

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dia-Ban[®], δισκία 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα δισκίο περιέχει 1 mg, 2 mg, 3 mg ή 4 mg glimepiride.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία

Τα δισκία είναι επιμήκη, με χαραγή για διάτμηση και στις δύο πλευρές.
Τα δισκία Dia-Ban[®] 1 mg είναι ροζ, τα Dia-Ban[®] 2 mg είναι πράσινα, τα Dia-Ban[®] 3 mg είναι ανοιχτού κίτρινου χρώματος και τα Dia-Ban[®] 4 mg είναι ανοιχτού μπλε χρώματος.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Dia-Ban[®] ενδείκνυται για το σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, όταν η δίαιτα, η σωματική άσκηση και η απώλεια σωματικού βάρους είναι ανεπαρκείς.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η αποτελεσματική θεραπεία του διαβήτη βασίζεται στη δίαιτα, τη σωματική άσκηση και τους τακτικούς ελέγχους αίματος και ούρων. Τα αρνητικά αποτελέσματα που οφείλονται στη μη τήρηση της διαίτας δεν μπορούν να αντισταθμιστούν με τη χορήγηση δισκίων ή ινσουλίνης.

Η δοσολογία εξαρτάται από την παρακολούθηση των μεταβολικών παραμέτρων (προσδιορισμοί γλυκόζης στο αίμα και στα ούρα).

Η δόση έναρξης είναι 1 mg γλιμεπιρίδης ημερησίως. Σε περίπτωση που έχει επιτευχθεί ικανοποιητική ρύθμιση, η δόση αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δόση συντήρησης.

Εφόσον δεν υπάρξει ικανοποιητική ρύθμιση, συνιστάται αύξηση της δόσης σε συμφωνία με την παρακολούθηση του μεταβολισμού. Η δόση προσαρμόζεται με μεσοδιαστήματα 1-2 εβδομάδων σε 2, 3 ή 4 mg γλιμεπιρίδης ημερησίως. Δόσεις μεγαλύτερες από 4 mg γλιμεπιρίδης ημερησίως θα επιδείξουν καλύτερα αποτελέσματα μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 6 mg γλιμεπιρίδης ημερησίως.

Σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ρυθμιστεί επαρκώς με τη μέγιστη ημερήσια δόση της

μετφορμίνης, μπορεί να γίνει έναρξη ταυτόχρονης αγωγής με γλιμεπιρίδη.

Διατηρώντας σταθερή τη δόση της μετφορμίνης, η αγωγή με γλιμεπιρίδη αρχίζει με χαμηλή δόση και στη συνέχεια προσαρμόζεται στη μέγιστη ημερήσια δόση, ανάλογα με τα επιθυμητά επίπεδα του μεταβολικού ελέγχου. Η συνδυασμένη αγωγή πρέπει να ξεκινά κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση.

Σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ρυθμιστεί επαρκώς με τη μέγιστη ημερήσια δόση του Dia-Ban®, μπορεί να γίνει έναρξη - εφόσον κριθεί αναγκαίο - ταυτόχρονης αγωγής με ινσουλίνη. Διατηρώντας σταθερή τη δόση της γλιμεπιρίδης, η αγωγή με ινσουλίνη αρχίζει με χαμηλή δόση και προσαρμόζεται ανάλογα με τα απαιτούμενα επίπεδα του μεταβολικού ελέγχου. Η συνδυασμένη αγωγή πρέπει να ξεκινά κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση.

Κανονικά η εφάπαξ δόση γλιμεπιρίδης είναι επαρκής. Συνιστάται η δόση αυτή να λαμβάνεται λίγο πριν το πρωινό ή κατά τη διάρκεια αυτού ή - αν παραλείπεται το πρωινό - λίγο πριν από το πρώτο κύριο γεύμα ή κατά τη διάρκεια αυτού. Αν παραλειφθεί η λήψη μιας δόσης, η επόμενη δόση δεν πρέπει να αυξηθεί. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με μικρή ποσότητα υγρού.

Σε περίπτωση που ο ασθενής εκδηλώσει υπογλυκαιμική αντίδραση μετά από τη λήψη 1 mg Dia-Ban® 1 mg, αυτό υποδηλώνει ότι ο εν λόγω ασθενής μπορεί να ρυθμιστεί μόνο με δίαιτα.

Οι ανάγκες σε γλιμεπιρίδη μπορεί να μειωθούν κατά τη διάρκεια της αγωγής, καθ' όσον η βελτίωση του διαβητικού ελέγχου οδηγεί σε υψηλότερη ευαισθησία στην ινσουλίνη. Προκειμένου να αποφευχθεί η υπογλυκαιμία, πρέπει να εξεταστεί έγκαιρα το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή διακοπής της θεραπείας. Το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης πρέπει επίσης να εξεταστεί σε περίπτωση αλλαγής του σωματικού βάρους ή του τρόπου ζωής του ασθενούς ή σε περίπτωση άλλων παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμίας.

Μετάταξη από άλλα από στόματος αντιδιαβητικά σκευάσματα σε Dia-Ban®

Η μετάταξη από άλλα από στόματος αντιδιαβητικά σκευάσματα σε Dia-Ban® είναι γενικώς εφικτή. Κατά τη μετάταξη σε Dia-Ban®, η περιεκτικότητα και η ημιπερίοδος ζωής του προηγούμενου αντιδιαβητικού φαρμάκου πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Σε ορισμένες περιπτώσεις και ειδικότερα με αντιδιαβητικά με μακρά ημιπερίοδο ζωής (π.χ. χλωροπροπαμίδη), συνιστάται μια περίοδος διακοπής για μερικές μέρες, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας λόγω αθροιστικής δράσης. Η αρχική συνιστώμενη δόση είναι 1 δισκίο Dia-Ban® 1 mg ημερησίως.

Βάσει της μεταβολικής επίδρασης, η δόση της γλιμεπιρίδης μπορεί να αυξηθεί σταδιακά, όπως περιγράφηκε κατά την έναρξη της αγωγής.

Μετάταξη από ινσουλίνη στο Dia-Ban®

Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις μπορεί να ενδείκνυται μετάταξη στο Dia-Ban® σε περιπτώσεις διαβητικών ασθενών τύπου II, οι οποίοι προηγουμένως είχαν ρυθμιστεί με ινσουλίνη.

Η μετάταξη αυτή πρέπει να γίνεται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

Βλάβη της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας

Βλέπε παράγραφο 4.3 «Αντενδείξεις».

4.3 Αντενδείξεις

Το Dia-Ban® δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στις παρακάτω περιπτώσεις: Ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης, διαβητικό κώμα, κετοξέωση, σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, υπερευαισθησία στη γλιμεπιρίδη, σε άλλες σουλφονουλουρίες ή άλλα σουλφοναμίδια ή στα έκδοχα που περιέχονται στο δισκίο. Σε περιπτώσεις σοβαρής νεφροπάθειας ή ηπατοπάθειας, απαιτείται μετάταξη σε ινσουλίνη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Dia-Ban® πρέπει να λαμβάνεται λίγο πριν το γεύμα ή κατά τη διάρκεια αυτού.

Σε περίπτωση που τα γεύματα λαμβάνονται ακανόνιστα και ιδιαίτερα όταν αυτά παραλείπονται, η αγωγή με Dia-Ban® μπορεί να οδηγήσει σε υπογλυκαιμία. Τα συμπτώματα πιθανής υπογλυκαιμίας περιλαμβάνουν π.χ. κεφαλαλγία, εντονότατη πείνα, ναυτία, έμετο, κόπωση, υπνηλία, διαταραχές ύπνου, ανησυχία, επιθετικότητα, διαταραχή συγκέντρωσης, εγρήγορσης και χρόνου αντίδρασης, κατάθλιψη, σύγχυση, διαταραχές λόγου και οπτικές διαταραχές, αφασία, τρόμο, πάρεση, αισθητηριακές διαταραχές, ζάλη, αδυναμία αυτοεξυπηρέτησης, απώλεια αυτοελέγχου, παραλήρημα, εγκεφαλικούς σπασμούς, υπνηλία και απώλεια συνείδησης συμπεριλαμβανομένου μέχρι και του κώματος, αβαθούς αναπνοής και βραδυκαρδίας. Επιπλέον, μπορεί να εμφανιστούν σημεία αδρενεργικής απορρύθμισης, όπως εφίδρωση, υγρό δέρμα, άγχος, ταχυκαρδία, υπέρταση, αίσθημα παλμών, στηθάγχη και καρδιακή αρρυθμία. Η κλινική εικόνα μιας σοβαρής υπογλυκαιμικής προσβολής μπορεί να μοιάζει με αυτή της αποπληξίας.

Τα συμπτώματα μπορούν σχεδόν πάντα να ρυθμιστούν ταχέως με την άμεση λήψη υδατανθράκων (ζάχαρη). Τα τεχνητά γλυκαντικά δεν έχουν καμία επίδραση.

Είναι γνωστό από άλλες σουλφονουλουρίες ότι, παρά την αρχικά επιτυχή και αποτελεσματική θεραπεία, είναι δυνατόν να εμφανιστεί υπογλυκαιμία.

Σε περίπτωση βαριάς ή παρατεταμένης υπογλυκαιμίας, που μόνο προσωρινά μπορεί να ρυθμιστεί με τη συνήθη ποσότητα ζάχαρης, απαιτείται άμεση ιατρική αντιμετώπιση και παροδική εισαγωγή σε νοσοκομείο.

Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας είναι:

- Απροθυμία (ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς) ή αδυναμία του ασθενούς να συνεργαστεί.
- Πλημμελής θρέψη, ακανόνιστες ώρες γευμάτων, παραλειπόμενα γεύματα ή περίοδοι νηστείας.
- Αλλαγή της διαίτας.
- Έλλειψη ισορροπίας μεταξύ σωματικής άσκησης και λήψης υδατανθράκων.
- Κατανάλωση αλκοόλ, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με παραλειπόμενα γεύματα.
- Βλάβη της νεφρικής λειτουργίας.
- Σοβαρή βλάβη της ηπατικής λειτουργίας.
- Υπερδοσολογία με Dia-Ban®.
- Συγκεκριμένες μη αντιρροπούμενες διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος που επηρεάζουν το μεταβολισμό των υδατανθράκων ή την απορύθμιση της

υπογλυκαιμίας (π.χ. συγκεκριμένες διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς και ανεπάρκεια της πρόσθιας υπόφυσης ή του φλοιού των επινεφριδίων).

- Ταυτόχρονη χορήγηση άλλων συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων (βλέπε «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).

Η θεραπεία με Dia-Ban® απαιτεί τακτική παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα και στα ούρα. Επιπλέον, συνιστάται προσδιορισμός του κλάσματος της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Dia-Ban® απαιτείται τακτικός αιματολογικός έλεγχος (ειδικότερα των λευκοκυττάρων και των θρομβοκυττάρων) καθώς και παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας.

Σε περιπτώσεις stress (π.χ. ατυχήματα, οξείες χειρουργικές επεμβάσεις, εμπύρετες λοιμώξεις, κ.λ.π.) μπορεί να ενδείκνυται προσωρινή μετάταξη σε ινσουλίνη. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση Dia-Ban® σε ασθενείς με βαριάς μορφής ηπατική δυσλειτουργία και σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Σε ασθενείς με βαριάς μορφής νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία, ενδείκνυται μετάταξη σε ινσουλίνη.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια της Lapp λακτάσης, ή δυσσπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ταυτόχρονη χορήγηση του Dia-Ban® με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες αυξήσεις ή μειώσεις της υπογλυκαιμικής δράσης της γλιμεπιρίδης. Για το λόγο αυτό, άλλα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να λαμβάνονται μόνο εν γνώσει ή μετά από συνταγή γιατρού.

Η γλιμεπιρίδη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 2C9 (CYP2C9). Είναι γνωστό ότι ο μεταβολισμός της επηρεάζεται από συγχορήγηση επαγωγέων (π.χ. ριφαμπικίνη) ή αναστολέων (π.χ. φλουκοναζόλη) του CYP2C9.

Αποτελέσματα από in vivo μελέτες αλληλεπίδρασης που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία, καταδεικνύουν ότι η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) της γλιμεπιρίδης αυξάνεται περίπου στο διπλάσιο με τη φλουκοναζόλη, έναν από τους ισχυρότερους CYP2C9 αναστολείς.

Βασιζόμενοι στις εμπειρίες σχετικά με τη χορήγηση του Dia-Ban® και άλλων σουλφονουριών, πρέπει να αναφερθούν οι παρακάτω αλληλεπιδράσεις.

Υπογλυκαιμικές δράσεις ως εκδήλωση ενίσχυσης της υπογλυκαιμικής δράσης είναι δυνατόν να εμφανιστούν μετά την ταυτόχρονη χορήγηση Dia-Ban® με π.χ.: Φαινυλοβουταζόνη, αζαπροπαζόνη και οξυφαινοβουταζόνη

Σουλφινπυραζόνη
Ινσουλίνη και από στόματος αντιδιαβητικά
Ορισμένες σουλφοναμίδες μακράς δράσης

Μετορμίνη
Τετρακυκλίνες
Σαλικυλικά και παρα-αμινο-σαλικυλικό οξύ
Αναστολείς ΜΑΟ
Αναβολικά στεροειδή και ορμόνες άρρενος
Κινολόνες
Χλωραμφαινικόλη
Προβενεσίδη
Αντιπηκτικά τύπου κουμαρίνης
Μικοναζόλη
Φενφλουραμίνη
Πεντοξυφυλλίνη (παρεντερικά σε υψηλές δόσεις)
Φιβράτες
Τριτοκουαλίνη
Αναστολείς ΜΕΑ
Φλουκοναζόλη
Φλουοξετίνη
Αλλοπουρινόλη
Συμπαθολυτικά
Κυκλοφωσφαμίδη, τροφωσφαμίδη και ιφωσφαμίδη.

Η υπογλυκαιμική δράση της γλιμεπιρίδης ελαττώνεται και συνεπώς επιφέρει φτωχότερο μεταβολικό έλεγχο, μετά από ταυτόχρονη χορήγηση του Dia-Ban® με φάρμακα που περιέχουν τις ακόλουθες δραστικές ουσίες:

Οιστρογόνα και προγεστογόνα
Αλατοδιουρητικά, θειαζιδικά διουρητικά
Διεγερτικοί παράγοντες θυρεοειδούς, γλυκοκορτικοειδή
Παράγωγα φαινοθειαζίνης, χλωροπρομαζίνη
Αδρεναλίνη και συμπαθομιμητικά
Νικοτινικό οξύ (υψηλές δόσεις) και παράγωγα νικοτινικού οξέος
Καθαρτικά (μετά από μακροχρόνια χρήση)
Φαινυντοΐνη, διαζοξειδή
Γλυκαγόνη, βαρβιτουρικά και ριφαμπικίνη
Ακετοξολαμίδιο

Οι Η₂-ανταγωνιστές, οι β-αναστολείς, η κλονιδίνη και η ρεσερπίνη είναι πιθανό να ενισχύσουν ή να εξασθενήσουν την υπογλυκαιμική δράση.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με συμπαθολυτικά φάρμακα, όπως β-αναστολείς, κλονιδίνη και ρεσερπίνη, τα συμπτώματα της αδρενεργικής απορύθμισης μπορεί να μειωθούν ή ακόμη και να εκλείπουν.

Η οξεία και η χρόνια λήψη αλκοόλ είναι δυνατόν να ενισχύσει ή να εξασθενήσει το υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα της γλιμεπιρίδης με απρόβλεπτο τρόπο.

Η γλιμεπιρίδη είναι δυνατόν είτε να ενισχύσει είτε να εξασθενήσει τις επιδράσεις των παραγώγων κουμαρίνης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Κίνδυνος σχετιζόμενος με το διαβήτη

Μη φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης αίματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σχετίζονται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών και περιγεννητικής θνησιμότητας. Συνεπώς, το επίπεδο της γλυκόζης του αίματος πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος τερατογένεσης. Η χρήση της ινσουλίνης απαιτείται σε τέτοιες περιπτώσεις. Οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη πρέπει να ενημερώσουν το γιατρό τους.

Κίνδυνος σχετιζόμενος με τη γλιμεπιρίδη

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της γλιμεπιρίδης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα, η οποία πιθανά σχετίζεται με τη φαρμακολογική δράση (υπογλυκαιμία) της γλιμεπιρίδης (βλέπε παράγραφο 5.3).

Κατά συνέπεια, η γλιμεπιρίδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Σε περίπτωση θεραπείας με γλιμεπιρίδη, αν η ασθενής προγραμματίζει να μείνει έγκυος ή αν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη, πρέπει να γίνει μετάταξη σε θεραπεία με ινσουλίνη το συντομότερο δυνατό.

Γαλουχία

Η απέκκριση στο μητρικό γάλα είναι άγνωστη. Η γλιμεπιρίδη απεκκρίνεται στο γάλα του αρουραίου. Λόγω του ότι άλλες σουλφονουλουρίες απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα και επειδή υπάρχει ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας σε βρέφη που θηλάζουν, συνιστάται αποφυγή του θηλασμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με γλιμεπιρίδη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η ικανότητα του ασθενούς για συγκέντρωση ή αντίδραση μπορεί να μειωθεί λόγω υπογλυκαιμίας, υπεργλυκαιμίας ή π.χ. βλάβης της όρασης. Το γεγονός αυτό μπορεί να ευθύνεται για τον κίνδυνο σε περιπτώσεις όπου αυτές οι ικανότητες είναι ιδιαίτερης σημασίας (π.χ. κατά την οδήγηση αυτοκινήτου ή το χειρισμό μηχανών).

Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να λαμβάνουν προφυλάξεις, με σκοπό την αποφυγή της υπογλυκαιμίας όταν οδηγούν αυτοκίνητο. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς με περιορισμένη ή καθόλου ικανότητα να αντιληφθούν τα προειδοποιητικά σημεία υπογλυκαιμίας ή σε ασθενείς με συχνά επεισόδια υπογλυκαιμίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να εξετάζεται αν η οδήγηση αυτοκινήτου ή ο χειρισμός μηχανών είναι ενδεδειγμένος.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000)

Είναι δυνατόν να παρατηρηθεί διασταυρούμενη αλλεργία με σουλφονουλουρίες, σουλφοναμίδια ή άλλες συγγενείς ουσίες.

Πολύ σπάνιες (<1/10.000, συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων)

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις ήπιες αντιδράσεις υπερευαισθησίας είναι δυνατόν να εξελιχθούν σε σοβαρές αντιδράσεις με δύσπνοια, πτώση της πίεσης του αίματος και περιστασιακά καταπληξία. Αλλεργική αγγειίτιδα είναι δυνατόν να εμφανιστεί σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000)

Κατά την αγωγή με Dia-Ban®, οι αλλαγές στην αιματολογική εικόνα είναι σπάνιες. Περιλαμβάνουν μέτρια έως σοβαρή θρομβοπενία, λευκοπενία, ερυθροκυτταροπενία, ακοκκιοκυτταροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, αιμολυτική αναιμία και πανκυτταροπενία. Γενικά οι αντιδράσεις αυτές είναι αναστρέψιμες με τη διακοπή της θεραπείας.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ σπάνιες (<1/10.000, συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων)

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις έχουν παρατηρηθεί υπογλυκαιμικές αντιδράσεις μετά από χορήγηση Dia-Ban®. Οι αντιδράσεις αυτές είναι ως επί το πλείστον άμεσες, μπορεί να είναι σοβαρές και δεν είναι πάντα εύκολο να διορθωθούν.

Η εμφάνιση υπογλυκαιμικών αντιδράσεων εξαρτάται από εξατομικευμένους παράγοντες, όπως οι διαιτητικές συνήθειες και η δοσολογία, όπως εξάλλου ισχύει για άλλες αντιδιαβητικές αγωγές (βλέπε 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές (>1/1.000, <1/100)

Ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας είναι δυνατόν να παρουσιαστούν παροδικές οπτικές διαταραχές, λόγω μεταβολών των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα.

Γαστρεντερικές διαταραχές

Πολύ σπάνιες (<1/10.000, συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων)

Γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, επιγαστρική πίεση ή αίσθημα πληρότητας του στομάχου και κοιλιακό άλγος είναι πολύ σπάνιες και σπάνια οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες (>1/10.000, <1/1.000)

Μπορεί να παρουσιαστεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων.

Πολύ σπάνιες (<1/10.000, συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων)

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, είναι δυνατόν να παρουσιαστεί βλάβη της ηπατικής λειτουργίας (π.χ. με χολόσταση και ίκτερο) καθώς και ηπατίτιδα, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε ηπατική ανεπάρκεια.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές (>1/1.000, <1/100)

Είναι πιθανό να εμφανιστούν αλλεργικές αντιδράσεις του δέρματος όπως κνησμός, εξάνθημα και κνίδωση.

Πολύ σπάνιες (<1/10.000, συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων)

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις είναι πιθανό να παρουσιαστεί φωτοευαισθησία.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ σπάνιες (<1/10.000, συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων περιπτώσεων)

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις είναι δυνατόν να παρουσιαστεί μείωση της συγκέντρωσης νατρίου στον ορό.

4.9 Υπερδοσολογία

Μετά από λήψη υπερβολικής δόσης, είναι δυνατόν να εκδηλωθεί υπογλυκαιμία, η οποία μπορεί να διαρκέσει 12-72 ώρες και πιθανόν να επανεμφανιστεί μετά την αρχική ομαλοποίηση της τιμής της γλυκόζης στο αίμα. Τα συμπτώματα μπορεί να παραμείνουν ακόμα και 24 ώρες μετά τη χορήγηση του Dia-Ban®. Συνεπώς, συνιστάται γενικά παρακολούθηση σε νοσοκομείο. Μπορεί να παρουσιαστούν ναυτία, έμετος και επιγαστρικό άλγος. Γενικά, η υπογλυκαιμία συνοδεύεται από νευρολογικά συμπτώματα όπως διέγερση, τρόμος, οπτικές διαταραχές, προβλήματα συντονισμού, υπνηλία, κώμα και σπασμούς.

Η αντιμετώπιση συνίσταται κυρίως στην παρεμπόδιση της απορρόφησης της γλιμεπιρίδης με πρόκληση εμετού και ακολούθως στην πόση νερού ή λεμονάδας με ενεργό άνθρακα (προσοροφητική ουσία) και θειικό νάτριο (καθαρτικό). Σε περίπτωση που έχει ληφθεί μεγάλη ποσότητα, ενδείκνυται πλύση στομάχου ακολουθούμενη από θεραπεία με ενεργό άνθρακα και θειικό νάτριο. Σε περίπτωση βαριάς μορφής υπερδοσολογίας, επιβάλλεται η εισαγωγή στο νοσοκομείο, σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Η χορήγηση γλυκόζης θα πρέπει να ξεκινά όσο το δυνατόν ταχύτερα, εφόσον είναι αναγκαίο με bolus ενδοφλέβια ένεση 50 ml από ένα διάλυμα 50% ακολουθούμενη από έγχυση διαλύματος 10% με στενή παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Η περαιτέρω αντιμετώπιση είναι συμπτωματική.

Η γλυκόζη πρέπει να χορηγείται με μεγάλη προσοχή κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης παρακολούθησης της γλυκόζης του αίματος, λόγω της πιθανότητας πρόκλησης επικίνδυνης υπεργλυκαιμίας. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα στη θεραπεία τυχαίας τοξίκωσης με Dia-Ban® σε βρέφη και μωρά.

5. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Από στόματος υπογλυκαιμικό φάρμακο:

Σουλφοναμίδια, παράγωγα ουρίας.

Κωδικός ATC: A 10 BB 12

Η γλιμεπιρίδη είναι μια από στόματος δραστική υπογλυκαιμική ουσία που ανήκει στην ομάδα των σουλφονουλουριών. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του μη ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη.

Η γλιμεπιρίδη δρα κυρίως μέσω ενεργοποίησης της απελευθέρωσης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Όπως και με άλλες σουλφονουλουρίες, το αποτέλεσμα αυτό οφείλεται στην αυξημένη ευαισθησία στη φυσιολογική ενεργοποίηση της γλυκόζης στα β-κύτταρα του παγκρέατος. Επίσης, η γλιμεπιρίδη φαίνεται να έχει μια έντονη εξωπαγκρεατική δράση, η οποία ισχύει και για τις άλλες σουλφονουλουρίες.

Απελευθέρωση ινσουλίνης

Οι σουλφονουλουρίες ρυθμίζουν την έκκριση της ινσουλίνης κλείνοντας τον ATP-ευαίσθητο δίαυλο καλίου στη μεμβράνη των β-κυττάρων. Το κλείσιμο του διαύλου καλίου προκαλεί εκπόλωση των β-κυττάρων και έχει σαν αποτέλεσμα το άνοιγμα των διαύλων ασβεστίου και την αυξημένη εισροή ιόντων ασβεστίου στα κύτταρα. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε απελευθέρωση ινσουλίνης μέσω εξωκύττωσης.

Η γλιμεπιρίδη δεσμεύεται με υψηλό ποσοστό δέσμευσης-ανταλλαγής σε μια πρωτεΐνη της μεμβράνης των β-κυττάρων. Αυτή η δεσμευτική πρωτεΐνη σχετίζεται με τον ATP-ευαίσθητο δίαυλο καλίου, αλλά διαφέρει από το σύνηθες σημείο δέσμευσης των σουλφονουλουριών.

Εξωπαγκρεατική δράση

Η εξωπαγκρεατική δραστηριότητα είναι π.χ. αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη στους περιφερικούς ιστούς και μείωση της πρόσληψης ινσουλίνης από το ήπαρ.

Η πρόσληψη της γλυκόζης από το αίμα στους περιφερικούς μύς και στους λιπώδεις ιστούς λαμβάνει χώρα μέσω ειδικών πρωτεϊνών, οι οποίες εντοπίζονται στη μεμβράνη των κυττάρων. Η μεταφορά της γλυκόζης σ' αυτούς τους ιστούς αποτελεί το στάδιο ελέγχου του ρυθμού μεταβολισμού της γλυκόζης. Η γλιμεπιρίδη αυξάνει ταχύτητα τον αριθμό των ενεργών μορίων-φορέων γλυκόζης στις μεμβράνες των μυϊκών και λιπωδών κυττάρων στο πλάσμα, διεγείροντας την πρόσληψη γλυκόζης.

Η γλιμεπιρίδη αυξάνει τη δραστηριότητα της γλυκοσυλ-φωσφατιδυλο-ινοσιτολ ειδικής φωσφολιπάσης C, η οποία μπορεί να συσχετίζεται με την προκαλούμενη από το φάρμακο λιπογένεση και γλυκογένεση σε απομονωμένα λιπώδη και μυϊκά κύτταρα. Η γλιμεπιρίδη αναστέλλει την παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ, μέσω αύξησης της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης της 2,6 διφωσφορικής φρουκτόζης, η οποία αναστέλλει τη γλυκονεογένεση.

Γενικά

Σε υγιείς εθελοντές, η ελάχιστη αποτελεσματική από στόματος δόση είναι περίπου 0,6 mg. Η δράση της γλιμεπιρίδης είναι δόσοεξαρτώμενη και αναπαραγώγιμη. Η φυσιολογική απόκριση σε έντονη σωματική άσκηση, δηλαδή μείωση της έκκρισης ινσουλίνης, συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με γλιμεπιρίδη.

Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη δράση ανεξάρτητα αν το φάρμακο χορηγήθηκε 30 λεπτά ή λίγο πριν από το γεύμα. Σε διαβητικούς ασθενείς, ένας καλός

μεταβολικός έλεγχος για 24 ώρες μπορεί να επιτευχθεί με μια εφάπαξ ημερήσια δόση.

Μολονότι ο υδροξυ-μεταβολίτης της γλιμεπιρίδης προκαλεί μικρή αλλά σημαντική μείωση στη γλυκόζη του ορού σε υγιή άτομα, ο μεταβολίτης αυτός προκαλεί μικρό μόνο μέρος της συνολικής δράσης.

Συνδυασμένη θεραπεία με μετφορμίνη

Σε μια κλινική μελέτη οι ασθενείς που ήταν επαρκώς ρυθμισμένοι με τη μέγιστη δόση μετφορμίνης, παρουσίασαν βελτίωση του μεταβολικού ελέγχου σχετιζόμενη με τη συνδυασμένη θεραπεία με γλιμεπιρίδη συγκριτικά με τη μεμονωμένη θεραπεία με μετφορμίνη.

Συνδυασμένη θεραπεία με ινσουλίνη

Τα στοιχεία σχετικά με τη συνδυασμένη θεραπεία με ινσουλίνη είναι περιορισμένα. Σε ασθενείς που δεν είναι επαρκώς ρυθμισμένοι με τη μέγιστη δόση γλιμεπιρίδης, είναι δυνατή η έναρξη συνδυασμένης θεραπείας με ινσουλίνη. Σε δύο κλινικές μελέτες, ο συνδυασμός επέφερε την ίδια βελτίωση στο μεταβολικό έλεγχο όπως και η ινσουλίνη μεμονωμένη. Εντούτοις, απαιτήθηκε χαμηλότερη μέση δόση ινσουλίνης στη συνδυασμένη θεραπεία.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η βιοδιαθεσιμότητα της γλιμεπιρίδης μετά την από στόματος χορήγηση είναι πλήρης. Η λήψη τροφής δεν έχει καμιά επίδραση στην απορρόφηση, απλά το ποσοστό απορρόφησης μειώνεται ελαφρά. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό (C_{max}), επιτυγχάνονται περίπου 2,5 ώρες μετά την από στόματος λήψη (μέση τιμή 0,3 mg/ml σε πολλαπλές δόσεις των 4 mg ημερησίως) και υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ δόσης και C_{max} και δόσης και AUC (επιφάνεια κάτω από την καμπύλη χρόνου/συγκέντρωσης).

Κατανομή

Η γλιμεπιρίδη έχει χαμηλό όγκο κατανομής (περίπου 8,81) που αντιστοιχεί αδρά στον όγκο κατανομής της λευκωματίνης, υψηλή σύνδεση με τις πρωτεΐνες (>99%), χαμηλή κάθαρση (περίπου 48 ml/min). Σε ζώα, η γλιμεπιρίδη αποβάλλεται στο γάλα. Η γλιμεπιρίδη διέρχεται μέσω του πλακούντα. Η δίοδος της γλιμεπιρίδης διαμέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού είναι μικρή.

Βιομετατροπή και απομάκρυνση

Η ημιπερίοδος ζωής στον ορό, η οποία είναι σημαντική για τις συγκεντρώσεις στον ορό σε καταστάσεις πολλαπλών δόσεων, είναι 5-8 ώρες. Σε υψηλότερες δόσεις, έχουν παρατηρηθεί ελαφρά μεγαλύτερες ημιπερίοδοι ζωής. Μετά από εφάπαξ δόση ραδιοεπισημασμένης γλιμεπιρίδης, το 58% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και το 35% στα κόπρανα. Δεν ανιχνεύτηκε αμετάβλητη ουσία στα ούρα.

Οι δύο μεταβολίτες της -υδροξυπαράγωγο και καρβοξυπαράγωγο που πιθανότατα προκύπτουν από το μεταβολισμό στο ήπαρ (κυρίως από το ένζυμο CYP2C9)-ανιχνεύθηκαν και στα ούρα και στα κόπρανα.

Μετά την από στόματος χορήγηση της γλιμεπιρίδης, οι τελικές ημιπερίοδοι ζωής των 2 αυτών μεταβολιτών ήταν 3-6 και 5-6 ώρες, αντίστοιχα.

Η σύγκριση μεταξύ εφάπαξ και πολλαπλής ημερήσιας δόσης δεν παρουσίασε σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική και η μεταβολή από άτομο σε άτομο ήταν πολύ χαμηλή. Δεν παρατηρήθηκε σχετική συσσώρευση.

Η φαρμακοκινητική σε άνδρες και γυναίκες ήταν παρόμοια, καθώς επίσης και μεταξύ νέων και ηλικιωμένων (άνω των 65 ετών) ασθενών. Σε ασθενείς με χαμηλή κάθαρση κρεατινίνης, παρατηρήθηκε τάση αύξησης της κάθαρσης γλιμεπιρίδης και μείωση της μέσης συγκέντρωσης στον ορό, η οποία πιθανόν προκύπτει από την ταχύτερη απομάκρυνση λόγω της χαμηλότερης πρωτεϊνικής σύνδεσης. Η απομάκρυνση από τους νεφρούς των δύο μεταβολιτών ήταν μειωμένη. Δεν υπάρχει επιπρόσθετος κίνδυνος συσσώρευσης σε ασθενείς με βλάβη της νεφρικής λειτουργίας.

Η φαρμακοκινητική σε πέντε μη διαβητικούς ασθενείς μετά από εγχείρηση χοληφόρων ήταν παρόμοια με αυτή υγιών ατόμων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Προκλινικές επιδράσεις οι οποίες θεωρείται ότι έχουν μικρή κλινική σχέση ή οφείλονται στις φαρμακοδυναμικές δράσεις (υπογλυκαιμία) του προϊόντος, έχουν παρατηρηθεί σε δόσεις που υπερβαίνουν κατά πολύ τις θεραπευτικές δόσεις για τον άνθρωπο. Αυτές οι παρατηρήσεις βασίζονται σε συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα. Στις τελευταίες (συμπεριλαμβανομένων εμβρυοτοξικότητας, τερατογένεσης και τοξικότητας στην ανάπτυξη) οι παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρήθηκαν ως δευτερεύουσες της υπογλυκαιμικής δράσης, επί της μητέρας και του απογόνου.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη μονοϋδρική
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (τύπος Α)
Μαγνήσιο στεατικό
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Ποβιδόνη Κ30

Επιπρόσθετα, οι παρακάτω χρωστικές:

Dia-Ban® 1 mg: σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Dia-Ban® 2 mg: σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E 172), ινδικοκαρμίνιο (E132) αργιλούχος λάκα

Dia-Ban® 3 mg: σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E 172)

Dia-Ban® 4 mg: ινδικοκαρμίνιο (E 132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blisters PVC/αλουμινίου.

Συσκευασίες:

20, 30, 50, 60, 90 και 120 δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

IASIS PHARMA

Λ. Φυλής 137

Καματερό 13451, Αθήνα

Ελλάδα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

1 mg: 19173/22-3-2010

2 mg: 19173/22-3-2010

3 mg: 19173/22-3-2010

4 mg: 19173/22-3-2010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

9-5-2007

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

9-5-2007