- Σε γαλουχούσες γυναίκες
- Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με βοσεντάνη (βλ. παράγραφο 4.5)
- Σε ασθενείς με διαταραχή της επινεφριδικής λειτουργίας.

Στις περιπτώσεις αυτές η θεραπεία με ινσουλίνη είναι αναγκαία. Η ινσουλινοθεραπεία είναι επίσης απαραίτητη (με παροδική διακοπή των αντιδιαβητικών δισκίων) και σε άλλες οξείες καταστάσεις (όπως στο έμφραγμα του μυοκαρδίου, σε κώμα άλλης αιτιολογίας πλην του διαβήτη, βαριές ή παρατενόμενες λοιμώξεις).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### **Προειδοποιήσεις**

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 μετάταξη σε ινσουλίνη προκειμένου να επιτευχθεί καλός μεταβολικός έλεγχος.

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

#### **Προφυλάξεις**

Για να επιτευχθεί ο στόχος από την αγωγή με Daonil - 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 Daonil.

Κατά τη διάρκεια αγωγής με Daonil θα πρέπει να μετρώνται κανονικά 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 Daonil 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 διαίτα
- Διαταραγμένη νεφρική λειτουργία
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία
- Υπερδοσολογία με Daonil
- Συγκεκριμένοι αστάθμητοι παράγοντες του ενδοκρινικού συστήματος που επηρεάζουν το μεταβολισμό των υδατανθράκων ή την απορρόθμιση 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 4.5)
- Αγωγή με Daonil σε 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 Daonil ή ολόκληρη η αγωγή. Αυτό ισχύει επίσης όταν παρουσιαστεί κάποιο νόσημα κατά την αγωγή ή όταν διαφοροποιηθεί ο τρόπος ζωής του ασθενή.

Τα συμπτώματα εκείνα της υπογλυκαιμίας που απεικονίζουν την αδρενεργική αντίδραση του οργανισμού (βλ. παράγραφο 4.8) 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, ρεζεργίνη, 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 σουλφονουριές μπορεί να προκληθεί αιμολυτική αναιμία. Αφού η γλιβενκλαμίδα ανήκει στην κατηγορία των σουλφονουριών απαιτείται προσοχή από τους ασθενείς με ανεπάρκεια του G6PD και εναλλακτικά πρέπει να ληφθεί υπόψη η χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος που δεν ανήκει στις σουλφονουριές.

Λόγω της περιεχόμενης λακτόζης, το προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### ***Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί***

###### ***Βοσεντάνη***

Αυξημένο ποσοστό διαταραχής των ηπατικών ενζύμων παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα γλιβενκλαμίδη με βοσεντάνη.

Τόσο η γλιβενκλαμίδη όσο και η βοσεντάνη αναστέλλουν την αντλία απέκκρισης χολικών αλάτων, προκαλώντας ενδοκυττάρια συσσώρευση κυτταροτοξικών χολικών αλάτων. Γι' αυτό, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται αυτός ο συνδυασμός (βλ. παράγραφο 4.4).

##### ***Να λαμβάνονται υπόψη***

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

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 MEA, αναβολικά στεροειδή και ανδρικές ορμόνες, αζαπροπαζάνη, χλωραμφενικόλη, παράγωγα κουμαρίνης, κυκλοφωσφαμίδη, δισοπυραμίδη, φενφλουραμίνη, φαινυραμιδόλη, φιβράτες, φλουοξετίνη, ιφωσφαμίδη, αναστολείς της MAO, μικοναζόλη, οξυφαινοβουταζόνη, παρααμινοσαλικυλικό οξύ, πεντοξυφυλλίνη παρεντερικά σε υψηλές δόσεις, φαινυλοβουταζόνη, προβενεσίδη, κινολόνες, σαλικυλικά, σουλφονυραζόνη, σουλφοναμίδες, συμπαθητικολυτικές ουσίες (όπως αναστολείς των β-υποδοχέων και γουανεθιδίνη), κλαριθρομυκίνη, τετρακυκλίνες, τριτοκουαλίνη, τροφωσφαμίδη.

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

Κατά τη συγχορήγηση με H<sub>2</sub>-ανταγωνιστές, κλονιδίνη και ρεζερπίνη μπορεί να προκληθεί αύξηση ή μείωση της υπογλυκαιμικής δράσης του Daonil.

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 δόσολογίας

της κυκλοσπορίνης.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

##### ***Κύηση***

Το Daonil δεν πρέπει να χορηγηθεί 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.

##### ***Γαλουχία***

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

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

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 Daonil. Αυτό μπορεί για παράδειγμα να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή το χειρισμό μηχανών.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### ***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 Daonil. Αυτό συμβαίνει όταν δεν υπάρχει ισορροπία μεταξύ της δοσολογίας του Daonil, της πρόσληψης υδατανθράκων (δίαιτα), της σωματικής άσκησης και άλλων παραγόντων που επηρεάζουν το μεταβολισμό.

Τα πιθανά συμπτώματα της υπογλυκαιμίας είναι κεφαλαλγίες, έντονο αίσθημα πείνας, ναυτία, έμετος, ατονία, υπνηλία, διαταραχές ύπνου, ανησυχία, επιθετικότητα, μειωμένη συγκέντρωση, εγρήγορση και ταχύτητα αντιδράσεων, κατάθλιψη, σύγχυση, διαταραχές ομιλίας, αφασία, διαταραχές όρασης, τρόμος, πάρεση, αισθητικές διαταραχές, ζάλη, αδυναμία, απώλεια αυτοελέγχου, παραλήρημα, εγκεφαλικοί σπασμοί, νυσταγμός και απώλεια συνείδησης μέχρι ή και συμπεριλαμβανόμενου του κώματος, ρηχή αναπνοή και βραδυκαρδία.

Επιπλέον μπορεί να παρουσιασθούν σημεία αδρενεργικής αντίδρασης τέτοια όπως εφίδρωση, κρύο 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 σχεδόν πάντα υποχωρούν, όταν διορθωθεί η υπογλυκαιμία.

***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. Εντούτοις παρά τη συνέχιση της αγωγής αυτά συχνά υποχωρούν και συνήθως δεν απαιτούν τη διακοπή του Daonil.

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 Daonil.

**Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος** Δυνατόν να εμφανισθούν αλλοιώσεις της αιματολογικής εικόνας, ενδεχομένως επικίνδυνες για τη ζωή. Μπορεί να περιλαμβάνουν σπάνια 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 Daonil.

**Γενικές διαταραχές** Παροδικά δυνατόν να παρουσιασθούν αλλεργικές ή ψευδοαλλεργικές αντιδράσεις π.χ. υπό μορφή κνησμού ή εξανθήματος. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις ήπιες αντιδράσεις υπό μορφή κνίδωσης μπορεί να εξελιχθούν σε σοβαρές και ακόμη σε αντιδράσεις επικίνδυνες για τη ζωή με δύσπνοια και μείωση της αρτηριακής πίεσης που μερικές φορές εξελίσσονται σε καταπληξία. Όταν παρουσιασθεί κνίδωση, θα πρέπει να κληθεί αμέσως ιατρός.

Δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συνήθως στις πρώτες 6-8 εβδομάδες της θεραπείας) περιλαμβάνουν παροδικά εξανθήματα που σπάνια μπορούν να εξελίσσονται σε πολύμορφο ερύθημα και αποφολιδωτική δερματίτιδα, πυρετό και ίκτερο.

Ερύθημα προσώπου μετά από λήψη οιοπνεύματος (αντίδραση δισουλφυράμης) είναι ασύνηθες στη θεραπεία με γλιβενκλαμίδη. Η γλιβενκλαμίδη στερείται οποιασδήποτε αντιδιουρητικής ενέργειας (αντίθετα ευκολύνει την απέκκριση ύδατος από τα νεφρά).

Η αντίδραση υπερευαισθησίας μπορεί να οφείλεται μόνο στη γλιβενκλαμίδη, ενδεχομένως όμως μπορεί να ενέχεται κάποιο από τα έκδοχα. Αλλεργία στα παράγωγα σουλφοναμίδης μπορεί να ευθύνεται επίσης για την αλλεργική αντίδραση γλιβενκλαμίδης.

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις μπορεί να εκδηλωθεί αλλεργική αγγειίτιδα και σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να αποβεί επικίνδυνη για τη ζωή.

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις δυνατόν να εμφανισθεί φωτοευαισθησία και μπορεί να μειωθεί η συγκέντρωση νατρίου στον ορό.

## 4.9 Υπερδοσολογία

### **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 εντοπισθεί η υπερδοσολογία από το Daonil, 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 σιγουρευθεί ο ιατρός, ότι ο ασθενής βρίσκεται εκτός κινδύνου. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η υπογλυκαιμία και τα κλινικά της σημεία μπορεί να επανεμφανισθούν 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 αναισθητός, 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 γλυκαγόνης 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 Daonil, 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 διασφαλισθεί 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 κάποιες ημέρες.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα από του στόματος για μείωση του σακχάρου του αίματος: Σουλφοναμίδια, παράγωγα ουρίας. Κωδικός ATC: A10B B01.

#### **• Τρόπος δράσης**

Τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς με μη ινσουλινοεξαρτώμενο (τύπου 2) σακχαρώδη διαβήτη, η γλιβενκλαμίδα μειώνει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα διεγείροντας την απελευθέρωση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Η δράση αυτή συσχετίζεται με τη γλυκόζη (βελτίωση στην ανταπόκριση των β-κυττάρων στο φυσιολογικό διεγέρτη, τη γλυκόζη). Επίσης αναφέρθηκε ότι η γλιβενκλαμίδα έχει εξωπαγκρεατική δράση: μειώνει την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ και ενισχύει τη δέσμευση και την ευαισθησία της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς.

#### **• Φαρμακοδυναμικά χαρακτηριστικά**

Μετά από μία εφάπαξ πρωινή δόση η υπογλυκαιμική δράση παραμένει ανιχνεύσιμη για 24 ώρες περίπου.

Κατά τη μακροχρόνια θεραπεία η υπογλυκαιμική δράση της γλιβενκλαμίδης εμμένει, ενώ τα επίπεδα ινσουλίνης επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα.

Η γλιβενκλαμίδα έχει ήπια διουρητική δράση και αυξάνει την κάθαρση του ελεύθερου ύδατος.

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Μετά την από του στόματος χορήγηση η γλιβενκλαμίδα παρουσιάζει ταχεία απορρόφηση.

Η βιοδιαθεσιμότητα των δισκίων γλιβενκλαμίδης ανέρχεται περίπου στο 70%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις ορού επιτυγχάνονται μετά από 2-4 ώρες.

Η πρόσληψη τροφής δεν επηρεάζει σημαντικά την απορρόφηση της γλιβενκλαμίδης.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της γλιβενκλαμίδης στον ορό μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ανέρχεται σε 2 ώρες περίπου. Μετά την από του στόματος χορήγηση ανέρχεται σε 2-5 ώρες, αν και ορισμένες μελέτες προτείνουν ότι σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ο χρόνος ημίσειας ζωής ενδεχομένως είναι μακρύτερος και κυμαίνεται σε 8-10 ώρες.

Δεν υπάρχει συσσώρευση.



Η δέσμευση της γλιβενκλαμίδης με τις πρωτεΐνες ανέρχεται σε ποσοστό >98%. Η δέσμευση αυτή, *in vitro*, εμφανώς είναι μη ιονική.

Η γλιβενκλαμίδα μεταβολίζεται πλήρως από το ήπαρ. Ο βασικός μεταβολίτης είναι ο 4-trans-hydroxyglibenclamide ενώ ένας άλλος είναι ο 3-cis-hydroxyglibenclamide. Οι μεταβολίτες της γλιβενκλαμίδης συμβάλλουν κάπως στην υπογλυκαιμική δράση.

Η αποβολή των μεταβολιτών γίνεται κυρίως μέσω της νεφρικής οδού και της χολής, στο ίδιο ποσοστό, ενώ είναι πλήρης μετά από 45-72 ώρες.

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία παρατηρείται αυξημένη απέκκριση των μεταβολιτών από τη χολή, αν και η αύξηση συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της νεφρικής ανεπάρκειας.

Η γλιβενκλαμίδα διαπερνά στον πλακούντα μόνο σε ελάχιστη ποσότητα. Όπως συμβαίνει με τις άλλες σουλφονουλιδίες, η γλιβενκλαμίδα ενδεχομένως απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

- **Οξεία τοξικότητα**

Η LD<sub>50</sub> για την από του στόματος χορήγηση είναι:

Ποντικός:	> 15 g/kg σωματικού βάρους
Αρουραίος:	> 15 g/kg σωματικού βάρους
Ινδικό χοιρίδιο:	> 15 g/kg σωματικού βάρους
Κουνέλι:	> 10 g/kg σωματικού βάρους
Σκύλος:	> 10 g/kg σωματικού βάρους

Η LD<sub>50</sub> για την ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση είναι:

Αρουραίος: 6,3-8,4 g/kg σωματικού βάρους.

- **Χρόνια τοξικότητα**

Σε αρουραίους οι ημερήσιες, από του στόματος χορηγούμενες δόσεις των 11 mg/kg σωματικού βάρους (200 ppm) και σε σκύλους δόσεις των 20 mg/kg βάρους σώματος για 18 μήνες έγιναν καλά ανεκτές χωρίς σημεία τοξικότητας.

- **Καρκινογένεση**

Σε μια μελέτη ογκογένεσης σε ποντίκια στα οποία χορηγήθηκαν δόσεις μέχρι και 3000 mg/kg βάρους σώματος ημερησίως για 2 χρόνια δεν εντοπίστηκε προαγωγή ή πρόκληση καρκινογένεσης.

- **Μεταλλαξιογόνος δράση**

Σε μια μελέτη ως προς τη μετάλλαξη κατά τη δοκιμασία Salmonella/μικροσωματίων (δοκιμασία Ames) δεν παρουσιάστηκε ένδειξη μεταλλαξιογόνου δράσης. Αυτό επιβεβαιώνεται από αρκετές συμπληρωματικές έρευνες ως προς τη μετάλλαξη που περιγράφονται στη βιβλιογραφία.

- **Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή**

Μελέτες σχετικά με την τερατογένεση σε αρουραίους και κουνέλια δεν εμφάνισαν κάποια σημεία τερατογόνου δράσης από τη γλιβενκλαμίδα. Ωστόσο, μετά από τη χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων (100πλάσια της μέγιστης ημερήσιας θεραπευτικής δόσης) κατά τη φάση της οργανογένεσης παρατηρήθηκαν εμβρυοτοξικές βλάβες (δυσπλασία των οφθαλμών). Τέτοιες αλλοιώσεις μπορούν να εκληφθούν ως συνέπεια της υπερβολικής μείωσης των επιπέδων σακχάρου στο αίμα και επίσης μπορούν να προκληθούν από την υπογλυκαιμία που οφείλεται

στην ινσουλίνη.

Με τη χορήγηση πολύ υψηλών δόσεων γλιβενκλαμίδης σε αρουραίους κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας έχει περιγραφεί παραμόρφωση στα μακρά οστά των απογόνων. Τα ευρήματα αυτά θεωρείται ότι είναι περιγεννητικά και/ή μεταγεννητικά αποτελέσματα.

Σε πολύ μεγάλες δόσεις στα κουνέλια προκαλείται συχνότερα ενδομήτριος θάνατος του εμβρύου και αποβολή σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Υπάρχουν αντιφατικά αποτελέσματα αναφορικά με το αυξημένο ποσοστό ενδομήτριου θανάτου του εμβρύου μετά από πολύ μεγάλες δόσεις σε αρουραίους και ποντίκια.

Δυσπλασίες παρατηρήθηκαν σε παιδιά μητέρων που έλαβαν γλιβενκλαμίδη κατά τη διάρκεια της κύησης. Δεν μπορεί να αποκλειστεί η αιτιώδης σχέση με τη γλιβενκλαμίδη. Υπό αυτό το πρίσμα πρέπει να επισημανθεί, όπως είναι γνωστό, ότι η συχνότητα των δυσπλασιών αυξάνεται σε διαβήτη ανεπαρκώς ελεγχόμενο, ανεξάρτητα από τον τύπο της φαρμακευτικής αγωγής.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

- Λακτόζη μονοϋδρική
- Άμυλο αραβοσίτου
- Άμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο
- Τάλκη
- Μαγνήσιο στεατικό
- Πυριτίου διοξείδιο κolloειδές (υψηλής διασποράς)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

24 μήνες.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το Daonil πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία  $\leq 25$  °C σε μέρος ξηρό, προστατευμένο από το φως.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα δισκία Daonil είναι λευκά, επιμήκη, με χαραγή για διάτμηση και φέρονται σε κυψέλες (blister).

Κάθε συσκευασία περιέχει 2 κυψέλες των 15 δισκίων η καθεμιά, ήτοι ΒΤx30 (BLIST 2 x 15). Επιπλέον διατίθενται και οι συσκευασίες των 60 και των 100 δισκίων για νοσοκομειακή χρήση.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**sanofi-aventis ΑΕΒΕ**

Λεωφ. Συγγρού 348

Κτήριο Α΄

176 74 Καλλιθέα

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

8562/06.02.2007

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

*Ημερομηνία πρώτης άδειας:* 08.05.1970

*Ημερομηνία ανανέωσης άδειας:* 06.02.2007

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

24.06.2010