



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 février 2018

glibenclamide

DAONIL 5 mg, comprimé sécable

B/20 (CIP : 34009 302 810 5 5)

B/100 (CIP: 34009 302 809 7 3)

B/180 (CIP : 34009 372 006 0 8)

HEMI-DAONIL 2,5 mg, comprimé sécable

B/60 (CIP : 34009 316 502 6 3)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC	A10BB01 (Sulfonylurées)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Diabète non insulino-dépendant, en association au régime adapté, lorsque ce régime n'est pas suffisant pour rétablir à lui seul l'équilibre glycémique. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : DAONIL : 27/03/1974, validée le 18/12/1997 HEMI-DAONIL : 22/03/1977, validée le 18/12/1997 Rectificatifs le 03/12/2013, le 29/02/2016, le 22/02/2017 et le 11/05/2017 (cf. annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2018 A Voies digestives et métabolisme A10 Médicaments du diabète A10B Antidiabétiques sauf insulines A10BB Sulfonylurées A10BB01 Glibenclamide

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 30/12/2012. Renouvellement conjoint de DAONIL en boîte de 20 et de 100 comprimés (inscrites à compter du 30/12/2013).

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription en date du 17/10/2012, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de DAONIL et HEMI-DAONIL restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 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. »

03.2 Posologie

3.2.1 DAONIL

« 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.

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.

Chez les patients recevant d'autres hypoglycémifiants oraux :

Comme pour tout sulfonurée, ce médicament peut prendre le relais d'un traitement antidiabétique sans période de transition. Lors du passage d'un sulfonurée 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. »

3.2.2 HEMI-DAONIL

« 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 15 mg de glibenclamide.

Si nécessaire, le relais peut être pris par DAONIL 5 mg. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 06/02/2012 au 05/02/2017). Leur analyse a identifié de nouveaux risques qui ont été inclus dans le RCP (cf. ci-après). Un événement est sous surveillance : le risque de survenue de cancer.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques (cf. annexe) :

- « posologie et mode d'administration » : adaptation de la posologie chez le sujet âgé de plus de 65 ans en raison du risque d'hypoglycémie,
- « mises en garde et précautions d'emploi » : une information a été ajoutée concernant le risque d'hypoglycémie, déjà intégré dans le RCP, qui apparaît accru sous glibenclamide. Une information a été ajoutée concernant l'augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire chez les patients traités par glibenclamide ; 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 coronariennes¹.

- « effets indésirables » avec notamment l'ajout de réaction bulleuse, érythème multiforme et dermatite exfoliative, de réactions allergiques ou pseudo-allergiques, de cas isolés de réactions à type d'urticaire pouvant évoluer en réactions menaçant le pronostic vital avec bronchospasme, dyspnée, hypotension, voire choc, de possibilité de prise de poids (comme tous les sulfonyles).

► Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni une revue systématique et méta-analyse comparant le risque de mortalité et d'apparition d'événements cardiovasculaires entre différents sulfamides hypoglycémisants². Sur un total de 24 études contrôlées qui rapportaient le risque d'événements cardiovasculaires avec au moins 2 sulfonyles, 18 études (167 327 patients) ont été retenues. Les résultats de cette méta-analyse, non exempte de biais, suggèrent que le gliclazide était associé à un risque plus faible de mortalité toutes causes et de mortalité cardiovasculaire par rapport au glibenclamide, le glimépiride était associé à un risque plus faible de mortalité toutes causes par rapport au glibenclamide, le glipizide était associé à un risque similaire de mortalité toutes causes et de mortalité cardio-vasculaire par rapport au glibenclamide. Les résultats suggèrent une absence de différence en terme de risque d'infarctus du myocarde entre les sulfonyles.

► Ces nouvelles données ne modifient pas le profil de tolérance de ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2017), DAONIL a fait l'objet de 220 213 prescriptions et HEMI-DAONIL de 58 050 prescriptions. DAONIL est majoritairement prescrit dans le diabète sucré non insulino-dépendant, sans complication (28% des prescriptions) et dans le diabète sucré, sans précision, avec ou sans complication (60% des prescriptions). Le faible nombre de prescriptions de la spécialité HEMI-DAONIL ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le diabète non insulino-dépendant et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte³. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 17 octobre 2012, la place de DAONIL et HEMI-DAONIL dans la stratégie thérapeutique du diabète non insulino-dépendant n'a pas été modifiée. La prescription de DAONIL et HEMI-DAONIL doit prendre en compte les nouvelles données de tolérance du glibenclamide au regard des alternatives médicamenteuses disponibles (cf chapitre 04.2).

¹ Le laboratoire avait informé la HAS de cette modification du RCP en avril 2016 et le bureau de la Commission en avait pris acte en mai 2016.

² Simpson SH, Lee J, Choi S, Vandermeer B, Abdelmoneim AS, Featherstone TR. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Jan;3(1):43-51.

³ HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations. Janvier 2013.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 17 octobre 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le diabète de type 2 est une maladie chronique aux complications potentiellement graves, notamment cardiovasculaires.
- ▶ Les spécialités DAONIL et HEMI-DAONIL entrent dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie.
- ▶ Leur rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements à utiliser en monothérapie en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine, en bithérapie ou en trithérapie. La prescription de ces spécialités doit prendre en compte des nouvelles données de tolérance du glibenclamide au regard des alternatives médicamenteuses disponibles.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DAONIL et HEMI-DAONIL reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ Conditionnements

DAONIL 5 mg :

Les boîtes de 100 et 180 comprimés sont adaptées aux conditions de prescription.

La boîte de 20 comprimés n'est pas adaptée aux conditions de prescription.

HEMI-DAONIL 2,5 mg :

Les boîtes de 60 et 180 comprimés sont adaptées aux conditions de prescription.

06 ANNEXE : MODIFICATIONS DU RCP DEPUIS LE DERNIER EXAMEN PAR LA COMMISSION

Les changements sont identifiés par un surlignage
Seuls les paragraphes modifiés depuis le 17/10/2012 sont repris dans le tableau ci-après

Rectificatif clinique du 11/08/2009 (dernier rectificatif clinique avant l'avis de la CT en Octobre 2012) Surligné en jaune : Information supprimée	Rectificatif clinique du 11/05/2017 pour DAONIL Rectificatif clinique du 22/05/2017 pour HEMI-DAONIL (RCPs applicables) Surligné : Information ajoutée	Commentaires
<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p><u>DAONIL 5 mg</u></p> <p>.../...</p> <p><u>Sujets à risques</u></p> <p>Sujet âgé de plus de 65 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ne pas initier le traitement avec un comprimé de DAONIL. Débuter par un ½ comprimé d'HEMI-DAONIL 2,5 mg ou 1 comprimé de DAONIL faible 1,25 mg une fois par jour. • Cette dose pourra être progressivement augmentée jusqu'à équilibre glycémique satisfaisant du patient, en respectant des paliers de 7 jours minimum et sous surveillance glycémique étroite. <p>.../...</p> <p><u>HEMI-DAONIL 2,5 mg</u></p> <p>.../...</p> <p><u>Sujets à risques</u></p> <p>Sujet âgé de plus de 65 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Débuter le traitement par 1 comprimé de Daonil faible 1,25mg une fois par jour. • Cette dose pourra être progressivement augmentée jusqu'à équilibre glycémique satisfaisant du patient, en respectant des paliers de 7 jours minimum et sous surveillance glycémique étroite. <p>.../...</p>	<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p><u>Pour tous</u></p> <p>.../...</p> <p><u>Sujets à risques</u></p> <p>Sujet âgé de plus de 65 ans :</p> <p>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).</p> <p>.../...</p>	<p>Rectificatif du 29/02/2016</p>

<p>Rectificatif clinique du 11/08/2009 (dernier rectificatif clinique avant l'avis de la CT en Octobre 2012) Surligné en jaune : Information supprimée</p>	<p>Rectificatif clinique du 11/05/2017 pour DAONIL Rectificatif clinique du 22/05/2017 pour HEMI-DAONIL (RCPs applicables) Surligné : Information ajoutée</p>	<p>Commentaires</p>
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>	
<p>Mises en garde spéciales</p>	<p>Mises en garde spéciales</p>	<p>Rectificatif du 29/02/2016</p>
<p>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 aiguë ont été rapportés avec le glibenclamide. Sa prescription n'est donc pas recommandée chez ces patients, et le recours à une alternative thérapeutique, 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.</p> <p>Hypoglycémies: Des hypoglycémies peuvent survenir sous sulfamides hypoglycémisants. Certaines peuvent être sévères et prolongées. Une hospitalisation peut alors s'avérer nécessaire et le resucrage doit être éventuellement poursuivi sur plusieurs jours.</p> <p>Ces hypoglycémies sont le résultat de l'action hypoglycémisante du glibenclamide et surviennent lorsque les doses de glibenclamide ne sont pas adaptées à l'état métabolique du patient (régime alimentaire, exercice physique et autres facteurs qui influencent le métabolisme).</p> <p>De plus, des signes de contre-régulation adrénérurgique 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</p>	<p>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 aiguë ont été rapportés avec le glibenclamide. Sa prescription n'est donc pas recommandée chez ces patients, et le recours à une alternative thérapeutique, 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.</p> <p>Hypoglycémies: Des hypoglycémies peuvent survenir sous sulfonyles. 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.</p> <p>-----</p> <p>De plus, sur le plan clinique, des signes de contre-régulation adrénérurgique 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</p>	<p>Rectificatif du 11 et 22/05/2017</p>

<p>Rectificatif clinique du 11/08/2009 (dernier rectificatif clinique avant l'avis de la CT en Octobre 2012) Surligné en jaune : Information supprimée</p>	<p>Rectificatif clinique du 11/05/2017 pour DAONIL Rectificatif clinique du 22/05/2017 pour HEMI-DAONIL (RCPs applicables) Surligné : Information ajoutée</p>	<p>Commentaires</p>
<p>éviter des épisodes d'hypoglycémie.</p> <p>Les patients âgés, dénutris ou présentant une altération de l'état général, de même que les patients présentant une insuffisance surrénalienne ou un hypopituitarisme, sont particulièrement sensibles à l'action hypoglycémiant des antidiabétiques.</p> <p>L'hypoglycémie peut être difficile à reconnaître chez le sujet âgé et chez le patient sous traitement par bêta-bloquants.</p> <p>Ce médicament est généralement déconseillé en association avec la phénylbutazone et le danazol (voir rubrique 4.5). Ce traitement ne sera prescrit que si le patient est susceptible de s'alimenter régulièrement (notamment de prendre un petit déjeuner). Il est important de prendre des hydrates de carbone régulièrement en raison de l'augmentation du risque de survenue d'hypoglycémie, en cas de repas pris tardivement ou d'alimentation insuffisante ou déséquilibrée en hydrates de carbone.</p> <p>L'hypoglycémie est davantage susceptible de survenir en période de régime hypocalorique, après un effort important ou prolongé, après ingestion d'alcool, ou lors de l'administration d'une association d'agents hypoglycémiant.</p> <p>Une insuffisance rénale ou hépatique peut altérer la distribution du glibenclamide et l'insuffisance hépatique peut également diminuer la capacité de néoglycogénèse, ces deux effets augmentant le risque de survenue de réactions hypoglycémiques graves.</p>	<p>qu'une information adéquate du patient sont nécessaires si l'on veut éviter des épisodes d'hypoglycémie.</p> <p>Facteurs de risque d'hypoglycémie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • refus ou incapacité à coopérer (particulièrement chez les sujets âgés) ; • dénutrition, altération de l'état général, prise irrégulière d'hydrate de carbone, régime hypocalorique. <u>Ce traitement ne sera prescrit que si le patient est susceptible de s'alimenter régulièrement (notamment à prendre un petit déjeuner).</u> • 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 reconnaître chez le patient âgé ; <p>ingestion d'alcool ;</p> <ul style="list-style-type: none"> • associations médicamenteuses susceptibles de majorer l'effet hypoglycémiant du glibenclamide (voir rubrique 4.5) : l'hypoglycémie peut être difficile à reconnaître chez le patient sous traitement par bêta-bloquants. L'hypoglycémie est davantage susceptible de survenir lors de l'administration d'une 	

<p>Rectificatif clinique du 11/08/2009 (dernier rectificatif clinique avant l'avis de la CT en Octobre 2012) Surligné en jaune : Information supprimée</p>	<p>Rectificatif clinique du 11/05/2017 pour DAONIL Rectificatif clinique du 22/05/2017 pour HEMI-DAONIL (RCPs applicables) Surligné : Information ajoutée</p>	<p>Commentaires</p>
<p><u>Déséquilibre glycémique</u>: 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.</p> <p>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.</p> <p><u>Analyses biologiques</u>: la glycémie et la glycosurie doivent être surveillées périodiquement. La mesure du taux d'hémoglobine glycosylée peut s'avérer utile.</p> <p><u>Insuffisance rénale et hépatique</u>: 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 prolongée, une prise en charge appropriée doit être instituée.</p> <p>----</p>	<p>association d'agents hypoglycémiants.</p> <p>Dans ces situations, la posologie initiale et d'entretien doit être prudemment adaptée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.2).</p> <p><u>Déséquilibre glycémique</u>: 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.</p> <p>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.</p> <p><u>Analyses biologiques</u>: la glycémie et la glycosurie doivent être surveillées périodiquement. La mesure du taux d'hémoglobine glycosylée peut s'avérer utile.</p> <p>----</p> <p>Glibenclamide et mortalité cardiovasculaire :</p> <p>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.</p> <p><u>Information du patient</u>: Les risques d'hypoglycémie, ses symptômes et son traitement, ainsi</p>	

<p>Rectificatif clinique du 11/08/2009 (dernier rectificatif clinique avant l'avis de la CT en Octobre 2012) Surligné en jaune : Information supprimée</p>	<p>Rectificatif clinique du 11/05/2017 pour DAONIL Rectificatif clinique du 22/05/2017 pour HEMI-DAONIL (RCPs applicables) Surligné : Information ajoutée</p>	<p>Commentaires</p>
<p><u>Information du patient:</u> 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.</p>	<p>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.</p>	
<p>4.8. Effets indésirables</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p>	
<p>Troubles du métabolisme et de la nutrition</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypoglycémie (voir rubriques 4.4 et 4.9). Ces hypoglycémies peuvent être prolongées et sévères et ne sont pas toujours faciles à corriger. <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</p> <ul style="list-style-type: none"> Eruptions cutané-muqueuses : prurit, urticaire, éruption maculo-papuleuse. Quelques cas de photosensibilisation ont été rapportés. <p>Atteintes du système immunitaire</p> <ul style="list-style-type: none"> Manifestations d'hypersensibilité à type de bronchospasme, hypotension voire choc. 	<p>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).</p> <p>Troubles du métabolisme et de la nutrition</p> <ul style="list-style-type: none"> 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). <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</p> <ul style="list-style-type: none"> Fréquent : éruptions cutané-muqueuses Fréquence indéterminée : prurit, éruption maculo-papuleuse, réactions bulleuses, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, quelques cas de photosensibilisation ont été rapportés. <p>Atteintes du système immunitaire</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. 	<p>Rectificatif du 11 et 22/05/2017</p>

<p>Rectificatif clinique du 11/08/2009 (dernier rectificatif clinique avant l'avis de la CT en Octobre 2012) Surligné en jaune : Information supprimée</p>	<p>Rectificatif clinique du 11/05/2017 pour DAONIL Rectificatif clinique du 22/05/2017 pour HEMI-DAONIL (RCPs applicables) Surligné : Information ajoutée</p>	<p>Commentaires</p>
<p><u>Affections gastro-intestinales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nausées, diarrhées, gêne épigastrique. <p><u>Affections hépatobiliaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p><u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u> Atteintes hématologiques généralement réversibles à l'arrêt du traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> hyperéosinophilie, leucopénie, thrombocytopénie modérée ou sévère pouvant se manifester par un purpura. plus rarement : agranulocytose, anémie hémolytique, aplasie médullaire et pancytopénie. <p><u>Investigations</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Cas d'hyponatrémie (cas isolés) Elévations occasionnelles moyennes à modérées de l'urémie et de la créatinine. <p><u>Affections oculaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Troubles visuels transitoires à type de flou visuel ou troubles de l'accommodation, surtout en début de traitement, avec ou sans variation glycémique. <p><u>Troubles généraux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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). Exceptionnellement, vascularite allergique cutanée ou viscérale pouvant menacer le pronostic vital. 	<p><u>Affections gastro-intestinales</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Fréquent : nausées, diarrhées. Peu fréquent : gêne épigastrique. <p><u>Affections hépatobiliaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p><u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u> <i>Atteintes hématologiques généralement réversibles à l'arrêt du traitement :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Fréquence indéterminée : hyperéosinophilie, leucopénie, thrombocytopénie modérée ou sévère pouvant se manifester par un purpura, agranulocytose, anémie hémolytique, aplasie médullaire et pancytopénie. <p><u>Investigations</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p><u>Affections oculaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p><u>Troubles généraux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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. 	

<p>Rectificatif clinique du 11/08/2009 (dernier rectificatif clinique avant l'avis de la CT en Octobre 2012) Surligné en jaune : Information supprimée</p>	<p>Rectificatif clinique du 11/05/2017 pour DAONIL Rectificatif clinique du 22/05/2017 pour HEMI-DAONIL (RCPs applicables) <u>Surligné : Information ajoutée</u></p>	<p>Commentaires</p>
	<p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>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.ansm.sante.fr</p>	