

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Daonil 5 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 5 mg glibenklamida.

Tableta vsebuje 75,05 mg laktoze, kar ustreza 79,00 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta

Bele, bipolarne, podolgovate tablete z razdelilno zarezo. Tableta se lahko deli na enaki polovici. Na vsaki strani razdelilne zareze je odtisnjen LDI, druga stran tablete pa je brez oznak.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

Sladkorna bolezen tipa 2, kadar ustrezne ravni glukoze v krvi ni mogoče doseči samo z dieto, telesno dejavnostjo in zmanjšanjem telesne mase.

Ob pojavu sekundarne odpovedi je mogoče poskusiti kombinirano zdravljenje z insulinom. Če endogeno izločanje insulina povsem odpove, je indicirana monoterapija z insulinom.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje (enkratni in dnevni odmerki)

Stabilizacijo diabetičnega bolnika na zdravilu Daonil sme opraviti samo zdravnik. Bolnik zdravljenja ne sme prekinjati sam in tudi ne sme spreminjati odmerka zdravila ali svoje prehrane, ne da bi se posvetoval z zdravnikom.

Odmerek zdravila Daonil je odvisen od izvidov preiskav presnove (merjenja sladkorja v krvi in urinu); izbrati je treba najmanjši odmerek, ki omogoča doseči želeno koncentracijo sladkorja v krvi.

Med zdravljenjem je treba redno opravljati kontrolo presnove (krvni sladkor, sladkor v urinu, glikozilirani hemoglobin) (glejte tudi poglavje 4.4).

Obdobje stabilizacije

Zdravljenje je priporočljivo začeti z najmanjšim možnim odmerkom. To še posebej velja za bolnike, ki so zlasti nagnjeni k hipoglikemiji ali tehtajo manj kot 50 kg.

Zdravljenje je treba začeti z majhnim odmerkom, 1/2 (do 1) tableto zdravila Daonil (kar ustreza od 2,5 do 5 mg glibenklamida) na dan. V primeru nezadostne presnovne urejenosti je odmerek treba postopoma povečevati v presledkih od nekaj dni do enega tedna do terapevtskega dnevnega odmerka, ki ne sme preseči 3 tablet zdravila Daonil (kar ustreza 15 mg glibenklamida) na dan.

Odmerni razpon pri dobro urejenih bolnikih: največji odmerki

Odmerek za bolnike z dobro glikemično urejenostjo je ponavadi 5–10 mg glibenklamida (1 do 2 tableti zdravila Daonil) enkrat na dan. Če je dnevna potreba večja od 2 tablet zdravila Daonil, je treba 2 tableti vzeti pred zajtrkom, preostanek pa pred večernim obrokom. Dnevni odmerek naj ne bi presegel 15 mg glibenklamida (3 tablete zdravila Daonil), ker večji dnevni odmerki samo izjemoma prinesejo dodaten učinek.

Sekundarno prilagajanje odmerka

Včasih (npr. če se zaradi izboljšanja presnovne urejenosti poveča občutljivost za insulin) je treba za preprečitev hipoglikemije odmerek zmanjšati ali – če bolnik jemlje najmanjši dnevni odmerek – zdravilo ukiniti; to še zlasti velja za starejše bolnike (odmerek je pri njih treba določiti posebej pazljivo).

O prilagoditvi odmerka je treba razmisliti tudi, če se spremeni bolnikova telesna masa ali način življenja, če se med zdravljenjem pojavijo druge bolezni ali nastopijo druge okoliščine, ki lahko povzročijo hiper- ali hipoglikemijo (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.8).

Kombinacije z drugimi zdravili, ki znižujejo krvni sladkor

Ob pojavu sekundarne odpovedi je mogoče poskusiti kombinirano zdravljenje z insulinom. Če endogeno izločanje insulina povsem odpove, je indicirana monoterapija z insulinom. Zdravilo Daonil je mogoče uporabiti tudi v kombinaciji z drugimi peroralnimi antidiabetiki, ki ne sproščajo insulina (metformin, akarboza, gvarska moka (uprašeno seme cijamopsisa)).

Prehod z drugih peroralnih antidiabetikov

Natančnega ekvivalenčnega razmerja za prehod z drugih peroralnih antidiabetikov na zdravilo Daonil ni. Zato je kot začetni odmerek najbolje uporabiti 2,5 (do 5) mg glibenklamida, tudi če je bil bolnik prej zdravljen z največjim odmerkom. Za preprečitev hipoglikemije med obdobjem menjave je treba upoštevati trajanje in izrazitost učinka prej uporabljanega antidiabetičnega zdravila. Potrebna utegne biti prekinitvev terapije.

Uporaba pri mladih odraslih

Ker je sladkorna bolezen tipa 2 pri mladih odraslih redka, se glibenklamid v tej starostni skupini uporablja le v povsem izjemnih primerih. Pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 50 kg, se zdravljenje začne z najmanjšim možnim dnevnim odmerkom 2,5 mg glibenklamida. V drugih ozirih je postopek enak kot pri starejših odraslih.

Glibenklamid je neučinkovit kot dodatek insulinu pri sladkorni bolezni tipa 1.

Način in trajanje uporabe

Način uporabe

Tablete zdravila Daonil je treba pogoltniti cele, z zadostno količino tekočine (1/2 do 1 kozarcem vode). Ne sme se jih žvečiti.

Čas in razporeditev posameznih odmerkov je treba vedno določiti upoštevaje bolnikov način življenja (prehranske navade). Načelno dajemo najmanjši odmerek, ki zadovoljivo zmanjša krvni sladkor do zelenih vrednosti. Zdravljenje lahko uvede in spremlja le zdravnik z ustreznim znanjem in izkušnjami. Odmerkov bolnik ne sme prekoračiti. Dnevne odmerke do 2 tableti zdravila Daonil (= največji posamični odmerek) je praviloma treba vzeti naenkrat tik pred zajtrkom oz. pred prvim glavnim obrokom, preostanek celotnega dnevnega odmerka pa pred večerjo.

Pomembno je, da bolnik zdravilo Daonil jemlje ob pravem času. Če ni tako (npr. če pozabi vzeti tablete), naj napak nikakor ne poskuša popraviti s poznejšim zaužitjem večih tablet. Če je bolnik vzel zdravilo, ne sme izpustiti obrokov.

Zdravnik in bolnik se morata vnaprej dogovoriti za postopek v primeru takšnih napak oz. v primeru, da bolnik zdravila ne more vzeti ob vnaprej določenem času.

Trajanje uporabe

Zdravljenje z zdravilom Daonil je ponavadi dolgoročno.

4.3. Kontraindikacije

Zdravila Daonil se ne sme uporabljati

- pri preobčutljivosti za glibenklamid, druge sulfonilsečnine, sulfonamide, sulfonamidne diuretike ali probenecid (možne so alergijske navzkrižne reakcije), ali za katerokoli pomožno snov,
- pri sladkorni bolezni tipa 1,
- pri popolni sekundarni odpovedi zdravljenja z glibenklamidom,
- pri diabetični predkomi in komi,
- po pankreatektomiji,
- pri presnovnih motnjah (npr. diabetični ketoacidozi, tudi v bolnikovi anamnezi),
- pri hudi okvari delovanja ledvic (očistek kreatinina < 0,5 ml/s),
- pri hudi okvari delovanja jeter,
- med nosečnostjo in obdobjem dojenja (če bolnica želi otroka, se je treba z njo pogovoriti o prehodu na zdravljenje z insulinom; glejte poglavje 4.6),
- pri bolnikih, ki se zdravijo z bosentanom (glejte poglavje 4.5).

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dieta, prilagojena bolnikovim individualnim potrebam, je najpomembnejši temeljni ukrep zdravljenja sladkorne bolezni. V povezavi z redno uporabo zdravil, telesno dejavnostjo in, če je potrebno, zmanjšanjem telesne mase, v kolikor je bolnik pretežek, pripomore k uravnovešenemu presnovnemu stanju. Slednje pa je najučinkovitejši način za zmanjšanje poznih diabetičnih zapletov (zlasti diabetične angiopatije). Bolnike je zato treba poučiti o pomenu strogega upoštevanja predpisanega režima zdravljenja.

Pomembno je tudi, da bolnik v rednih priporočenih presledkih opravlja presnovne preiskave, potrebne pri vsaki terapiji sladkorne bolezni. Še posebej je treba redno nadzirati krvni sladkor in sladkor v urinu; poleg tega je priporočljivo preverjati HbA_{1c} in/ali fruktozamin ter druge parametre (npr. lipide v krvi).

Dolga obdobja brez hrane, neustrezno uživanje ogljikovih hidratov, nevajena telesna dejavnost, zaužitje velike količine alkohola, še zlasti pa kombinacija teh dejavnikov prinašajo veliko tveganje za hipoglikemijo (glejte tudi poglavje 4.8).

Najpogostejši neželeni učinek zdravljenja z glibenklamidom je hipoglikemija.

Pojavi se lahko zaradi znižanja krvnega sladkorja, ki ga povzroči zdravilo Daonil, v primerih, ko je porušeno ravnovesje med odmerkom zdravila, uživanjem ogljikovih hidratov (dieta), telesno dejavnostjo in drugimi dejavniki, ki vplivajo na presnovo. Hipoglikemija je pri glibenklamidu lahko dolgotrajna in lahko povzroči hudo stanje s smrtno nevarno komo.

Opozorilni znaki hipoglikemije so lahko prikriti ali zmanjšani zlasti pri starejših bolnikih, pa tudi med počasnim nastankom hipoglikemije, v primeru avtonomne nevropatije ali sočasnega zdravljenja z antiadrenergičnimi zdravili (glejte poglavje 4.5). Hipoglikemija na splošno bolj ogroža bolnike z jasnimi znaki možganske skleroze in nekooperativne bolnike.

Pri starejših bolnikih obstaja tveganje za podaljšano hipoglikemijo. Bolnike v tej starostni skupini je zato treba na zdravlilu posebej skrbno stabilizirati in med uvodnim obdobjem zdravljenja natančno nadzirati.

Možni simptomi hipoglikemije so na primer:

navzea, bruhanje, hiperoreksija, tremor, nemir, mravljinčenje v predelu ust, bledica, razdražljivost, motnje koncentracije, zmanjšana reaktivnost, zmedenost, potrtost, glavobol, omotica, šibkost, utrujenost, motnje spanja, nebogljenost, delirantna stanja, zaspanost, plitvo dihanje, bradikardija, negotovost pri gibanju ali prehodni znaki nevroloških izpadov, npr. prizadetost vida in govora (afazija), znaki paralize ali paralgezija.

Poleg tega se lahko pojavijo znaki adrenergične protiregulacije (možni opozorilni simptomi), npr. znojenje, hladna in vlažna koža, anksioznost, tahikardija, hipertenzija, palpitacije, angina pectoris in motnje srčnega ritma.

Protiregulacija je lahko poslabšana pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter.

Pri napredujoči hipoglikemiji lahko bolnik izgubi samonadzor in zavest. V takšnem primeru ima ponavadi hladno, vlažno kožo in je nagnjen k cerebralnim konvulzijam. Klinična slika hipoglikemije je lahko podobna apopleksiji.

Simptomi hipoglikemije skoraj vedno izginejo, ko se epizoda konča. Tudi če se simptomi na začetku popravijo, se hipoglikemija lahko ponovi.

Znake hipoglikemije je skoraj vedno mogoče hitro odpraviti z zaužitjem ogljikovih hidratov (glukoze ali sladkorja, npr. v obliki kock sladkorja, s sladkorjem osladkanega sadnega soka ali s sladkorjem osladkanega čaja). Sladkorni bolniki morajo vedno imeti pri sebi vsaj 20 g glukoze. Po koncu hipoglikemične reakcije, o kateri mora bolnik takoj obvestiti lečečega zdravnika, je treba odmerjanje zdravila Daonil ali celotni režim zdravljenja ponovno pretehtati in, če je potrebno, prilagoditi.

Če bolnik hipoglikemične epizode ne more odpraviti takoj, je treba takoj poklicati zdravnika, ki bo odločil o ukrepanju (glejte tudi poglavje 4.9).

Vzroki hipoglikemije so lahko:

- preveliko odmerjanje ali dolgotrajno zdravljenje z neprimerno velikimi odmerki zdravila Daonil (glejte poglavje 4.9),
- nepravilna opredelitev indikacije za zdravljenje,
- bolnikova nevoljnost ali – pri starejših bolnikih pogosteje – nezmožnost za sodelovanje,
- izpustitev obroka, neredna prehrana, nezadostna prehranjenost,
- sprememba v prehrani,
- bruhanje ali driska,
- neobičajna telesna dejavnost,
- okvara delovanja ledvic ali huda okvara delovanja jeter,
- nekompenzirane endokrine motnje, ki vplivajo na presnovo ogljikovih hidratov ali hipoglikemično protiregulacijo (npr. nekatere motnje delovanja ščitnice, sprednjega režnja hipofize ali adrenokortikalna insuficienca),
- medsebojno delovanje z drugimi zdravili in pitje alkoholnih pijač (glejte poglavje 4.5).

Bolniku je treba povedati, da mora v primeru pojava katerega od omenjenih dejavnikov obvestiti lečečega zdravnika. Zdravnik mora potem razmisliti o prilagoditvi odmerka zdravila Daonil ali celotnega režima zdravljenja.

Klinični znaki in simptomi hiperglikemije, ki se npr. pojavi, kadar se bolnik ne drži režima zdravljenja, kadar hipoglikemični učinek zdravila Daonil ni zadosten, ali v posebej stresnih okoliščinah (glejte spodaj), so lahko: huda žeja, suha usta, pogosto uriniranje, srbeča in/ali suha koža, glivične bolezni ali okužbe kože ter oslabljena zmogljivost.

Bolniku je treba naročiti, naj se takoj posvetuje z lečečim zdravnikom, če se med zdravljenjem z zdravilom Daonil pojavi kakšna druga bolezen. Če se zdravi pri drugem zdravniku (npr. med hospitalizacijo, po nezgodi ali če zboli na počitnicah), mora temu zdravniku vedno povedati, da ima sladkorno bolezen.

V primeru neobičajnega stresa (npr. zaradi poškodbe, kirurškega posega, febrilne okužbe) se lahko presnovno stanje poslabša in povzroči hiperglikemijo, zaradi česar je začasno potrebno zdravljenje z insulinom.

Zdravljenje s sulfonilsečninami lahko pri bolnikih s pomanjkanjem G6PD povzroči hemolitično anemijo. Ker glibenklamid spada v skupino sulfonilsečnin, ga je treba pri bolnikih s pomanjkanjem G6PD uporabljati previdno. Potrebno je razmisliti o uporabi nesulfonilsečninskih zdravil.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze / galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba zdravila Daonil z nekaterimi zdravili lahko povzroči neželeno povečanje ali zmanjšanje hipoglikemičnega učinka zdravila Daonil.

Bolniku je zato treba naročiti, da sme dodatna zdravila uporabiti ali opustiti le, če je s tem seznanjen lečeči zdravnik oz. če je on predpisal takšno zdravilo. Pri določanju odmerka zdravil je treba upoštevati možnost medsebojnega delovanja.

Hipoglikemične reakcije zaradi stopnjevanega hipoglikemičnega učinka zdravila Daonil se lahko pojavijo, če je to zdravilo uporabljeno sočasno z:

- insulinom ali peroralnimi antidiabetiki (npr. akarbozo, bigvanidnimi zdravili),
- zaviralci ACE,
- anaboličnimi steroidi ali moškimi spolnimi hormoni,
- kinolonskimi antibiotiki,
- kloramfenikolom,
- kumarinskimi derivati,
- dizopiramidom,
- fenfluraminom,
- feniramidolom,
- fibrati,
- fluoksetinom,
- zaviralci MAO,
- mikonazolom,
- PAS,
- pentoksifilinom (visokoodmernimi injekcijami),
- fenilbutazonom, azopropazonom, oksifenbutazonom,
- fosfamidi,
- probenecidom,
- salicilati,
- sulfinpirazonom,
- sulfonamidi,
- antiadrenergičnimi zdravili (npr. zaviralci receptorjev beta ali gvanetidinom),
- klaritromicinom,
- tetraciklinskimi pripravki,
- tritokvalinom,
- perheksilinom,
- antineoplastičnimi zdravili ciklofosfamidne vrste.

Pod vplivom antiadrenergičnih zdravil, npr. zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, klonidina, gvanetidina in rezerpina, se simptomi adrenergične protiregulacije (opozorilni znaki) hipoglikemije lahko zmanjšajo ali prikrijejo.

Zdravilo Daonil lahko poveča plazemsko koncentracijo ciklosporina, kar potencialno vodi v povečanje toksičnosti le tega. Če se sočasno jemlje obe zdravili, svetujemo spremljanje in prilagoditev odmerka ciklosporina.

Hipoglikemični učinek zdravila Daonil se lahko zmanjša – s posledičnim poslabšanjem presnovnega stanja (hiperglikemija) – če je zdravilo Daonil uporabljen sočasno z naslednjimi zdravili oz. snovmi:

- adrenalinom in drugimi simpatikomimetiki,
- acetazolamidom,

- barbiturati,
- zaviralci receptorjev beta,
- diazoksidom,
- glukagonom,
- kortikosteroidi,
- odvajali (v primeru kronične zlorabe),
- nikotinati (velikimi odmerki),
- fenotiazinskimi derivati,
- fenitoinom,
- rifampicinom,
- izoniazidom,
- saluretiki,
- ščitničnimi hormoni,
- ženskimi spolnimi hormoni (gestageni, estrogeni).

Tako kot zaviralci adrenergičnih receptorjev beta lahko tudi antagonisti H₂-receptorjev, klonidin in rezerpin povečajo ali zmanjšajo hipoglikemični učinek. Pentamidin lahko v posameznih primerih privede do hude hiperglikemije ali hipoglikemije.

Učinek kumarinskih derivatov se lahko poveča ali zmanjša.

Akutno in kronično pitje alkohola lahko nepredvidljivo povečata ali zmanjšata hipoglikemični učinek zdravila Daonil. Z bolnikom se je treba dogovoriti glede količine alkohola, ki jo lahko varno popije.

Pri bolnikih, ki so jemali glibenklamid sočasno z bosentanom so opazili pojav povišanja jetrnih encimov. Oba, glibenklamid in bosentan, inhibirata črpalko za izločanje žolčnih soli, kar vodi do intracelularne akumulacije citotoksičnih žolčnih soli. Zaradi tega se sočasno ne smeta jemati.

4.6. Nosečnost in dojenje

Zdravila Daonil se zaradi možnega tveganja za otroka med nosečnostjo ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3). Bolnico je treba med nosečnostjo stabilizirati na insulinu.

Bolnice, ki nameravajo zanositi, morajo o tem obvestiti svojega zdravnika. Tudi te bolnice je treba stabilizirati na insulinu.

Doječe matere ne smejo uporabljati zdravila Daonil (glejte poglavje 4.3). Bolnico je treba med dojenjem stabilizirati na insulinu ali pa mora prenehati dojiti.

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Dokler ni dosežena optimalna urejenost, prav tako med prehodom na drugačen pripravek ali pa zaradi neredne uporabe ali neredne prehrane, lahko huda nihanja krvnega sladkorja – zlasti hipoglikemija – poslabšajo bolnikovo zmožnost za vožnjo in upravljanje s stroji. Zgodi se lahko, da delo na višini (npr. na lestvah, drogovich itn.) ni več mogoče ali je mogoče le do neke mere.

To še posebej velja, če je zdravilo Daonil uporabljeno skupaj z alkoholom ali zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje.

4.8. Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem z zdravilom Daonil so v nadaljevanju razvrščeni po organskih sistemih. Ocena njihove pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni možna.

Presnovne in prehranske motnje

Najpogostejši neželeni učinek zdravljenja z glibenklamidom je hipoglikemija (glejte poglavje 4.4).

V posameznih primerih se lahko pojavi hiponatriemija.

Očesne bolezni

Pojavijo se lahko prehodne motnje vida, zlasti na začetku zdravljenja zaradi spremenjene ravni krvnega sladkorja.

Bolezni prebavil

Redko so opažali neželene učinke, npr. navzeo, riganje, kovinski okus, tiščanje v želodcu, napihnjenost, bruhanje, bolečine v želodcu ali drisko.

Ti neželeni učinki so pogosto prehodni in uporabe zdravila zaradi njih ponavadi ni treba prekiniti.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

V posameznih primerih se lahko pojavi hepatitis, zvišana raven jetrnih encimov in / ali holestaza in ikterus, kar lahko vodi v smrtno nevarno odpuved jeter. Stanje se lahko izboljša, če prenehamo jemati zdravilo.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Naslednje spremembe krvne slike so po prekinitvi zdravila ponavadi reverzibilne, lahko pa so v posameznih primerih tudi smrtno nevarne:

V sporadičnih primerih se lahko pojavi blaga do zmerno huda trombocitopenija (npr. kot purpura). Zelo redki so drugi škodljivi učinki na hematopoetski sistem, npr. eritrocitopenija, levkopenija, granulocitopenija ali celo agranulocitoza, pa tudi pancitopenija (npr. kot posledica mielosupresije) in hemolitična anemija.

Bolezni kože in podkožja

Redko se pojavijo prehodne preobčutljivostne reakcije na koži, in sicer kot:

- srbenje,
- urtikarija,
- morbiliformen ali makulopapulozen izpuščaj,
- povečana fotosenzibilnost.

V posameznih primerih se takšne kožne reakcije lahko razvijejo v hude, smrtno nevarne reakcije z dispnejo, padcem krvnega tlaka in celo smrtno nevarnim šokom.

V posameznih primerih se lahko pojavi smrtno nevaren alergijski vaskulitis.

Možni so sporadični primeri generaliziranih preobčutljivostnih reakcij z izpuščajem, artralgijo, zvišano telesno temperaturo, proteinurijo in ikterusom.

Bolniku je treba naročiti, naj v primeru kožnih reakcij nemudoma obvesti lečečega zdravnika.

Bolezni sečil

Ugotovljeno je, da ima glibenklamid blag diuretičen učinek.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Možna je navzkrižna občutljivost za sulfonamide, sulfonamidne derivate in probenecid.

Bolniku je treba naročiti, naj se v primeru neželenih učinkov posvetuje z zdravnikom; zdravnik bo odločil, ali naj se zdravljenje z zdravilom Daonil nadaljuje ali ne.

Zdravljenje sladkorne bolezni z zdravilom Daonil zahteva reden nadzor.

4.9. Preveliko odmerjanje

Nujni ukrepi, simptomi in antidot

Akutno znatno preveliko odmerjanje glibenklamida lahko – tako kot dolgotrajno zdravljenje z rahlo prevelikimi odmerki – povzroči hudo, dolgotrajno in v izjemnih primerih smrtno nevarno hipoglikemijo.

a) Simptomi zastrupitve

V primeru namernega prevelikega odmerjanja je treba pričakovati dolgotrajno hipoglikemijo, ki se rada ponavlja več dni po uspešnem začetnem zdravljenju.

Pri komatoznih bolnikih se lahko hitro razvije hipoglikemični šok; njegovi simptomi so nezavest, tahikardija, vlažna koža, hipertermija, nemir, hiperrefleksija in pareza s pozitivnim refleksom Babinskega.

b) Zdravljenje zastrupitve

Vsakemu bolniku je treba naročiti, naj v primeru, da vzame prevelik ali dodaten odmerek zdravila Daonil, nemudoma zaužije glukozo, sladkor ali tekočino, ki vsebuje veliko sladkorja, ter naj se takoj posvetuje z zdravnikom. V nujnem primeru morajo osebe, ki vedo, da gre za sladkornega bolnika, poskrbeti, da je zdravnik obveščen.

Zaradi možnosti dolgotrajne in ponavljajoče se hipoglikemije je treba bolnika skrbno nadzorovati, dokler ni zunaj nevarnosti. Potreben utegne biti sprejem v bolnišnico, tudi kot previdnostni ukrep. Hude hipoglikemične epizode, zlasti z izgubo zavesti in resnimi nevrološkimi simptomi, so nujno stanje, ki zahteva takojšnje zdravljenje in sprejem v bolnišnico.

Pri hipoglikemiji z nezavestjo:

40–100 ml 20 % raztopine glukoze iv. ali aplikacija glukagona (0,5–1 mg) iv., sc. ali im., dokler se bolnik znova ne zave.

Odmerjanje raztopine glukoze mora biti skrbno, da ne pride do nevarnih hiperglikemičnih napadov, zlasti pri otrocih, ki so zdravilo Daonil zaužili po nesreči; natančno jim je treba nadzorovati krvni sladkor.

Bolnike, ki so vzeli smrtno nevarno količino zdravila Daonil, je treba detoksificirati z izpiranjem želodca in uporabo aktivnega oglja, če od zaužitja prevelikega odmerka še ni minilo preveč časa.

Ko je akutno apliciranje glukoze končano, je treba bolniku nastaviti intravensko infuzijo glukoze z nizko koncentracijo, ki naj teče, dokler ni gotovo, da hipoglikemičnih epizod ne bo več. Poleg tega je treba koncentracijo krvnega sladkorja nadzirati vsaj 24 ur.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Sulfonamidni antidiabetiki, derivati sečnine. Oznaka ATC: A10BB01

Glibenklamid zniža krvni sladkor tako pri osebah z normalno presnovo kot pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, in sicer s stimuliranjem izločanja insulina iz celic beta v trebušni slinavki. Učinek temelji predvsem na izboljšanju odziva celic beta na fiziološki glukozni stimulus.

Kot zunajpankreatični učinki so opisani zmanjšano nastajanje glukoze v jetrih ter povečanje vezave insulina in občutljivosti perifernih tkiv za insulin.

Po enkratnem odmerku zjutraj traja hipoglikemični učinek približno 24 ur. Med dolgoročno uporabo glibenklamida se hipoglikemični učinek ohrani, raven insulina pa se znova vrne v normalno območje. Glibenklamid deluje rahlo diuretično in poveča očistek proste vode.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Glibenklamid se po zaužitju hitro absorbira.

Največjo koncentracijo v serumu doseže po 2 do 4 urah. Sočasno zaužitje hrane ne vpliva bistveno na absorpcijo glibenklamida.

Porazdelitev

Razpolovni čas v serumu je po intravenski uporabi približno 2 uri, po peroralni uporabi pa od 2 do 13 ur.

Vezava glibenklamida na beljakovine v plazmi je več kot 98-odstotna in je *in vitro* v glavnem neionska.

Presnova

Glibenklamid se v jetrih popolnoma presnovi. Glavni presnovek je 4-transhidroksiglibenklamid, dodatni pa 3-cis-hidroksiglibenklamid. Presnovki lahko pripomorejo k hipoglikemičnemu učinku glibenklamida.

Izločanje

Presnovki se izločajo v urinu in žolču v skoraj enakih količinah; izločanje je končano po 45 do 72 urah.

Izločanje učinkovine iz plazme je upočasnjeno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter.

Pri bolnikih z ledvično odpovedjo se, odvisno od stopnje funkcijske okvare, kompenzacijsko poveča biliarno izločanje presnovkov. Pri zmerni ledvični odpovedi (očistek kreatinina > 0,5 ml/s) celotno izločanje ni spremenjeno; pri hudi ledvični odpovedi obstaja možnost kopičenja.

Glibenklamid le v majhni meri prehaja skozi placento. Domnevno se izloča v materinem mleku, tako kot druge sulfonilsečnine.

Biološka uporabnost

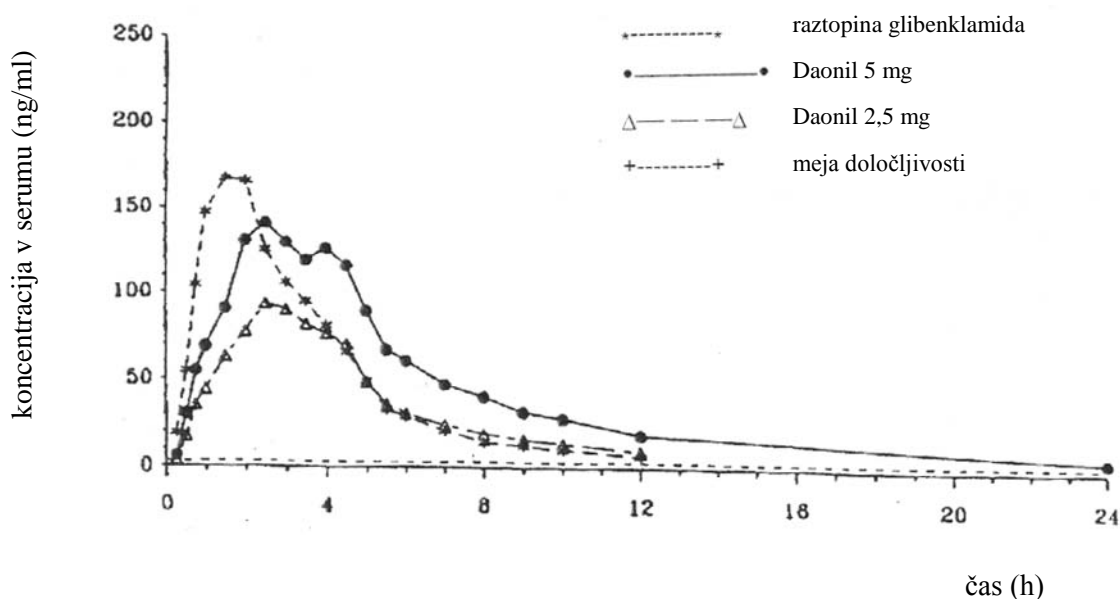
Biološka uporabnost glibenklamida iz zdravila Daonil je od 70- do 80-odstotna.

V primerjalni raziskavi (n = 18) so ugotavljali farmakokinetične parametre in koncentracijo v plazmi po peroralni uporabi tablet (s 5 mg ali 2,5 mg glibenklamida) in raztopine glibenklamida (z ekvivalentom 2,5 mg glibenklamida) (glejte tabelo in diagram).

Tabela: Farmakokinetični parametri glibenklamida (srednje vrednosti ± standardni odklon)

parameter	raztopina	Daonil 2.5	Daonil
največja koncentracija v plazmi (C_{maks}) [ng/ml]	194,3 ± 54,1	112,3 ± 29,8	188,0 ± 60,9
čas največje koncentracije v plazmi (t_{maks}) [h]	1,51 ± 0,42	2,78 ± 0,75	2,86 ± 1,04
površina pod krivuljo koncentracije po času ($AUC_{0-\infty}$) [ng h/ml]	678,4 ± 282,4	542,8 ± 246,5	998,9 ± 423,0

Koncentracija glibenklamida v serumu po aplikaciji raztopine glibenklamida (2,5 mg) in tablet Daonil (5 mg in 2,5 mg) (n = 18)



5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost:

LD₅₀ glibenklamida po peroralni uporabi ni bilo mogoče ugotoviti; pri miših, podganah in budrah je prek 15 g/kg telesne mase, pri zajcih in psih beaglih pa prek 10 g/kg telesne mase; intraperitonealni LD₅₀ je pri podganah 6,3–8,4 g/kg telesne mase.

Kronična toksičnost:

Kronična uporaba odmerkov do 11 mg/kg telesne mase/dan pri podganah in odmerkov do 20 mg/kg telesne mase/dan pri psih v obdobju 18 mesecev ni pokazala znakov toksičnih učinkov, ki bi jih bilo mogoče pripisati glibenklamidu.

Mutageni in karcinogeni potencial

Raziskava mutagenosti v salmonela/mikrosomskem testu (Amesov test) ni odkrila znakov mutagenega potenciala glibenklamida. Te izsledke potrjuje vrsta dodatnih preizkusov mutagenosti, opisana v literaturi.

Proučevanje kronične toksičnosti pri miših (do 3 g/kg telesne mase/dan v 2-letnem obdobju) je pokazalo, da snov nima karcinogenega potenciala.

Reprodukcijska toksičnost

Teratološke raziskave pri podganah in zajcih niso pokazale znakov teratogenih učinkov, ki bi jih bilo mogoče pripisati glibenklamidu. Samo pri uporabi zelo velikih odmerkov (stokratno največji terapevtski odmerek) med obdobjem organogeneze so opazili embriotoksične učinke, ki so se kazali z deformacijami oči. Te je treba imeti za posledico preizrazitega padca krvnega sladkorja in jih lahko povzroči tudi z insulinom izzvana hipoglikemija.

Med zajci, ki so dobivali čezmerno velike odmerke, so bile intrauterine smrti plodov in splavi pogostejši kot v kontrolni skupini. Protislovne informacije so na voljo o velikem številu intrauterinih smrti plodov, ugotovljenem po uporabi izjemno velikih odmerkov pri podganah in miših.

Po aplikaciji zelo velikih odmerkov glibenklamida podganam med obdobjem nosečnosti in laktacije so bile opisane deformacije dolgih kosti udov pri mladičih. Domnevno gre za peri- in/ali postnatalne učinke.

Deformacije so opazili pri otrocih mater, ki so bile med nosečnostjo zdravljene z glibenklamidom. Vzročne povezanosti z glibenklamidom ni mogoče izključiti, vendar pa je znano, da je delež deformacij v primeru slabo urejene sladkorne bolezni tipa 2 večji ne glede na vrsto zdravila.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
koruzni škrob
magnezijev stearat
predgelirani koruzni škrob
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila Daonil je 2 leti.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zaščito pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

PVC / aluminijski pretisni omoti

Škatla s 30 tabletami (3 x 10 ali 2 x 15 tablet v pretisnem omotu)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

sanofi-aventis d.o.o., Dunajska cesta 151, Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-758/10 (3x10 tablet)

5363-I-759/10 (2x15 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 02.10.1992

Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 21.04.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

09.04.2010