

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RALTONE (γλιμεπιρίδη)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RALTONE 1mg, δισκίο
RALTONE 2 mg,δισκίο
RALTONE 3mg, δισκίο
RALTONE 4mg, δισκίο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 1 mg γλιμεπιρίδης
Κάθε δισκίο περιέχει 2 mg γλιμεπιρίδης.
Κάθε δισκίο περιέχει 3 mg γλιμεπιρίδης.
Κάθε δισκίο περιέχει 4 mg γλιμεπιρίδης.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Θεραπευτικές ενδείξεις

Το RALTONE ενδείκνυται για τη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, όταν δεν ελέγχεται ικανοποιητικά μόνον με δίαιτα, σωματική άσκηση και απώλεια σωματικού βάρους.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για από του στόματος χορήγηση

Η βάση για την επιτυχή θεραπευτική αντιμετώπιση του διαβήτη εκτός από τους τακτικούς ελέγχους αίματος και ούρων είναι η σωστή δίαιτα και η τακτική σωματική άσκηση. Αρνητικά αποτελέσματα που οφείλονται στη μη τήρηση της δίαιτας δεν μπορούν να αντισταθμιστούν με τη χορήγηση δισκίων ή ινσουλίνης.

Η δοσολογία βασίζεται στα αποτελέσματα που προκύπτουν από τις εξετάσεις του μεταβολισμού (προσδιορισμοί σακχάρου 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 χορηγείται ως δόση συντήρησης.

Για τα διαφορετικά δοσολογικά σχήματα διατίθενται οι ανάλογες περιεκτικότητες.

Εφόσον δεν υπάρξει ικανοποιητική ρύθμιση, συνιστάται η αύξηση της δόσης σε σχέση με την κατάσταση του μεταβολισμού αυτή να γίνεται σταδιακά, με μεσοδιάστημα 1-2 εβδομάδων ανάμεσα σε κάθε αύξηση, σε 2, 3 ή 4 mg γλιμεπιρίδης την ημέρα.

Ημερήσιες δόσεις μεγαλύτερες από 4 mg γλιμεπιρίδης είναι πιο αποτελεσματικές μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις. Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 6 mg γλιμεπιρίδης.

Σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ρυθμιστεί ικανοποιητικά με τη μέγιστη ημερήσια δόση της μετφορμίνης μπορεί να αρχίσει ταυτόχρονη αγωγή με γλιμεπιρίδη.

Διατηρώντας σταθερή τη δόση της μετφορμίνης, η αγωγή με γλιμεπιρίδη αρχίζει με χαμηλή δόση και στη συνέχεια τιτλοποιείται ανάλογα με τα επιθυμητά επίπεδα της μεταβολικής ρύθμισης μέχρι τη μέγιστη ημερήσια δόση. Η συνδυασμένη αγωγή θα πρέπει να αρχίζει υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

Σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ρυθμιστεί ικανοποιητικά με τη μέγιστη ημερήσια δόση του RALSTONE, μπορεί να αρχίσει, εφόσον κριθεί ότι είναι αναγκαίο, ταυτόχρονη αγωγή με ινσουλίνη. Η αγωγή με ινσουλίνη αρχίζει σε χαμηλή δόση και ρυθμίζεται ανάλογα με τα επιθυμητά επίπεδα της μεταβολικής ρύθμισης, ενώ διατηρείται η δόση της γλιμεπιρίδης. Η συνδυασμένη αγωγή θα πρέπει να αρχίζει υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

Κανονικά η εφάπαξ ημερήσια δόση γλιμεπιρίδης είναι επαρκής. Συνιστάται η δόση αυτή να λαμβάνεται αμέσως πριν από το πρωινό ή κατά την διάρκεια αυτού – ή αν δεν λαμβάνεται το πρωινό – αμέσως πριν από το πρώτο κύριο γεύμα ή κατά τη διάρκεια αυτού.

Αν παραληφθεί η λήψη μιας δόσης, ποτέ δεν θα πρέπει να διορθωθεί, λαμβάνοντας ακολούθως μια μεγαλύτερη δόση.

Τα δισκία καταπίνονται ολόκληρα με μικρή ποσότητα υγρών.

Σε περίπτωση που ο ασθενής εκδηλώσει υπογλυκαιμική αντίδραση μετά από τη λήψη 1 mg γλιμεπιρίδης ημερησίως σημαίνει ότι υπάρχει η πιθανότητα ρύθμισης του διαβήτη σε αυτό τον ασθενή μόνο με δίαιτα.

Οι ανάγκες σε γλιμεπιρίδη μπορεί να μειωθούν κατά τη διάρκεια της αγωγής, καθ' όσον η βελτίωση του διαβητικού ελέγχου συνδέεται με μεγαλύτερη ευαισθησία ινσουλίνης. Προκειμένου ν' αποφευχθεί η υπογλυκαιμία, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η έγκαιρη μείωση της δόσης ή η διακοπή της αγωγής. Διόρθωση της δόσης θα πρέπει επίσης να εξετάζεται, εφόσον αλλάζει το σωματικό βάρος του ασθενή, διαφοροποιείται ο τρόπος ζωής του ή σε περίπτωση που εμφανίζονται άλλοι παράγοντες οι οποίοι αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης

υπογλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμίας.

- **Μετάβαση από άλλα από του στόματος αντιδιαβητικά σκευάσματα σε RALSTONE:**

Γενικά μπορεί να επιτευχθεί η μετάβαση από άλλα από του στόματος χορηγούμενα αντιδιαβητικά σκευάσματα στο RALSTONE. Κατά τη μετάβαση σε RALSTONE, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η περιεκτικότητα και η ημιπερίοδος ζωής του προηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος. Σε μερικές περιπτώσεις και ειδικότερα με αντιδιαβητικά που έχουν μεγάλη ημιπερίοδο ζωής (π.χ. γλωροπροαμίδη) πιθανόν να απαιτηθεί κάποιο διάστημα από τη διακοπή των φαρμάκων προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας λόγω της αθροιστικής δράσης.

Συνιστάται η θεραπεία να αρχίζει με 1 mg γλιμεπιρίδης ημερησίως. Με βάση την ανταπόκριση, η δόση γλιμεπιρίδης μπορεί να αυξηθεί σταδιακά, όπως συνιστάται κατά την αρχική αγωγή.

- **Μετάβαση από ινσουλίνη στο RALSTONE:**

Σε εξαιρετικές περιπτώσεις σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι προηγουμένως είχαν ρυθμιστεί σε ινσουλίνη, δυνατόν να γίνει μετάβαση στο RALSTONE.

Η μετάβαση αυτή πρέπει να γίνεται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

- **Χρήση σε νεφρική ή υπατική βλάβη:**

Βλ. κεφ. 4.3.

4.3 Αντενδείξεις

Η γλιμεπιρίδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με τις ακόλουθες καταστάσεις:

- Υπερευαισθησία στη γλιμεπιρίδη, σε άλλες σουλφονουλουρίες ή σουλφοναμίδες ή σε κάποιο από τα έκδοχα,
- Ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης,
- Διαβητικό κώμα,
- Κετοοξέωση,
- Σοβαρές διαταραχές νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας. Σε περίπτωση σοβαρών διαταραχών της νεφρικής ή της ηπατικής λειτουργίας απαιτείται μετάβαση σε ινσουλίνη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το RALSTONE θα πρέπει να λαμβάνεται αμέσως πριν από ένα γεύμα ή κατά τη διάρκεια αυτού.

Σε περίπτωση που τα γεύματα λαμβάνονται ακανόνιστα και ιδιαίτερα όταν παραλείπονται, υπάρχει η πιθανότητα εκδήλωσης υπογλυκαιμίας κατά την αγωγή με RALSTONE. Τα πιθανά συμπτώματα της υπογλυκαιμίας, περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, έντονη πείνα, ναυτία, έμετο, ατονία, υπνηλία, διαταραχές του ύπνου, ανησυχία, επιθετικότητα, διαταραχή

συγκέντρωσης, εγρήγορσης και χρόνου αντίδρασης, κατάθλιψη, σύγχυση, διαταραχές ομιλίας και όρασης, αφασία, τρόμο, πάρεση, αισθητικές διαταραχές, ζάλη, αδυναμία αυτοεξυπηρέτησης, απώλεια αυτοελέγχου, παραλήρημα, εγκεφαλικούς σπασμούς, νυσταγμό και απώλεια συνείδησης συμπεριλαμβανόμενου μέχρι και του κώματος, ρηχή αναπνοή και βραδυκαρδία.

Επιπλέον μπορεί να εμφανιστούν σημεία αδρενεργικής απορρύθμισης τέτοια όπως εφίδρωση, υγρό δέρμα, άγχος, ταχυκαρδία, υπέρταση, παλμοί, στηθάγχη και καρδιακή αρρυθμία.

Η κλινική εικόνα σοβαρού υπογλυκαιμικού επεισοδίου δυνατόν να ομοιάζει με εκείνη του εγκεφαλικού επεισοδίου.

Τα συμπτώματα σχεδόν πάντα μπορούν να ελεγχθούν ταχέως με άμεση λήψη υδατανθράκων (ζάχαρη). Τα τεχνητά γλυκαντικά δεν είναι αποτελεσματικά.

Είναι γνωστό, από τις άλλες σουλφονουλουρίες, ότι παρά τα κατ'αρχήν ικανοποιητικά μέτρα αντιμετώπισης είναι δυνατόν να επανεμφανισθεί η υπογλυκαιμία.

Σε περίπτωση σοβαρής υπογλυκαιμίας ή για μακρό χρονικό διάστημα, που αντιμετωπίστηκε προσωρινά με τη συνήθη ποσότητα ζάχαρης απαιτείται άμεση ιατρική αντιμετώπιση και παροδικά εισαγωγή σε νοσοκομείο.

Παράγοντες που ευνοούν την εμφάνιση υπογλυκαιμίας είναι:

- απροθυμία ή (πλέον σύνηθες σε ηλικιωμένα άτομα) αδυναμία του ασθενή για συνεργασία,
- υποσιτισμός, ακανόνιστη λήψη γευμάτων ή ελλιπή γεύματα ή περίοδος νηστείας,
- αλλαγές στη διαίτα,
- έλλειψη ισορροπίας μεταξύ σωματικής άσκησης και λήψης υδατανθράκων,
- κατανάλωση οινοπνεύματος ιδιαίτερα σε συνδυασμό με παράλειψη γευμάτων,
- διαταραγμένη νεφρική λειτουργία,
- βαριάς μορφής ηπατική δυσλειτουργία,
- υπερδοσολογία με RALTONE,
- συγκεκριμένοι μη ρυθμισμένοι παράγοντες του ενδοκρινικού συστήματος που επηρεάζουν το μεταβολισμό των υδατανθράκων ή την απορρύθμιση της υπογλυκαιμίας (όπως για παράδειγμα σε ορισμένες 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).

Η αγωγή με το RALTONE απαιτεί τακτικές μετρήσεις των επιπέδων του

σακχάρου στο αίμα και στα ούρα. Επιπλέον συνιστάται ότι θα πρέπει να διεξάγονται προσδιορισμοί του κλάσματος της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με RALTONE απαιτείται τακτικός έλεγχος της αιματολογικής εικόνας (ειδικότερα των λευκοκυττάρων και των θρομβοκυττάρων) και της ηπατικής λειτουργίας.

Σε περιπτώσεις stress (π.χ. ατυχήματα, οξείες χειρουργικές επεμβάσεις, εμπύρετες λοιμώξεις κ.λ.π.) μπορεί να απαιτηθεί προσωρινή μετάβαση στην ινσουλίνη.

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση RALTONE σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς υπό αιμοδιύλιση. Σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας συνιστάται η μετάβαση σε ινσουλίνη.

Σε ασθενείς με ανεπάρκεια του ενζύμου G6PD που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με σουλφονουλιδίες μπορεί να προκληθεί αιμολυτική αναιμία.

Αφού η γλιμεπιρίδη ανήκει στην κατηγορία των σουλφονουλιδιών απαιτείται προσοχή από τους ασθενείς με ανεπάρκεια του G6PD και εναλλακτικά πρέπει να ληφθεί υπόψη η χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος που δεν ανήκει στις σουλφονουλιδίες.

Το RALTONE περιέχει μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψης λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κατά τη συγχορήγηση της γλιμεπιρίδης με συγκεκριμένα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα δυνατόν να παρουσιασθεί τόσο αύξηση όσο και μείωση της υπογλυκαιμικής δράσης της γλιμεπιρίδης. Για το λόγο αυτό, τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μπορούν να λαμβάνονται μόνον με τη σύμφωνη γνώμη (ή με συνταγή) του γιατρού.

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

Τα αποτελέσματα μιας *in vivo* μελέτης αλληλεπίδρασης, η οποία αναφέρεται στη βιβλιογραφία, δείχνουν ότι η AUC της γλιμεπιρίδης περίπου διπλασιάζεται παρουσία φλουκοναζόλης, έναν από τους πιο ισχυρούς αναστολείς του CYP2C9.

Με βάση την εμπειρία που έχει αποκτηθεί από τη γλιμεπιρίδη και τις

άλλες σουλφονουλορίες θα πρέπει να αναφερθούν οι ακόλουθες αλληλεπιδράσεις.

Υπογλυκαιμία ως εκδήλωση ενίσχυσης της υπογλυκαιμικής δράσης δυνατόν να εμφανισθεί κατά τη σύγχρονη χορήγηση με κάποιο από τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα, όπως π.χ.:

- φαινυλοβουταζόνη, αζαπροπαζόνη και οξυφαινοβουταζόνη,
- ινσουλίνη και άλλα από του στόματος χορηγούμενα αντιδιαβητικά
- μετφορμίνη,
- σαλικυλικά και παρα-αμινοσαλικυλικό οξύ,
- αναβολικά στεροειδή και ανδρικές ορμόνες,
- χλωραμφενικόλη,
- αντιπηκτικά τύπου κουμαρίνης,
- φενφλουραμίνη,
- φιβράτες,
- αναστολείς του ΜΕΑ,
- φλουοξετίνη,
- αλλοπουρινόλη,
- συμπαθητικολυτικά,
- κυκλοφωσφαμίδη, τροφωσφαμίδη και ιφωσφαμίδη,
- σουλφινπυραζόνη,
- ορισμένες σουλφοναμίδες μακράς διάρκειας δράσης,
- τετρακυκλίνες,
- αναστολείς της ΜΑΟ,
- αντιβιοτικά της ομάδας των κινολονών,
- προβενεσίδη,
- μικοναζόλη,
- πεντοξυφυλλίνη (παρεντερικά σε υψηλές δόσεις),
- τριτοκουαλίνη,
- φλουκοναζόλη.

Μείωση της υπογλυκαιμικής δράσης και κατά συνέπεια αυξημένα επίπεδα του σακχάρου του αίματος μπορεί να εμφανισθούν όταν συγχορηγηθεί κάποιο από τα παρακάτω αναφερόμενα φαρμακευτικά προϊόντα, π.χ.:

- οιστρογόνα και προγεσταγόνα,
- αλατοδιουρητικά, θειαζιδικά διουρητικά,
- θυρεοειδικές ορμόνες, γλυκοκορτικοειδή,
- παράγωγα φαινοθειαζίνης, χλωροπρομαζίνη,
- αδρεναλίνη και συμπαθητικομιμητικά,
- νικοτινικό οξύ (σε υψηλές δόσεις) και παράγωγα νικοτινικού οξέος,
- καθαρτικά (μετά από παρατεταμένη χρήση),
- φαινυτοΐνη, διαζοξείδη,
- γλυκαγόνη, βαρβιτουρικά και ριφαμπικίνη,
- ακεταζολαμίδη.

Οι Η₂-ανταγωνιστές, οι αποκλειστές των β-υποδοχέων, η κλονιδίνη και

ρεζερπίνη μπορεί να προκαλέσουν αύξηση ή μείωση της υπογλυκαιμικής δράσης.

Τα σημεία της αδρενεργικής απορρύθμισης στην υπογλυκαιμία μπορεί να μειωθούν ή να εκλείπουν υπό την επίρεια συμπαθητικολυτικών φαρμακευτικών προϊόντων, τέτοια όπως είναι οι αποκλειστές των β-υποδοχέων, η κλονιδίνη, η γουανεθιδίνη και η ρεζερπίνη.

Η λήψη οιοπνεύματος μπορεί να ενισχύσει ή να ελαττώσει το υπογλυκαιμικό αποτέλεσμα της γλιμεπιρίδης με απρόβλεπτο τρόπο.

Η δράση των κουμαρινών παραγώγων δυνατόν να ενισχυθεί ή να μειωθεί από τη γλιμεπιρίδη.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση:

Κίνδυνος που έχει σχέση με το διαβήτη

Τα μη φυσιολογικά επίπεδα σακχάρου στο αίμα κατά τη διάρκεια της κύησης συνδέονται με υψηλότερο ποσοστό συγγενών διαταραχών και περιγεννητικής θνησιμότητας. Γι' αυτό, τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της κύησης προκειμένου ν' αποφευχθεί ο κίνδυνος τερατογένεσης. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται η χορήγηση ινσουλίνης. Ασθενείς οι οποίες πρόκειται να τεκνοποιήσουν, πρέπει να ενημερώσουν τον ιατρό τους.

Κίνδυνος που έχει σχέση 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 πιθανόν να έχει σχέση με τη φαρμακολογική δράση (υπογλυκαιμία) της γλιμεπιρίδης (βλέπε λήμμα 5.3).

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

Στην περίπτωση θεραπείας με γλιμεπιρίδη, εφόσον η ασθενής σκοπεύει να τεκνοποιήσει ή εφόσον αντιλήφθηκε ότι είναι έγκυος, τότε πρέπει να γίνεται κατά το δυνατό συντομότερα μετάβαση σε ινσουλινοθεραπεία.

Γαλουχία:

Η απέκκριση στο μητρικό γάλα δεν είναι γνωστή. Η γλιμεπιρίδη απεκκρίνεται στο γάλα του αρουραίου. Καθώς άλλες σουλφονουλουρίες απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα και επειδή υπάρχει κίνδυνος να εμφανιστεί υπογλυκαιμία στα θηλάζοντα βρέφη, δεν επιτρέπεται η γαλουχία κατά τη θεραπεία με γλιμεπιρίδη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Η ικανότητα του ασθενή να συγκεντρωθεί και να αντιδράσει μπορεί να επηρεασθεί σαν αποτέλεσμα της υπογλυκαιμίας ή της υπεργλυκαιμίας ή για παράδειγμα, ως επακόλουθο της οπτικής διαταραχής. Αυτό μπορεί να αποτελεί κίνδυνο στις καταστάσεις εκείνες στις οποίες οι ικανότητες αυτές έχουν ιδιαίτερη σημασία (π.χ. οδήγηση αυτοκινήτου ή χειρισμός μηχανών).

Οι ασθενείς πρέπει να εκπαιδεύονται ώστε να παίρνουν τις ανάλογες προφυλάξεις για να αποφεύγεται η υπογλυκαιμία κατά την οδήγηση. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε εκείνους τους ασθενείς οι οποίοι έχουν μειωμένη ή καθόλου αντίληψη για τα προειδοποιητικά συμπτώματα της υπογλυκαιμίας ή έχουν συχνά επεισόδια υπογλυκαιμίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να εξετάζεται, εάν θα επιτραπεί στον ασθενή η οδήγηση ή ο χειρισμός μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες βασίζονται στην εμπειρία που έχει αποκτηθεί από το RALONE και τις άλλες σουλφονουλουρίες.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος:

Σπάνια: Θρομβοπενία, λευκοπενία, κοκκιοκυτταροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, ερυθροπενία, αιμολυτική αναιμία και πανκυτταροπενία που γενικά είναι αναστρέψιμες με τη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Πολύ σπάνια: Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, ήπιες αντιδράσεις υπερευαισθησίας που μπορεί να εξελιχθούν σε βαριάς μορφής αντιδράσεις με δύσπνοια, πτώση της αρτηριακής πίεσης και μερικές φορές καταπληξία.

Διασταυρούμενη αλλεργική αντίδραση είναι πιθανή με σουλφονουλουρίες, σουλφοναμίδες ή τα παράγωγά τους.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Σπάνια: Υπογλυκαιμία.

Οι υπογλυκαιμικές αυτές αντιδράσεις, οι οποίες εμφανίζονται ως επί το πλείστον άμεσα, μπορεί να είναι σοβαρές και δεν είναι πάντοτε εύκολο να διορθωθούν. Η εμφάνιση τέτοιων αντιδράσεων, όπως εξάλλου ισχύει για κάθε αντιδιαβητική αγωγή, εξαρτάται από μεμονωμένους παράγοντες, όπως είναι οι διαιτητικές συνήθειες και η δοσολογία (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Οφθαλμικές διαταραχές:

Ιδιαίτερα κατά την έναρξη της αγωγής πιθανόν να παρουσιαστούν παροδικά οπτικές διαταραχές που οφείλονται σε αλλαγές των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:

Πολύ σπάνια: Ναυτία, έμετος, διάρροια, αίσθημα πίεσης ή πληρότητας του στομάχου και κοιλιακό άλγος, όπου σπάνια απαιτείται διακοπή της αγωγής.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων οδών:

Αύξηση ηπατικών ενζύμων.

Πολύ σπάνια: Διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας (π.χ. με χολόσταση και ίκτερο), ηπατίτιδα και ηπατική ανεπάρκεια.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Δυνατόν να εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας του δέρματος όπως κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση και φωτοευαισθησία.

Παρακλινικές εξετάσεις:

Πολύ σπάνια: Μείωση νατρίου στο αίμα.

4.9 Υπερδοσολογία

Μετά από λήψη υπερβολικής δόσης δυνατόν να εκδηλωθεί υπογλυκαιμία η οποία μπορεί να διαρκέσει από 12-72 ώρες και πιθανόν να επανεμφανισθεί μετά την αρχική ανάνηψη. Τα συμπτώματα δυνατόν να μην εμφανισθούν έως και 24 ώρες μετά τη λήψη. Κατά κανόνα, συνιστάται παρακολούθηση σε νοσοκομείο. Μπορεί να παρουσιαστεί ναυτία, έμετος και επιγαστρικό άλγος. Γενικά η υπογλυκαιμία μπορεί να συνοδεύεται από νευρολογικά συμπτώματα όπως ανησυχία, τρόμος, διαταραχές της όρασης, προβλήματα συντονισμού, υπνηλία, κόμα και σπασμούς.

Αρχικά η αγωγή συνίσταται στην παρεμπόδιση της απορρόφησης του RALTONE προκαλώντας έμετο και στη συνέχεια πίνοντας νερό ή λεμονάδα με ενεργοποιημένο άνθρακα (προσροφητική ουσία) και θειϊκό νάτριο (καθαρτικό). Σε περίπτωση που έχει ληφθεί μεγάλη ποσότητα συνιστάται πλύση στομάχου και στη συνέχεια η λήψη ενεργοποιημένου άνθρακα και θειϊκού νατρίου. Στην περίπτωση (σοβαρής) υπερδοσολογίας επιβάλλεται η εισαγωγή στο νοσοκομείο, σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Όσο το δυνατό γρηγορότερα θα πρέπει να αρχίσει η χορήγηση γλυκόζης.

Εφόσον είναι αναγκαίο κατ' αρχήν χορηγούνται 50ml ενδοφλεβίως ως δόση εφόδου από ένα διάλυμα 50% και στη συνέχεια ακολουθεί έγχυση διαλύματος 10% κάτω από στενή παρακολούθηση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα. Η περαιτέρω αγωγή θα πρέπει να είναι συμπτωματική.

Ιδιαίτερα σε βρέφη και νεαρά παιδιά, όταν αντιμετωπίζεται θεραπευτικά η υπογλυκαιμία λόγω τυχαίας λήψης του RALTONE θα πρέπει να γίνει πολύ προσεκτικά η προσαρμογή της δόσης γλυκόζης λόγω της πιθανότητας πρόκλησης επικίνδυνης υπεργλυκαιμίας και πρέπει να ελέγχεται με στενή παρακολούθηση το σάκχαρο στο αίμα.

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 B12.

Η γλιμεπιρίδη είναι μια από του στόματος, δραστική υπογλυκαιμική ουσία που ανήκει στην ομάδα των σουλφονουριών. Χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις μη ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη.

Η γλιμεπιρίδη δρα κυρίως με διέγερση της απελευθέρωσης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος.

Όπως ισχύει και με τις άλλες σουλφονουρίες, η δράση αυτή έχει σχέση βασικά με την αυξημένη ανταπόκριση των β-παγκρεατικών κυττάρων στο φυσιολογικό διεγέρτη, τη γλυκόζη. Επιπλέον, η γλιμεπιρίδη φαίνεται ότι έχει έντονη εξωπαγκρεατική δράση, γεγονός που ισχύει και για τις άλλες σουλφονουρίες.

Έκκριση ινσουλίνης:

Οι σουλφονουρίες ρυθμίζουν την έκκριση ινσουλίνης κλείνοντας την ευαίσθητη στους ATP διαύλους καλίου στη μεμβράνη των β-κυττάρων. Κλείνοντας τους διαύλους καλίου προκαλεί εκπόλωση των β-κυττάρων και καταλήγει μέσω διάνοιξης των διαύλων ασβεστίου σε αυξημένη εισροή ασβεστίου στο κύτταρο.

Αυτό οδηγεί στην έκκριση ινσουλίνης διαμέσου της εξωκυτώσεως.

Η γλιμεπιρίδη συνδέεται με γρήγορο ρυθμό ανταλλαγής με την πρωτεΐνη που βρίσκεται στη μεμβράνη των β-κυττάρων η οποία συνδέεται με τους ATP ευαίσθητους διαύλους καλίου αλλά και η οποία είναι διαφορετική από τις συνήθεις θέσεις σύνδεσης των σουλφονουριών.

Εξωπαγκρεατική δράση:

Η εξωπαγκρεατική δράση έγκειται π.χ. στη βελτίωση της ευαισθησίας στους περιφερικούς ιστούς για την ινσουλίνη και στη μείωση της πρόσληψης ινσουλίνης από το ήπαρ.

Η πρόσληψη γλυκόζης από το αίμα στους περιφερικούς μύς και στο λιπώδη ιστό εμφανίζεται διαμέσου ειδικών πρωτεϊνών μεταφοράς στη μεμβράνη των κυττάρων. Η μεταφορά γλυκόζης σε αυτούς τους ιστούς είναι ο παράγοντας ο οποίος περιορίζει το ρυθμό χρήσης της. Η γλιμεπιρίδη αυξάνει πολύ γρήγορα τον αριθμό των ενεργών μεταφορέων της γλυκόζης στις μεμβράνες των μυϊκών κυττάρων και των κυττάρων του λιπώδους ιστού, καταλήγοντας έτσι σε διέγερση της πρόσληψης γλυκόζης.

Η γλιμεπιρίδη αυξάνει τη δραστικότητα της γλυκοζυλ-φωσφατιδυλινοσιτόλ-ειδικής φωσφολιπάσης C, η οποία πιθανόν να

συνδέεται με τη λιπογένεση και τη γλυκογένεση που προκαλεί το φάρμακο σε απομονωμένα λιποκύτταρα και μυϊκά κύτταρα.

Η γλιμεπιρίδη αναστέλλει την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ αυξάνοντας την ενδοκυττάρια συγκέντρωση φρουκτόζης -2,6-διφωσφορικής η οποία στη συνέχεια αναστέλλει τη νεογλυκογένεση.

Γενικά:

Σε υγιή άτομα η ελάχιστη αποτελεσματική από του στόματος χορηγούμενη δόση είναι περίπου 0,6 mg. Η δράση της γλιμεπιρίδης είναι δοσοεξαρτώμενη και αναπαραγωγίμη.

Η φυσιολογική ανταπόκριση στην οξεία σωματική άσκηση, ήτοι μείωση της έκκρισης ινσουλίνης υπάρχει ακόμη υπό τη γλιμεπιρίδη.

Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά ως προς τη δράση ανεξάρτητα από το αν το φαρμακευτικό προϊόν χορηγήθηκε 30 λεπτά ή αμέσως πριν από το γεύμα. Στους διαβητικούς δυνατόν να επιτευχθεί καλός μεταβολικός έλεγχος για 24 ώρες με μια εφάπαξ δόση.

Μολονότι ο υδροξυ-μεταβολίτης της γλιμεπιρίδης έχει προκαλέσει μικρή αλλά σημαντική μείωση στη γλυκόζη του ορού σε υγιή άτομα, ευθύνεται μόνον για ένα μικρό τμήμα από την ολική δράση του φαρμάκου.

Συνδυασμένη αγωγή με μετφορμίνη:

Σε μια μελέτη έχει αναφερθεί βελτιωμένη μεταβολική ρύθμιση κατά την ταυτόχρονη αγωγή με γλιμεπιρίδη συγκρινόμενη με αυτή που παρατηρήθηκε κατά τη χορήγηση μόνο μετφορμίνης, σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν ρυθμιστεί ικανοποιητικά με τη μέγιστη δοσολογία μετφορμίνης.

Συνδυασμένη αγωγή με ινσουλίνη:

Είναι περιορισμένα τα στοιχεία από τη συνδυασμένη αγωγή με ινσουλίνη. Σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ρυθμιστεί ικανοποιητικά με τη μέγιστη δοσολογία γλιμεπιρίδης, μπορεί να αρχίσει ταυτόχρονη αγωγή με ινσουλίνη. Σε δύο μελέτες με το συνδυασμό επιτεύχθηκε η ίδια βελτίωση της μεταβολικής ρύθμισης όπως με μόνη την ινσουλίνη.

Παρ' όλα αυτά, στη συνδυασμένη αγωγή απαιτήθηκε μικρότερη κατά μέσο όρο δόση ινσουλίνης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση: Η βιοδιαθεσιμότητα της γλιμεπιρίδης μετά την από του στόματος χορήγηση είναι πλήρης. Η λήψη τροφής δεν έχει εμφανή επίδραση στην απορρόφηση, μόνο ο ρυθμός απορρόφησης είναι ελαφρώς μειωμένος. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό (C_{max}) επιτυγχάνονται 2,5 ώρες περίπου μετά την από του στόματος λήψη (κατά μέσο όρο 0,3 μg/ml κατά τη διάρκεια πολλαπλών δόσεων 4mg ημερησίως) και υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ δόσης και C_{max} και AUC (περιοχή καμπύλης

μεταξύ χρόνου/συγκέντρωσης).

Κατανομή: Η γλιμεπιρίδη έχει πολύ μικρό όγκο κατανομής (περίπου 8,8 λίτρα) ο οποίος είναι περίπου ίδιος με το χώρο κατανομής της λευκωματίνης, υψηλή δέσμευση με τις πρωτεΐνες (>99%) και χαμηλή κάθαρση (περίπου 48 ml/λεπτό).

Σε ζώα η γλιμεπιρίδη αποβάλλεται στο γάλα. Η γλιμεπιρίδη μεταφέρεται στον πλακούντα. Η δίοδος από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό είναι μικρή.

Μεταβολισμός και αποβολή: Η μέση επικρατέστερη ημιπερίοδος ζωής στον ορό που είναι σχετική με τις συγκεντρώσεις στον ορό κάτω σε κατάσταση μετά από πολλαπλές δόσεις είναι περίπου 5-8 ώρες. Μετά από χορήγηση υψηλών δόσεων παρατηρήθηκαν ελαφρώς μεγαλύτερες ημιπερίοδοι ζωής.

Μετά από εφάπαξ δόση ραδιοεπισημασμένης γλιμεπιρίδης ανιχνεύθηκε 58% της ραδιοδραστικότητας στα ούρα και 35% στα κόπρανα. Δεν ανιχνεύθηκε αναλλοίωτη ουσία στα ούρα. Δύο μεταβολίτες – πιθανόν αποτέλεσμα ηπατικού μεταβολισμού – (το κυρίως ένζυμο είναι το CYP2C9) αναγνωρίστηκαν στα ούρα και στα κόπρανα: το υδρόξυ παράγωγο και το καρβόξυ παράγωγο. Μετά την από του στόματος χορήγηση γλιμεπιρίδης, οι τελικές ημιπερίοδοι ζωής αυτών των μεταβολιτών ήταν 3 – 6 και 5 – 6 ώρες, αντίστοιχα.

Σύγκριση μεταξύ μεμονωμένων και πολλαπλών εφάπαξ ημερήσιων δόσεων δεν αποκάλυψαν σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική και η ενδοατομική μεταβλητότητα ήταν πολύ μικρή. Δεν υπήρξε σχετική συσσώρευση.

Η φαρμακοκινητική ήταν παρόμοια σε άνδρες και σε γυναίκες καθώς επίσης σε νέους και υπερήλικες (άνω των 65 ετών) ασθενείς. Σε ασθενείς με μικρή κάθαρση κρεατινίνης υπήρχε τάση για αύξηση της κάθαρσης της γλιμεπιρίδης και για μείωση των μέσων συγκεντρώσεων στον ορό, πιθανότητα ως αποτέλεσμα της ταχύτερης αποβολής εξαιτίας της μικρότερης δέσμευσης με τις πρωτεΐνες. Η νεφρική αποβολή των δύο μεταβολιτών ήταν μειωμένη. Γενικά, σε τέτοιους ασθενείς δεν πρέπει να αναμένεται κάποιος περαιτέρω κίνδυνος συσσώρευσης.

Η φαρμακοκινητική σε 5 μη διαβητικούς ασθενείς μετά από χειρουργική επέμβαση της χοληφόρου οδού ήταν παρόμοια με εκείνη των υγιών ατόμων.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι δράσεις που παρατηρήθηκαν κατά τον προκλινικό έλεγχο εμφανίστηκαν σε δόσεις φαρμάκου σημαντικά μεγαλύτερες από τις χορηγούμενες στον άνθρωπο προκειμένου να καταδείξουν τη μικρή σχέση προς την κλινική χρήση ή συνέβησαν λόγω της φαρμακολογικής δράσης (υπογλυκαιμία) της ουσίας. Το εύρημα αυτό βασίζεται στις συμβατικές μελέτες ως προς τη φαρμακολογική ασφάλεια, την τοξικότητα με επαναλαμβανόμενες δόσεις, τη γονιδιοτοξικότητα, την καρκινογένεση και

την τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή. Όσον αφορά στις τελευταίες (συμπεριλαμβανομένων της εμβρυοτοξικότητας, της τερατογένεσης και της τοξικότητας κατά την ανάπτυξη) θεωρείται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν οφείλονται δευτερογενώς στην υπογλυκαιμική δράση που προκαλείται από την ουσία στις μητέρες των ζώων και τους απογόνους τους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων: *Raltone 1 mg/tab:* Lactose monohydrate, cellulose microcrystalline, sodium starch glycollate (type A), povidone K30, magnesium stearate, iron oxide red (E 172).

Raltone 2 mg/tab: Lactose monohydrate, cellulose microcrystalline, sodium starch glycollate (type A), povidone K30, magnesium stearate, iron oxide yellow (E 172), indigo carmine (aluminium lake) E 132.

Raltone 3 mg/tab: Lactose monohydrate, cellulose microcrystalline, sodium starch glycollate (type A), povidone K30, magnesium stearate, iron oxide yellow (E 172).

Raltone 4 mg/tab: Lactose monohydrate, cellulose microcrystalline, sodium starch glycollate (type A), povidone K30, magnesium stearate, indigo carmine (aluminium lake) E 132.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δισκία των 1 mg, 2 mg, 3 mg και 4 mg: Φυλάσσεται σε θερμοκρασία ≤ 25 °C στην αρχική του συσκευασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη: Τα δισκία συσκευάζονται σε κυψέλες (blisters) από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) που είναι σφραγισμένες με φύλλο αλουμινίου (aluminium foil). Κουτιά που περιέχουν 30 ή 60 δισκία σε κυψέλες είναι διαθέσιμα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμιά ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MEDOCHEMIE HELLAS A.E.

Παστέρ 6, Τ.Κ.: 115 21, Αθήνα

Τηλ.: 210-6413160, Fax.: 210-6445375

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Raltone 1 mg/tab: 53983/10/20-1-2011

Raltone 2 mg/tab: 175/20-1-2011

Raltone 3 mg/tab: 176/20-1-2011

Raltone 4 mg/tab: 177/20-1-2011

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

- Ημερομηνία πρώτης άδειας: 13 – 8 – 2008

- Ημερομηνία ανανέωσης άδειας:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ: 13 – 8 – 2008