

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Normell

Glibenclamide+metformin hydrochloride

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Normell

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο δισκίο Normell περιέχει ως δραστικά συστατικά 2,5 mg γλιβενκλαμίδα και 400 mg υδροχλωρική μετφορμίνη.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο δισκίο

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

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.

Χορήγηση

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

4.3 Αντενδείξεις

Γνωστή υπερευαισθησία στο φάρμακο, τη γλιβενκλαμίδη, τα παράγωγα των σουλφοναμιδών, τη μετφορμίνη, τα διγουανίδια και τα περιεχόμενα έκδοχα, ινσουλινοεξαρτώμενος, οξεωτικός, λανθάνων διαβήτης. Διαβητικό κόμα και προκόμα, προδιαβητική κατάσταση, κύηση και γαλουχία. Βαριάς μορφής νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, ανεπάρκεια των επινεφριδίων. Βαριάς μορφής παθήσεις του κυκλοφορικού (καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιογενής, τοξική ή σηπτική καταπληξία, διαταραχές της περιφερικής αρτηριακής κυκλοφορίας), αναπνευστική ανεπάρκεια.

Επίσης, το Normell δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με βοσεντάνη (βλ. παράγραφο 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).

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

Το Normell δεν πρέπει να χορηγείται 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.

Αφού 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.

Το Normell δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που ακολουθούν έντονα διαιτητικά σχήματα χαμηλών θερμίδων και ειδικότερα σε καταστάσεις νηστείας, βαριάς μορφής διατροφικά νοσήματα, βαριές οξείες αιμορραγίες, καταπληξία, γάγγραινα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

- Γλιβενκλαμίδη

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

- Μετφορμίνη

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 σουλφονουλουρίας, με τη χρήση του Normell πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (τύπου 2, διαβήτη της ώριμης ηλικίας) και μη κετονόγONO, ο οποίος δεν μπορεί να ελεγχθεί με σουλφονουλουρία 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.

Όταν αρχίζει η αγωγή, θα πρέπει να ενημερωθεί ο ασθενής για τα αποτελέσματα και τους κινδύνους του συνδυασμού καθώς και για την αλληλεπίδρασή του με τα διαιτητικά μέτρα και τη σωματική άσκηση. Θα πρέπει να τονισθεί ακόμη 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 σύνθητες 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 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 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»)
- Αγωγή με Normell σε απουσία οποιασδήποτε ένδειξης.

Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνει τον ιατρό σχετικά με τέτοιους παράγοντες και για τυχόν υπογλυκαιμικά επεισόδια, επειδή αυτά μπορεί να απαιτούν ιδιαίτερα προσεκτική παρακολούθηση.

Εφόσον παρουσιαστούν τέτοιοι παράγοντες κινδύνου για υπογλυκαιμία, θα πρέπει να τροποποιηθεί η δόση του Normell ή όλη 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. κεφ. 4.8 “Ανεπιθύμητες ενέργειες”) 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.

Αν παρουσιασθούν υπογλυκαιμικές εκδηλώσεις (βλ. κεφ. 4.8 “Ανεπιθύμητες ενέργειες”), χορηγούνται υδατάνθρακες. Στις πλέον σοβαρές περιπτώσεις οι οποίες σπάνια μπορεί να φθάσουν σε απώλεια συνείδησης, είναι απαραίτητη η ενδοφλέβια χορήγηση διαλύματος γλυκόζης.

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 συνήθη ποσότητα ζάχαρης απαιτεί περαιτέρω άμεση αντιμετώπιση και παρακολούθηση από τον ιατρό, ενώ σε μερικές περιπτώσεις ακόμη και εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο.

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.

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 γλιβενκλαμίδα.

Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι μέχρις επιτεύξεως άριστου ελέγχου του σακχάρου στο αίμα ή κατά τη συγχορήγηση ή αντικατάσταση από του στόματος αντιδιαβητικών ή όταν δεν γίνεται κανονική λήψη φαρμάκου δυνατόν να επηρεαστεί η ικανότητα εγρήγορης και ο χρόνος αντίδρασης (π.χ. στην οδήγηση αυτοκινήτων, συμπεριφορά στην οδική κυκλοφορία, χρήση μηχανημάτων).

Σε ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια ή συγχορήγηση με β-αδρενεργικούς αναστολείς, κλονιδίνη ή φάρμακα παρόμοιας δράσης, τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας δυνατόν να καλυφθούν ή να απουσιάζουν.

Σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική ή επινεφριδιακή λειτουργία ο αντιρροπιστικός για την υπογλυκαιμία μηχανισμός δυνατόν να είναι αδρανής.

Κατά τη διάρκεια αγωγής με γλιβενκλαμίδα 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 πρωτοπαθώς είτε δευτεροπαθώς.

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.

Σε ασθενείς με ανεπάρκεια του ενζύμου G6PD που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με σουλφονουριές μπορεί να προκληθεί αιμολυτική αναιμία. Αφού η γλιβενκλαμίδη 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 σορβιτόλης, οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

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 εκροής του χολικού άλατος, προκαλώντας ενδοκυττάρια συσσώρευση κυτταροτοξικών χολικών αλάτων. Γι' αυτό, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται αυτός ο συνδυασμός (βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Να λαμβάνονται υπόψη

Η παράλληλη λήψη άλλων φαρμάκων ή η λήψη αλκοολούχων δυνατόν να προκαλέσει ανεπιθύμητη ενίσχυση ή μείωση της υπογλυκαιμικής δράσης των σουλφονουριών.

Γι' αυτό δεν θα πρέπει να λαμβάνονται άλλα φάρμακα χωρίς τη συνταγογράφηση ή έγκριση του γιατρού, ο οποίος, αν είναι απαραίτητο, ρυθμίζοντας τη δοσολογία, θα λάβει υπόψη τις όποιες αλληλεπιδράσεις.

Η υπογλυκαιμική δράση των σουλφονουριών δυνατόν να ενισχυθεί με την παράλληλη λήψη ινσουλίνης και άλλων από του στόματος χορηγούμενων αντιδιαβητικών, αναστολέων του MEA, αναβολικά στεροειδή και ανδρικές ορμόνες, β-αδρενεργικούς αναστολείς, μπεζαφιμπράτη, διγουανίδια, κινολόνες, κλοφιμπράτη, χλωραμφενικόλη, παράγωγα κουμαρίνης, κυκλοφωσφαμίδη, δισοπυραμίδη, φενφλουραμίνη, φαινυλοβουταζόνη, φενυραμιδόλη, φιβράτες, φλουοξετίνη, ιφωσφαμίδη, αναστολείς MAO, μικοναζόλη, παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ, πεντοξυφυλλίνη (παρεντερικά σε υψηλές δόσεις), φαινυλοβουταζόνη, αζαπροπαζόνη, οξυφαινοβουταζόνη, προβενεσίδη, κινολόνες, σαλικυλικά, σουλφυνπυραζόνη, σουλφοναμίδες, συμπαθητικολυτικές ουσίες (όπως αναστολείς των β-υποδοχέων και γουνεθιδίνη), κλαριθρομυκίνη, κοτριμοξαζόλη και τετρακυκλίνες, τριτοκουαλίνη, τροφωσφαμίδη.

Αντίθετα, η υπογλυκαιμική δράση των σουλφονουριών μπορεί να μειωθεί από τη συγχορήγηση ακεταζολαμίδης, βαρβιτουρικών, κορτικοστεροειδών, διαζοξειδίου, νικοτινικού οξέος (σε υψηλές δόσεις), οιστρογόνων και προγεσταγόνων, παραγώγων φαινοθειαζίνης,

φαινοτυΐνης, γλυκαγόνης, καθαρτικών (μετά από παρατεταμένη χρήση), αλατοδιουρητικών, θυρεοειδικών ορμονών, ριφαμπικίνης, συμπαθητικομιμητικών.

Κατά τη συγχορήγηση με αναστολείς των β-υποδοχέων ή με κλονιδίνη, γουανεθιδίνη ή ρεζεργίνη μπορεί να επηρεασθεί η ικανότητα αντίληψης των πρόδρομων συμπτωμάτων μιας υπογλυκαιμίας.

Σε σπάνιες περιπτώσεις κατά την ταυτόχρονη χορήγηση H₂-ανταγωνιστών, κλονιδίνης και ρεζεργίνης παρατηρήθηκε ανεπιθύμητη αύξηση καθώς και μείωση της υπογλυκαιμικής δράσης της σουλφονουρίας.

Η παράλληλη λήψη αλκοολούχων ποτών δυνατόν να ενισχύσει ή και να μειώσει την υπογλυκαιμική δράση της σουλφονουρίας.

Η επιτρεπόμενη ποσότητα οινοπνεύματος που μπορεί να ληφθεί, θα πρέπει να συζητηθεί με το θεράποντα ιατρό.

Ο χρόνιος αλκοολισμός και η χρήση καθαρτικών δυνατόν να επιδεινώσουν τον έλεγχο του διαβήτη.

Επιπλέον θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η διγουανίδα, που εμπεριέχεται στο φάρμακο, δυνατόν να επαυξήσει τη δράση των αντιπηκτικών.

Είναι δυνατόν να έχει δράση «απεξάρτησης» μετά τη χορήγηση αλκοολούχων ποτών.

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

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση:

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.

Γαλουχία:

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.

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά την έναρξη της αγωγής δυνατόν 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.

Παροδικά είναι δυνατόν να παρουσιαστούν γαστρεντερικά συμπτώματα όπως ναυτία, έμετος, αίσθημα πίεσης ή πληρότητας στο επιγάστριο, κοιλιακό άλγος και διάρροια. Τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας σχεδόν πάντα υποχωρούν όταν η υπογλυκαιμία διορθώνεται.

Σε σπάνιες 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.

Παροδικά μπορεί να παρουσιαστούν αλλεργικές ή ψευδοαλλεργικές αντιδράσεις π.χ. υπό μορφή κνησμού ή εξανθήματος. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις ήπιες αντιδράσεις υπό μορφή κνίδωσης μπορεί να εξελιχθούν σε σοβαρή 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.

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

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

Δυνατόν να εμφανιστούν 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 Normell.

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

Υπογλυκαιμία, σε μερικές περιπτώσεις συνοδευόμενη από παροδικές νευρολογικές διαταραχές (όπως διαταραχές της ομιλίας και της όρασης, συμπτώματα παράλυσης ή παραισθησίες), λόγω μεγάλης πτώσης των επιπέδων σακχάρου στο αίμα σε απουσία επαρκών μέτρων αντιμετώπισης (βλ. επίσης κεφ. 4.4 “Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση”).

Η υπογλυκαιμία, μερικές φορές παρατεταμένη και ακόμη επικίνδυνη για τη ζωή, μπορεί να εμφανισθεί ως επακόλουθο της υπογλυκαιμικής δράσης της γλιβενκλαμίδης. 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.

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

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

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 οινόπνευματος.

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 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 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 γλουκαγόνης π.χ. σε δόσεις 0,5-1 mg ενδοφλεβίως, υποδοριώς 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 της γλιβενκλαμίδης, 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.

Λόγω της ύπαρξης της διγουανίδης, δυνατόν να εμφανισθεί γαλακτική οξέωση. Στην περίπτωση αυτή, εκτός από την αντιμετώπιση της βασικής παθολογικής κατάστασης (καρδιακή ανεπάρκεια, ηπατική βλάβη, νεφρικό νόσημα), απαιτείται η διόρθωση της καταπληξίας και η έγχυση ινσουλίνης με γλυκόζη και διττανθρακικό νάτριο.

Στις πλέον σοβαρές περιπτώσεις δυνατόν να απαιτηθεί αιμοδιύλιση.

Το φάρμακο μπορεί ν' απομακρυνθεί με πλύση στομάχου και χορήγηση ιατρικού άνθρακα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το Normell είναι ένα από του στόματος χορηγούμενο υπογλυκαιμικό φάρμακο, του οποίου η θεραπευτική δράση είναι αποτέλεσμα φαρμακοδυναμικής συνέργειας που προκαλείται από το συνδυασμό των δύο δραστικών συστατικών: της γλιβενκλαμίδης (σουλφονουρία) και της μετφορμίνης (διγουανίδη). Η συνέργεια της δράσης μεταξύ της γλιβενκλαμίδης και της μετφορμίνης βασίζεται στο διαφορετικό τρόπο φαρμακολογικής δράσης.

Η γλιβενκλαμίδα δρα κυρίως στο πάγκρεας διεγείροντας την έκκριση της ενδογενούς ινσουλίνης από τα β-κύτταρα των νησιδίων του Langerhans και έξω από το πάγκρεας αυξάνοντας τους ινσουλινικούς υποδοχείς και μειώνοντας τη γλυκονεογένεση και την ηπατική γλυκογονόλυση.

Η μετφορμίνη ασκεί άμεση εξωπαγκρεατική δράση στην περιφέρεια στο μυϊκό ιστό προκαλώντας αύξηση της χρησιμοποίησης γλυκόζης. Ελέγχει την εντερική απορρόφηση γλυκόζης, αναστέλλει τη νεογλυκογένεση και εξομαλύνει την κατανάλωση του λίπους, μειώνει το υπερβολικό βάρος σε παχύσαρκους διαβητικούς και εμφανίζει αντισυγκολλητική και ινωδολυτική δράση στα αιμοπετάλια. Όλες αυτές οι δράσεις συνοδεύονται από υψηλή ανοχή και ευχρηστικότητα με χαμηλό κίνδυνο αύξησης του γαλακτικού οξέος έναντι των άλλων διγουανιδών.

Η συνεργική δράση αυτών των δύο δραστικών συστατικών διευκολύνει τη μείωση των δόσεων των μεμονωμένων ουσιών. Χάρη σ' αυτό το μέτρο προλαμβάνεται η έντονη διέγερση των παγκρεατικών β-κυττάρων, με επακόλουθο το μειωμένο κίνδυνο λειτουργικής κατάρρευσης και δημιουργείται μεγαλύτερη ασφάλεια από τη χρήση και μικρότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την από του στόματος χορήγηση σε ανθρώπους η γλιβενκλαμίδα ουσιαστικά είναι βιοδιαθέσιμη 100% και η C_{max} (μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα) επιτυγχάνεται μετά από 2-6 ώρες από τη χορήγηση σε νήστες ασθενείς.

Η τροφή δεν επηρεάζει το ρυθμό και το βαθμό της απορρόφησης.

Η γλιβενκλαμίδα μεταβολίζεται σχεδόν πλήρως στο ήπαρ. Ο χρόνος ημιζωής ανέρχεται σε 2-4 ώρες και 65% της ραδιοεπισημασμένης σουλφονουρίας αποβάλλεται στα ούρα τις πρώτες 24 ώρες. Η δέσμευση της γλιβενκλαμίδης από τις πρωτεΐνες είναι περισσότερο από 99%.

Μετά την από του στόματος χορήγηση η μετφορμίνη επιτυγχάνει C_{max} μετά από 2 ώρες και αποβάλλεται κατά 77% ως αναλλοίωτο μόριο (50% στα ούρα). Η δέσμευσή της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελητέα.

Η συγχορήγηση γλιβενκλαμίδης και μετφορμίνης δεν ενέχει σημαντικές διαφορές ως προς την απορρόφηση, ρυθμό και βαθμό απέκκρισης έναντι των ιδίων ουσιών, όταν λαμβάνονται χωριστά.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα αποτελέσματα μελετών που διεξήχθησαν ως προς την οξεία, υποξεία και χρόνια τοξικότητα (διάρκειας μέχρι και 26 εβδομάδων) υποδεικνύουν ότι το Normell χαρακτηρίζεται από πτωχή τοξικότητα λόγω της μέτριας δράσης που εντοπίστηκε σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους, ακόμη και όταν χορηγήθηκαν δόσεις, πολλές φορές μεγαλύτερες από εκείνες που χρησιμοποιήθηκαν στην κλινική πράξη.

Ειδικές μελέτες αναφέρουν απουσία τερατογόνου ή εμβρυοτοξικής δράσης καθώς και ως προς τη γονιμότητα.

Το Normell είναι ελεύθερο από καρκινογόνο ή μεταλλαξιογόνο δράση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Άμυλο αραβοσίτου
Σορβιτόλη
Υπρομελλόζη
Μαγνήσιο στεατικό
Τάλκη
Τιτανίου διοξειδίο (E 171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (< 25 °C).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φέρεται σε κυψέλες (blisters).
Κάθε κυψέλη περιέχει 10 επικαλυμμένα δισκία.
Κάθε κουτί περιέχει 4 κυψέλες των 10 δισκίων η καθεμιά.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμιά ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sanofi-aventis AEBE
Λεωφ. Συγγρού 348 – Κτήριο Α΄
176 74 Καλλιθέα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8562/06.02.2007

Κωδικός συσκευασίας: 226280101

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης άδειας: 11.02.1997

Ημερομηνία ανανέωσης άδειας: 06.02.2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

24.06.2010