ANSM - Mis à jour le : 01/07/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DAONIL 5 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Glibenclamide..... 5 mg

Excipient à effet notoire : lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Diabète non insulino-dépendant, en association au régime adapté, lorsque ce régime n'est pas suffisant pour rétablir à lui seul l'équilibre glycémique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Réservé à l'adulte

Comme pour tout agent hypoglycémiant, les posologies doivent être adaptées à chaque cas particulier.

En cas de déséquilibre glycémique transitoire, une courte période d'administration du produit peut être suffisante chez un patient habituellement bien équilibré par le régime.

Sujet de moins de 65 ans

Dose initiale :

La dose initiale recommandée est de ½ comprimé par jour, administrée avant le petit-déjeuner.

Paliers :

Les ajustements de posologie se font habituellement par paliers de ½ comprimé en fonction de la réponse glycémique, en répartissant les doses avant les 2 ou 3 principaux repas. Plusieurs jours au moins doivent séparer chaque palier de dose.

Traitement d'entretien :

La posologie maximale est de 3 comprimés par jour, à répartir en 2 ou 3 prises avant les principaux repas.

Sujets à risques

Sujet âgé de 65 ans et plus :

La posologie initiale et les doses d'entretien doivent être prudemment adaptées pour diminuer le risque d'hypoglycémie. Le traitement doit débuter avec la plus petite dose disponible et augmenter progressivement si nécessaire (voir rubrique 4.4.)

Chez les autres patients à risque :

- Chez le patient dénutri ou présentant une altération marquée de l'état général, ou dont la ration calorique est irrégulière et chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, le traitement doit être instauré à la dose la plus faible et les paliers posologiques doivent être scrupuleusement respectés, de façon à éviter les réactions hypoglycémiques (voir rubrique 4.4).

Chez les patients recevant d'autres hypoglycémiants oraux :

- Comme pour tout sulfonylurée, ce médicament peut prendre le relais d'un traitement antidiabétique sans période de transition. Lors du passage d'un sulfonylurée à demi-vie plus longue (comme le chlorpropamide) à ce médicament, les patients seront attentivement suivis (pendant plusieurs semaines) afin d'éviter la survenue d'une hypoglycémie, en raison de la possibilité de chevauchement des effets thérapeutiques.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas :

- d'hypersensibilité au glibenclamide, à d'autres sulfonylurées ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- de diabète insulino-dépendant, en particulier diabète juvénile, diabète acido-cétosique, pré-coma diabétique,
- d'insuffisance rénale ou hépatique sévère,
- de porphyries,
- de traitement par miconazole (voir rubrique 4.5),
- d'allaitement.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Chez les sujets porteurs d'un déficit enzymatique en G6PD, des cas d'hémolyse aigüe ont été rapportés avec le glibenclamide. Sa prescription n'est donc pas recommandée chez ces patients, et le recours à une alternative, si elle existe, est fortement recommandée. En l'absence d'alternative, la décision doit prendre en compte pour chaque patient, le danger d'hémolyse et le bénéfice potentiel attendu du traitement. Si la prescription de ce médicament est nécessaire, la survenue d'une hémolyse éventuelle sera dépistée.

Hypoglycémies : des hypoglycémies peuvent survenir sous sulfonylurées. Le risque apparaît accru sous glibenclamide. Certaines hypoglycémies peuvent être sévères et prolongées. Une hospitalisation peut alors s'avérer nécessaire et le resucrage doit être éventuellement poursuivi sur plusieurs jours.

De plus, sur le plan clinique, des signes de contre-régulation adrénergique peuvent être observés : sueurs, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angine de poitrine et arythmie cardiaque.

Le tableau clinique d'un malaise hypoglycémique sévère peut ressembler à un accident vasculaire cérébral.

Les symptômes disparaissent en général après absorption d'hydrates de carbone (sucre) ou quand l'hypoglycémie est corrigée.

Une sélection soigneuse du patient, de la posologie utilisée ainsi qu'une information adéquate du patient sont nécessaires si l'on veut éviter des épisodes d'hypoglycémie.

Facteurs de risque d'hypoglycémie :

- refus ou incapacité du patient à coopérer (particulièrement chez les sujets âgés) ;

- dénutrition, altération de l'état général, prise irrégulière d'hydrate de carbone, régime hypocalorique. Ce traitement ne sera prescrit que si le patient est susceptible de s'alimenter régulièrement (notamment de prendre un petit déjeuner).

- déséquilibre entre exercice physique et prise d'hydrate de carbone ;

- **insuffisance rénale et hépatique :** la pharmacocinétique et / ou pharmacodynamie du glibenclamide peut être modifiée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. En cas de survenue d'une hypoglycémie chez ces patients, celle-ci risquant d'être grave et prolongée, une prise en charge appropriée doit être instituée ;

- **troubles endocriniens non compensés affectant le métabolisme des hydrates de carbone ou la contre-régulation de l'hypoglycémie : insuffisance surrénalienne, hypopituitarisme ;**

- **patients âgés :** l'âge ? 65 ans a été identifié comme un facteur de risque d'hypoglycémie chez les patients traités par sulfonylurées. L'hypoglycémie peut être difficile à reconnaitre chez le sujet âgé ;

- **ingestion d'alcool ;**

- **associations médicamenteuses susceptibles de majorer l'effet hypoglycémiant du glibenclamide (voir rubrique 4.5) :** l'hypoglycémie peut être difficile à reconnaitre chez le patient sous traitement par bêta-bloquants. L'hypoglycémie est davantage susceptible de survenir lors de l'administration d'une association d'agents hypoglycémiants.

Dans ces situations, la posologie initiale et d'entretien doit être prudemment adaptée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.2).

Déséquilibre glycémique : l'équilibre glycémique d'un patient bénéficiant d'un traitement antidiabétique peut être menacé en cas de survenue des évènements suivants : fièvre, traumatisme, infection ou intervention chirurgicale. Dans ce cas, il peut être nécessaire d'arrêter le traitement et d'administrer de l'insuline.

L'efficacité de tout hypoglycémiant oral, y compris le glibenclamide, pour abaisser la glycémie au niveau souhaité, diminue au long cours chez certains patients, ce qui peut être dû à une progression de la sévérité du diabète, ou à une diminution de la réponse au traitement. Ce phénomène est connu sous le nom d'échec secondaire et doit être distingué de l'échec primaire, où le médicament s'avère inefficace lorsqu'il est prescrit en première intention à un patient donné. Une adaptation adéquate de la dose et l'observation du régime alimentaire doivent être envisagées avant de classer un patient comme échec secondaire.

Analyses biologiques : la glycémie et la glycosurie doivent être surveillées périodiquement. La mesure du taux d'hémoglobine glycosylée peut s'avérer utile.

Glibenclamide et mortalité cardiovasculaire : Des études épidémiologiques suggèrent que l'utilisation du glibenclamide est associée à une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire par rapport à un traitement avec la metformine ou le gliclazide. Ce risque a été particulièrement observé chez les patients souffrant de maladies coronariennes.

Information du patient :

Les risques d'hypoglycémie, ses symptômes et son traitement, ainsi que les conditions qui y prédisposent, doivent être expliqués au patient et à sa famille. Les échecs thérapeutiques primaire et secondaire doivent également être expliqués (voir ci-dessus « déséquilibre glycémique »).

Le patient doit être informé des risques potentiels, des avantages de ce traitement et des autres types de traitement. Il doit être informé de l'importance qu'il y a à respecter le régime alimentaire, à suivre un programme d'exercice physique régulier et à surveiller régulièrement la glycosurie et /ou la glycémie.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

1) Le produit suivant est susceptible de majorer l'effet hypoglycémiant :

+ Miconazole (voie générale, gel buccal) : augmentation de l'effet hypoglycémiant avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques, voire de coma.

Associations déconseillées

1) Les produits suivants sont susceptibles de majorer l'effet hypoglycémiant :

+ Phénylbutazone :

Pour toutes les formes de phénylbutazone, y compris locale : augmentation de l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées par diminution de leur métabolisme hépatique. Utiliser de préférence un autre anti-inflammatoire moins interactif, sinon prévenir le patient et renforcer l'auto-surveillance glycémique : adapter éventuellement la posologie pendant le traitement par l'anti-inflammatoire et après son arrêt.

+ Alcool : Effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissement, tachycardie). Augmentation de la réaction hypoglycémique (inhibition de réactions de compensation), pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique.

Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

2) Le produit suivant risque d'entraîner une augmentation de la glycémie :

+ Danazol : effet diabétogène du danazol.

Si l'association ne peut être évitée, prévenir le patient et renforcer l'auto-surveillance glycémique et urinaire. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par le danazol et après son arrêt.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

1) Les produits suivants sont susceptibles de majorer l'effet hypoglycémiant :

+ Bêtabloquants (sauf esmolol) : tous les bêtabloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie. La plupart des bêtabloquants non cardiosélectifs augmentent l'incidence et la sévérité de l'hypoglycémie.

Prévenir le patient et renforcer, surtout en début de traitement, l'auto-surveillance glycémique.

+ Fluconazole : augmentation du temps de demi-vie du sulfonylurée avec survenue possible de manifestations hypoglycémiques.

Prévenir le patient, renforcer l'auto-surveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfonylurée pendant le traitement par le fluconazole.

+ Inhibiteurs de l'enzyme de conversion : l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut entraîner une majoration de l'effet hypoglycémiant chez le diabétique traité par les sulfonylurées.

La survenue de malaises hypoglycémiques semble exceptionnelle. Une hypothèse avancée serait une amélioration de la tolérance au glucose qui aurait pour conséquence une réduction des besoins en insuline.

Renforcer l'auto-surveillance glycémique.

+ Clarithromycine, érythromycine : risque d'hypoglycémie par augmentation de l'absorption et des concentrations plasmatiques de l'antidiabétique.

Prévenir le patient, renforcer l'auto-surveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfonylurée pendant le traitement par la clarithromycine (ou l'érythromycine).

2) Les produits suivants risquent d'entraîner une augmentation de la glycémie :

+ Chlorpromazine (neuroleptiques) : à fortes posologies (> 100 mg par jour de chlorpromazine), élévation de la glycémie (diminution de la libération d'insuline).

Prévenir le patient et renforcer l'auto-surveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par le neuroleptique et après son arrêt.

+ Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) :

(voies générale et locale : intra-articulaire, cutanée et lavement rectal) et tétracosactide : Elévation de la glycémie avec parfois acido-cétose (diminution de la tolérance aux glucides par

les corticoïdes).

Prévenir le patient et renforcer l'auto-surveillance glycémique, surtout en début de traitement. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par les corticoïdes et après son arrêt.

+ Bêta-2 mimétiques (Ritodrine, salbutamol, terbutaline) : (voie I.V.).

Elévation de la glycémie par les bêta-2 stimulants.

Renforcer la surveillance sanguine et urinaire. Passer éventuellement à l'insuline.

3) Autres interactions :

+ Bosentan :

Risque de moindre efficacité du glibenclamide par diminution de ses concentrations plasmatiques, en raison de l'effet inducteur du bosentan. Par ailleurs, des cas d'hépatotoxicité ont été rapportés lors de l'association.

Surveillance de la glycémie, adaptation du traitement si besoin, et surveillance des constantes biologiques hépatiques.

+ Analogues de la somatostatine :

Risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie : diminution ou augmentation des besoins en sulfonylurées, par exemple diminution de la sécrétion de glucagon endogène.

Renforcer l'auto-surveillance glycémique et adapter si besoin la posologie du sulfonylurée pendant le traitement par l'octréotide ou la lanréotide.

+ Colesevelam :

L'administration concomitante de colesevelam et de glibenclamide a entraîné une diminution de l'AUC0-inf et de la Cmax du glibenclamide de 32 % et de 47 %, respectivement.

Aucune interaction n'a été observée lorsque le colesevelam était administré quatre heures après le glibenclamide.

En conséquence, le glibenclamide doit être pris au moins 4 heures avant le colesevelam.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Risque lié au diabète

Le diabète (gestationnel ou permanent), lorsqu'il n'est pas équilibré, est à l'origine d'une augmentation des malformations congénitales et de la mortalité périnatale. En période péri-conceptionnelle, un équilibre aussi bon que possible du diabète doit être réalisé, afin de réduire le risque malformatif.

Risque lié au glibenclamide

Les sulfonylurées sont tératogènes chez l'animal à doses élevées.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données pertinentes ou en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du glibenclamide lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

Conduite à tenir

La rééquilibration du diabète permet de normaliser le déroulement de la grossesse dans cette catégorie de patientes. Elle fait appel impérativement à l'insuline, quel que soit le type de diabète

I ou II, gestationnel ou permanent.

Dans ce dernier cas, il est recommandé d'effectuer le relais d'un traitement oral par l'insuline dès l'instant où une grossesse est envisagée ou en cas de découverte fortuite d'une grossesse exposée à ce médicament : dans ce cas, ceci ne constitue pas l'argument systématique pour conseiller une interruption de grossesse mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale orientée.

Une surveillance néonatale de la glycémie est recommandée.

Allaitement

En l'absence de données concernant le passage dans le lait maternel et compte-tenu du risque d'hypoglycémie néonatale, l'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par ce médicament.

Fertilité

Sans objet.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients devront être sensibilisés sur les symptômes d'hypoglycémie et devront être prudents en cas de conduite et d'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

La classification des évènements indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 et 1/10), peu fréquent (? 1/1000 et 1/100), rare (? 1/10 000 et 1/1000), très rare (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

- Très fréquent : hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.9). Ces hypoglycémies peuvent être prolongées et sévères et ne sont pas toujours faciles à corriger.

- Fréquence indéterminée : cas d'hyponatrémie (cas isolés).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Fréquent : éruptions cutanéo-muqueuses.

- Fréquence indéterminée : prurit, éruption maculo-papuleuse, réactions bulleuses, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, quelques cas de photosensibilisation ont été rapportés.

Atteintes du système immunitaire

- Fréquence indéterminée : manifestations d'hypersensibilité, réactions allergiques ou pseudo-allergiques.

- Fréquence indéterminée : cas isolés de réactions à type d'urticaire pouvant évoluer en réactions menaçant le pronostic vital avec bronchospasme, dyspnée, hypotension, voire

choc.

Affections gastro-intestinales

- Fréquent : nausées, diarrhées.

- Peu fréquent : gêne épigastrique.

Affections hépatobiliaires

- Fréquence indéterminée : atteintes hépatiques : une augmentation des enzymes hépatiques a été notée avec la possibilité de survenue d'hépatites cytolytique ou cholestatique nécessitant l'arrêt du traitement. Ces atteintes peuvent évoluer vers l'insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Atteintes hématologiques généralement réversibles à l'arrêt du traitement :

- Fréquence indéterminée : hyperéosinophilie, leucopénie, thrombocytopénie modérée ou sévère pouvant se manifester par un purpura, agranulocytose, anémie hémolytique, aplasie médullaire et pancytopénie.

Investigations

- Fréquent : le glibenclamide, comme tous les sulfonylurées, peut entraîner une prise de poids.

- Fréquence indéterminée : élévations occasionnelles moyennes à modérées de l'urémie et de la créatinine.

Affections oculaires

- Fréquence indéterminée : troubles visuels transitoires à type de flou visuel ou troubles de l'accommodation, surtout en début de traitement, avec ou sans variation glycémique.

Troubles généraux

- Fréquence indéterminée : effet antabuse en cas d'ingestion d'alcool pendant les repas.

Expression clinique d'une porphyrie (hépatique ou cutanée) chez des patients porphyriques (voir rubrique 4.3).

- Fréquence indéterminée : exceptionnellement, vascularite allergique cutanée ou viscérale pouvant menacer le pronostic vital.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de

déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

Le surdosage de sulfonylurées peut entraîner une hypoglycémie.

Les symptômes modérés d'hypoglycémie, sans perte de connaissance ni signes neurologiques, doivent être corrigés absolument par un apport glucidique, une adaptation de la posologie et/ou une modification du comportement alimentaire. Une surveillance étroite doit être poursuivie jusqu'à ce que le médecin soit sûr que le patient est hors de danger.

Les réactions hypoglycémiques sévères, avec coma, convulsions ou autres troubles neurologiques sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant un traitement immédiat, dès que la cause est diagnostiquée ou suspectée avant l'hospitalisation immédiate du patient.

Si un coma hypoglycémique est diagnostiqué ou suspecté, le patient doit recevoir une injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée (50 %). Celle-ci doit être suivie d'une perfusion continue de solution glucosée plus diluée (à 10 %) à la vitesse nécessaire au maintien d'une glycémie au-dessus de 100 mg/dl. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant au moins 48 heures et, selon l'état du patient à ce moment, le médecin décidera si une surveillance supplémentaire est nécessaire.

Le glucagon ne doit pas être utilisé, car il peut entraîner une rechute de l'hypoglycémie par hypersécrétion secondaire d'insuline.

La clairance plasmatique du glibenclamide peut être prolongée chez les patients souffrant d'une pathologie hépatique. Du fait de la forte liaison du glibenclamide aux protéines, une dialyse n'est pas utile au patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIDIABETIQUES SAUF INSULINES - SULFONYLUREES, code ATC : A10BB01 (A : voies digestives et métabolisme).

Le glibenclamide, sulfonylurée de seconde génération à demi-vie courte, semble diminuer la glycémie de façon aiguë par stimulation de la libération d'insuline par le pancréas, cet effet étant dépendant de la présence de cellules bêta actives dans les îlots pancréatiques.

La stimulation de la sécrétion d'insuline par le glibenclamide en réponse à un repas est d'une importance majeure. L'administration de glibenclamide chez le diabétique provoque une majoration de la réponse insulinotrope post-prandiale. Les réponses post-prandiales de sécrétion d'insuline et de peptide-C continuent à être majorées après au moins 6 mois de traitement.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, le glibenclamide est fortement absorbé (92 %). La concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 à 6 heures. La prise d'aliments ne modifie ni la vitesse ni le taux d'absorption.

Le glibenclamide est fortement fixé à l'albumine plasmatique (99 %), ce qui peut rendre compte de certaines interactions médicamenteuses.

Le glibenclamide est complètement métabolisé par le foie en 3 métabolites inactifs éliminés par voie biliaire (60 %) et par voie rénale (40 %), l'élimination étant complète en 45 à 72 heures.

La demi-vie d'élimination est de 4 à 11 heures.

L'insuffisance hépatocellulaire diminue le métabolisme du glibenclamide et donc ralentit de manière importante son élimination.

L'excrétion biliaire des métabolites augmente en cas d'insuffisance rénale, de façon proportionnelle à la sévérité de l'altération rénale.

L'insuffisance rénale n'affecte pas son élimination aussi longtemps que la clairance de la créatinine reste supérieure à 30 ml/min.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, amidon de maïs prégélatinisé, talc, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Sans objet.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
82 AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 302 810 5 5 : 20 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 302 809 7 3 : 100 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/Aluminium)

- 34009 372 006 0 8 : 180 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/Aluminium)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.