

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

GLIBEN 5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:

Principio attivo:

Glibenclamide 5 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Diabete mellito sintomatico dell'adulto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il Gliben viene preparato in compresse da 5 mg, divisibili a metà. La posologia deve essere stabilita e regolata dal medico curante. In genere si inizierà con una compressa al giorno. Se però il paziente non fosse mai stato sottoposto a trattamento con altri ipoglicemizzanti orali, è opportuno iniziare con mezza compressa. In ogni caso, i successivi aumenti della dose giornaliera verranno fatti solo dopo un nuovo esame clinico. Quando si sostituisca il Gliben ad altre sulfaniluree, si tenga presente che l'effetto di una compressa (5 mg) corrisponde all'incirca a quello di 1 g di tolbutamide. Le compresse devono essere ingerite 30 minuti prima dei pasti con un po' d'acqua.

Dosi fino a due compresse al giorno possono essere assunte in una sola volta, alla prima colazione; se questa è esigua si possono assumere al pranzo. Per dosi maggiori, il resto si prenderà al pasto della sera.

ANZIANI

Pazienti di età pari o superiore a 65 anni: il dosaggio iniziale e di mantenimento di glibenclamide deve essere accuratamente aggiustato per ridurre il rischio di ipoglicemia. Il trattamento deve essere iniziato con la dose più bassa disponibile ed aumentata gradualmente, se necessario (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Il Gliben è controindicato:

- In pazienti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- In pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, tipo 1 (ad es. diabetici con precedenti di chetoacidosi)
- Nel trattamento della chetoacidosi diabetica
- Nel trattamento del coma o precoma diabetico
- In pazienti con gravi disfunzioni renali
- In pazienti con gravi disfunzioni epatiche
- Durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6)
- Durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- In pazienti con insufficienza surrenalica
- In pazienti trattati con bosentan (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Quando si sostituisce il Gliben ad altri ipoglicemizzanti orali con elevato tempo di semivalori (carbutamide, clorpropamide, ecc.) è necessario lasciare trascorrere l'intervallo di qualche giorno. Ciò non è richiesto se si sostituisce il Gliben ad ipoglicemizzanti orali con emivita breve.

La somministrazione di glibenclamide, in confronto al trattamento con metformina o gliclazide, è stata associata ad un aumentato rischio di mortalità cardiovascolare secondo quanto emerso dai risultati di studi epidemiologici. E' stato osservato un aumento del rischio di mortalità cardiovascolare specialmente in pazienti affetti da patologie coronariche.

I segni clinici di un'iperglicemia comprendono: aumento della frequenza urinaria, sete intensa, secchezza della bocca e secchezza cutanea.

Per raggiungere l'obiettivo della terapia con Gliben – ovvero un controllo ottimale della glicemia – oltre all'assunzione regolare di Gliben sono altrettanto importanti fattori quali una dieta corretta, esercizio fisico sufficiente e regolare e, se necessario, anche una riduzione di peso corporeo.

Durante la terapia con Gliben si devono controllare regolarmente i livelli di glucosio nel sangue e nelle urine. Inoltre si consiglia di effettuare valutazioni periodiche della concentrazione dell'emoglobina glicata.

Il monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue e nelle urine serve anche per l'identificazione di un insuccesso terapeutico – primario o secondario.

Si consiglia anche il monitoraggio di taluni altri parametri in accordo con le linee guida in atto (ad es. consensus Europeo NIDDM).

All'inizio della terapia il paziente deve essere informato circa gli effetti ed i rischi di Gliben e della sua interazione con misure dietetiche ed esercizio fisico; si deve inoltre enfatizzare l'importanza di una collaborazione adeguata.

Pertanto nel caso di un trattamento con qualsiasi farmaco ipoglicemizzante, è necessario che il paziente ed il medico siano al corrente del rischio di ipoglicemia.

I fattori che favoriscono un'ipoglicemia sono:

- la mancanza di volontà oppure, più frequentemente nei pazienti anziani, l'incapacità del paziente di collaborare;

- alimentazione carente, assunzione dei pasti ad intervalli irregolari o pasti saltati;
- squilibrio tra sforzo fisico ed ingestione di carboidrati;
- alterazioni nella dieta;
- compromessa funzionalità renale;
- grave disfunzione epatica;
- sovradosaggio (di Gliben);
- malattie endocrine non compensate che influiscono sul metabolismo dei carboidrati o sulla contro-regolazione dell'ipoglicemia (come ad es. in alcuni disturbi della funzione tiroidea ed insufficienza ipofisaria o corticosurrenalica);
- somministrazione concomitante di alcuni farmaci (vedere paragrafo 4.5);
- terapia con Gliben in assenza di indicazione.

Il paziente deve informare il medico di tali fattori e di episodi ipoglicemici poiché questi indicano l'esigenza di un monitoraggio particolarmente attento. Se necessario il dosaggio di Gliben o l'intera terapia devono essere modificati. Ciò è vero anche nei casi di patologie che si verificano durante la terapia o di cambiamenti nello stile di vita del paziente.

I sintomi dell'ipoglicemia che rappresentano la controregolazione adrenergica (vedere paragrafo 4.8) possono essere più lievi o assenti quando l'ipoglicemia si sviluppa lentamente, quando vi è neuropatia del sistema autonomico o quando il paziente è in terapia con beta-bloccanti, clonidina, reserpina, guanetidina o altri farmaci simpaticolitici.

In caso di manifestazioni ipoglicemiche (vedere paragrafo 4.8) somministrare carboidrati (glucosio o zucchero ad es. come cubetti di zucchero, tè o succhi di frutta zuccherati); nei casi più gravi, che raramente possono arrivare fino alla perdita della coscienza, è necessario effettuare una infusione lenta i.v. di soluzione glucosata.

Per questo motivo il paziente deve sempre portare con sé un minimo di 20 grammi di glucosio. I pazienti possono avere necessità di aiuto da parte di altre persone per evitare complicanze.

Gli edulcoranti artificiali non sono efficaci per controllare un'ipoglicemia.

L'ipoglicemia può ripetersi nonostante il successo delle contromisure iniziali. Perciò i pazienti devono rimanere sotto osservazione.

L'ipoglicemia grave, od un episodio protratto di ipoglicemia, che si riesce a controllare solo temporaneamente con le normali quantità di zucchero, richiede un trattamento immediato ed un monitoraggio da parte di un medico ed in alcuni casi il ricovero in ospedale.

Se i pazienti vengono trattati da un medico che non sia quello abituale (ad es. in occasione di un ricovero ospedaliero, dopo un incidente, per una malattia durante le vacanze), i pazienti devono informare il medico della loro condizione diabetica e della terapia attuata in precedenza.

In concomitanza di traumi, interventi chirurgici, malattie infettive e febbrili, può rendersi necessario instaurare temporaneamente la terapia insulinica per mantenere un adeguato controllo metabolico.

In pazienti in trattamento con sulfaniluree bisogna tener presente la possibilità di reazioni antabuse-simili dopo ingestione di bevande alcoliche.

L'uso degli ipoglicemizzanti del gruppo delle sulfaniluree deve essere limitato ai pazienti con diabete mellito sintomatico insorto in età adulta e non chetogenico che non possa essere controllato con la dieta, e nei quali la somministrazione di insulina non è indicata.

Il trattamento con sulfaniluree di pazienti con deficienza di G6PD può portare ad anemia emolitica. La glibenclamide deve essere pertanto utilizzata con cautela in tali pazienti e deve essere considerata un'alternativa terapeutica.

Le persone allergiche ad altri derivati sulfamidici possono manifestare reazioni allergiche anche alla glibenclamide.

ANZIANI

I pazienti anziani sono particolarmente sensibili all'azione di riduzione della glicemia dei farmaci ipoglicemizzanti. L'età ≥ 65 anni è stata identificata come fattore di rischio di ipoglicemia nei pazienti trattati con sulfaniluree. Nell'anziano l'ipoglicemia può essere difficile da riconoscere. La dose iniziale e quella di mantenimento di glibenclamide devono essere definite dal medico con prudenza allo scopo di evitare reazioni ipoglicemiche.

È noto che il farmaco è escreto principalmente dai reni ed il rischio di reazioni tossiche a questo farmaco può essere maggiore nei pazienti con ridotta funzionalità renale. Poiché è possibile che i pazienti anziani abbiano una ridotta funzionalità renale, si deve prestare attenzione alla selezione della dose, e può essere utile monitorare la funzione renale. (vedere paragrafo 4.2)

Il medicinale contiene lattosio, quindi i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Associazioni sconsigliate

Bosentan:

Nei pazienti in terapia concomitante con bosentan e glibenclamide è stato osservato un aumento dell'incidenza di valori elevati degli enzimi epatici.

Sia glibenclamide che bosentan inibiscono la pompa di trasporto dei sali biliari determinando accumulo intracellulare di sali biliari citotossici. Pertanto tale associazione non deve essere utilizzata.

Da considerare

I pazienti che iniziano o sospendono una terapia mentre sono in trattamento con Gliben possono avere delle alterazioni nel controllo della glicemia.

Glibenclamide è metabolizzata principalmente dal CYP 2C9 e in misura minore dal CYP 3A4 e dal CYP 2C19. Da tenere in considerazione in caso di co-somministrazione di glibenclamide con induttori o inibitori del CYP 2C9.

Un potenziamento dell'effetto ipoglicemizzante, e perciò in alcuni casi ipoglicemia, si può verificare durante la terapia con altri farmaci quali:

insulina ed altri antidiabetici orali, ACE-inibitori, steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili, cloramfenicolo, derivati cumarinici, ciclofosfamide, disopiramide, fenfluramina, feniramidolo, fibrati, fluoxetina, ifosfamide, inibitori delle MAO, miconazolo, acido para-aminosalicilico, pentossifillina (per via parenterale ad alte dosi), fenilbutazone, azapropazone, ossifenbutazone, probenecid, chinolonici, salicilati, sulfonpirazone, sulfamidici, farmaci simpaticolitici quali beta-bloccanti e guanetidina, claritromicina, tetracicline, tritoqualina, trofosfamide.

Una riduzione dell'effetto ipoglicemizzante, e perciò aumento della glicemia, si può verificare durante la somministrazione di altri farmaci quali: acetazolamide, barbiturici, corticosteroidi, diazossido, diuretici, adrenalina e altri farmaci simpaticomimetici, glucagone, lassativi (dopo uso prolungato), acido nicotinic (ad alte dosi), estrogeni e progestinici, fenotiazine, fenitoina, ormoni tiroidei, rifampicina.

Gli H₂-antagonisti, clonidina e reserpina possono portare ad un potenziamento o ad una riduzione dell'effetto ipoglicemizzante.

I segni della controregolazione adrenergica all'ipoglicemia possono essere ridotti o assenti durante la terapia con farmaci simpaticolitici quali beta-bloccanti, clonidina, guanetidina e reserpina.

Il consumo occasionale o cronico di alcool può potenziare o ridurre l'effetto ipoglicemizzante di glibenclamide in maniera non prevedibile.

Glibenclamide può potenziare o ridurre l'effetto dei derivati cumarinici.

Glibenclamide può aumentare le concentrazioni plasmatiche della ciclosporina e portare, potenzialmente, ad un aumento della tossicità. Si raccomanda pertanto il monitoraggio e l'aggiustamento posologico della ciclosporina quando entrambi i farmaci vengono somministrati in associazione.

Colesevelam si lega a glibenclamide e riduce l'assorbimento di glibenclamide dal tratto gastro-intestinale. Non è stata osservata interazione quando glibenclamide è stata assunta almeno 4 ore prima di colesevelam. Pertanto glibenclamide deve essere somministrata almeno 4 ore prima di colesevelam.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

In gravidanza Gliben non va somministrato.

La paziente deve passare ad una terapia insulinica durante la gravidanza.

Le pazienti che intendano iniziare una gravidanza devono informarne il medico. Si raccomanda che tali pazienti si sottopongano ad una terapia insulinica.

Sono state riscontrate malformazioni nei bambini di donne trattate con glibenclamide durante la gravidanza. Non si può escludere una relazione causale con la glibenclamide. In tale contesto è necessario sottolineare che è noto che l'incidenza di malformazioni risulti aumentata nei casi di diabete non controllato - indipendentemente dal tipo di terapia utilizzata.

Allattamento

Per prevenire una possibile assunzione con il latte materno, Gliben non va somministrato a donne durante l'allattamento. Se necessario la paziente deve passare alla terapia con insulina oppure interrompere l'allattamento al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

La vigilanza e le reazioni possono essere compromesse da episodi di ipoglicemia o iperglicemia, particolarmente all'inizio del trattamento, dopo aver modificato il regime terapeutico o quando il farmaco non viene assunto regolarmente. Ciò può influire sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Ipoglicemia

Fenomeni ipoglicemizzanti possono manifestarsi, sebbene raramente, in corso di terapia con sulfaniluree soprattutto in soggetti debilitati, in età avanzata, in caso di sforzi fisici inconsueti, di alimentazione irregolare o assunzione di bevande alcoliche, di compromissione della funzionalità renale e/o epatica (vedi anche paragrafo 4.4).

Come conseguenza dell'effetto ipoglicemizzante di Gliben si può verificare ipoglicemia, a volte prolungata, che mette il paziente anche in pericolo di vita. Ciò si verifica quando vi è uno squilibrio tra il dosaggio di Gliben e l'assunzione di carboidrati nella dieta, l'esercizio fisico ed altri fattori che influiscono sul metabolismo.

I pazienti anziani sono particolarmente sensibili all'azione di riduzione della glicemia con l'assunzione di farmaci ipoglicemizzanti (vedere paragrafo 4.4).

I possibili sintomi di ipoglicemia comprendono: cefalea, fame incontenibile, nausea, vomito, affaticamento, sonno disturbato, agitazione, aggressività, compromissione della concentrazione, della vigilanza e delle reazioni, depressione, confusione, disturbi del linguaggio, afasia, disturbi visivi, tremori, parestesie, disturbi sensoriali, vertigini, sensazione di impotenza, perdita dell'autocontrollo, delirio, convulsioni cerebrali, sonnolenza e perdita di coscienza fino al coma, respiro superficiale e bradicardia.

Inoltre possono essere presenti segni di una controregolazione adrenergica quali sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris ed aritmie cardiache.

Il quadro clinico di un grave attacco di ipoglicemia può somigliare a quello di uno stroke.

I sintomi di un'ipoglicemia scompaiono quasi sempre con la sua correzione.

Patologie dell'occhio

Particolarmente all'inizio della terapia vi può essere un'alterazione visiva temporanea dovuta alla variazione della glicemia. La causa di ciò è una temporanea alterazione della turgidità, e dunque dell'indice di rifrazione del cristallino, che dipende dalla glicemia.

Patologie gastrointestinali

Occasionalmente si possono verificare disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, sensazione di oppressione o riempimento epigastrico, dolore addominale e diarrea.

Tuttavia, nonostante il proseguimento della terapia, questi sintomi spesso scompaiono ed in genere non richiedono sospensione del trattamento con Gliben. In casi isolati vi può essere un aumento degli enzimi epatici ed anche compromissione della funzionalità epatica (ad es. con colestasi ed ittero) ed epatite che possono regredire dopo sospensione di Gliben, anche se possono portare ad un'insufficienza epatica che può mettere il paziente in pericolo di vita.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Si possono verificare alterazioni del quadro ematico che possono mettere a repentaglio la vita del paziente. Esse possono comprendere, raramente, trombocitopenia da lieve a grave (ad es. che si presenta con porpora) ed in casi isolati anemia emolitica, eritrocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosi e pancitopenia (ad es. dovuta a mielosoppressione). In via di principio tali reazioni sono reversibili alla sospensione di Gliben.

Disturbi del sistema immunitario

Occasionalmente si possono verificare reazioni allergiche o pseudoallergiche, ad es. sotto forma di prurito o eruzione cutanea. In casi isolati le reazioni lievi sotto forma di orticaria e angioedema si possono trasformare in reazioni gravi, fino a mettere in pericolo la vita del paziente, con dispnea e calo pressorio che a volte progredisce in shock. Perciò in caso di orticaria e angioedema il medico deve esserne informato immediatamente.

Una reazione di ipersensibilità può essere dovuta alla glibenclamide, ma può essere provocata anche da uno degli eccipienti. Un'allergia ai derivati sulfamidici può anche essere responsabile di una reazione allergica alla glibenclamide.

In casi isolati si può manifestare vasculite allergica che, in alcuni casi, può mettere il paziente in pericolo di vita. In casi isolati si può presentare ipersensibilità della cute alla luce e possono ridursi le concentrazioni di sodio nel siero.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Possono manifestarsi con frequenza non nota rash, prurito, orticaria, angioedema, eritema, eruzioni maculopapulose, reazioni bollose, eritema multiforme e dermatite esfoliativa

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

Un sovradosaggio acuto, così come anche terapie a lungo termine con dosi troppo elevate di glibenclamide, possono portare ad una ipoglicemia grave, protratta e che può mettere il paziente in pericolo di vita.

Trattamento

Nel momento in cui viene identificato un caso di sovradosaggio è importante informarne immediatamente un medico. Il paziente deve subito assumere dello

zucchero, possibilmente come glucosio, tranne che un medico non si sia già assunto la responsabilità di trattare il sovradosaggio.

È essenziale un attento monitoraggio fino a quando il medico ritenga che il paziente è fuori pericolo. È da tener presente che l'ipoglicemia ed i suoi sintomi si possono ripresentare anche dopo un iniziale recupero.

Può a volte essere necessario un ricovero in ospedale, anche a scopo precauzionale. In particolare un sovradosaggio importante e gravi reazioni con segni quali perdita della coscienza o di altri disturbi neurologici costituiscono un'emergenza medica e richiedono terapia immediata e ricovero in ospedale.

Ad esempio, se un paziente è in stato di incoscienza, è indicata la somministrazione endovenosa di una soluzione concentrata di glucosio (ad es. per gli adulti iniziando con 40 mL di una soluzione al 20%). In alternativa si può prendere in considerazione la somministrazione di glucagone ad es. a dosi da 0,5 a 1 mg e.v., s.c. oppure i.m.

In particolare, il trattamento di un'ipoglicemia nei neonati e nei bambini richiede un attento aggiustamento del dosaggio di glucosio da somministrare per la possibilità di provocare una pericolosa iperglicemia, monitorando costantemente lo stesso dosaggio tramite la determinazione della glicemia.

Per i pazienti che hanno ingerito quantità pericolose di Gliben è necessaria la disintossicazione dal farmaco (ad es. lavanda gastrica o carbone attivo).

Dopo la somministrazione acuta di glucosio, solitamente è necessario praticare un'infusione di glucosio a concentrazioni più basse per assicurarsi il non ripetersi dell'ipoglicemia. La glicemia del paziente deve essere monitorata attentamente per 24 ore. Nei casi gravi con un andamento protratto l'ipoglicemia, oppure il rischio di ritornare in ipoglicemia, può perdurare per alcuni giorni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ipoglicemizzanti orali; sulfonamidi, derivati dell'urea.

Codice ATC: A10BB01

Il Gliben è un ipoglicemizzante orale appartenente al gruppo delle sulfaniluree. Come tale svolge la sua azione stimolando la secrezione dell'insulina delle cellule beta del pancreas, la rigenerazione delle isole del Langerhans e a livello periferico potenziando l'azione dell'insulina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Circa il 50% della dose somministrata per os è assorbita dal tratto gastrointestinale. La vita media del farmaco è di circa 5 ore.

La durata d'azione è calcolata in un periodo di 8-10 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La sostanza presenta una tossicità acuta molto bassa.

La DL₅₀ nel ratto e nella cavia per os ed intraperitoneo risulta superiore a 3000 mg/kg.

Le somministrazioni di dosi rilevanti nel ratto e nel cane per 6 mesi non hanno determinato alterazioni sensibili dei vari parametri considerati.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Talco, amido di mais, lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Niente da segnalare per l'uso previsto

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

blister - 30 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ABIOGEN PHARMA S.p.A.
Via Meucci 36 – Ospedaletto - PISA.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GLIBEN 5 mg compresse – 30 compresse AIC n. 022541015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 1972 / Maggio 2010

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

03/2017