

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AMGLIDIA 0,6 mg/mL, suspension buvable

AMGLIDIA 6 mg/mL, suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

AMGLIDIA 0,6 mg/mL, suspension buvable

Chaque mL contient 0,6 mg de glibenclamide.

AMGLIDIA 6 mg/mL, suspension buvable

Chaque mL contient 6 mg de glibenclamide.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque mL contient 2,8 mg de sodium et 5 mg de sel de benzoate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable

Suspension blanche inodore

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

AMGLIDIA est indiqué pour traiter le diabète sucré néonatal chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants.

Les sulfonylurées comme AMGLIDIA se sont révélées efficaces chez les patients présentant des mutations des gènes codant pour le canal potassique dépendant de l'ATP de la cellule bêta et un diabète sucré néonatal transitoire lié au chromosome 6q24.

4.2 Posologie et mode d'administration

Un traitement par le glibenclamide en suspension doit être instauré par un médecin expérimenté dans le traitement des patients atteints de diabète juvénile très précoce.

Instructions de prescription

Il convient d'être vigilant lors de la prescription et de l'administration d'AMGLIDIA afin d'éviter les erreurs de posologie dues à une confusion entre milligrammes (mg) et millilitres (mL). Il convient de veiller à ce que la dose et le dosage appropriés soient communiqués et délivrés.

Posologie

Pour éviter de dépasser la dose quotidienne acceptable de benzoate de sodium, la dose quotidienne d'AMGLIDIA ne doit pas dépasser 1 mL/kg/jour. Dès lors, AMGLIDIA 0,6 mg/mL ne doit pas être utilisé pour des posologies supérieures à 0,6 mg/kg/jour.

Pour limiter l'exposition au benzoate de sodium et dans le respect du mode de délivrance (seringues pour administration orale de 1 mL et 5 mL), il n'est pas recommandé d'utiliser le dosage 0,6 mg/mL d'AMGLIDIA pour des posologies supérieures à celles décrites ci-après.

Poids corporel (kg)	Posologie maximale recommandée (exprimée en mg/kg/jour) où le dosage 0,6 mg/mL d'AMGLIDIA peut être utilisé
Jusqu'à 10	0,6
11	0,5
12	0,5
13	0,4
14	0,4
15	0,4
16	0,3
17	0,3
18	0,3
19	0,3
20	0,3

Dans tous les autres cas, AMGLIDIA 6 mg/mL doit être utilisé.

Le traitement par AMGLIDIA doit être initié à 0,2 mg/kg par jour réparti en deux doses à prendre avant les repas (y compris l'alimentation au biberon) et augmenté de 0,2 mg/kg/jour jusqu'à obtenir une indépendance vis-à-vis de l'insuline.

Comme AMGLIDIA est administré avec une seringue pour administration orale graduée en mL, la dose quotidienne calculée doit être exprimée en mL par le médecin en indiquant explicitement la concentration à utiliser.

La seringue sera choisie (1 mL ou 5 mL) sur la base du volume en mL à administrer pour chaque dose, selon la prescription du médecin. La seringue de 5 mL doit être utilisée pour des volumes supérieurs à 1 mL.

Le volume le plus proche du volume calculé doit être utilisé.

Les patients doivent être étroitement surveillés par leur médecin traitant au cours de la phase de titration.

Introduction du traitement en milieu hospitalier

Commencer AMGLIDIA à une dose de 0,2 mg/kg/jour, en deux administrations. Administrer l'insuline basale et en bolus selon le schéma habituel le Jour 1. Le Jour 2, si elle est administrée par voie sous-cutanée, l'insuline basale peut être supprimée. Si elle est administrée par une pompe à insuline, réduire le taux basal de la pompe à insuline de 50 %, puis le réduire davantage en fonction des mesures de la glycémie capillaire. Pendant toute la période de transfert, administrer l'insuline en bolus ou les bolus par pompe à insuline au moment d'un repas, de façon à maintenir un contrôle glycémique raisonnable. À partir du Jour 2 et jusqu'à la fin de la phase de titration, si la glycémie capillaire est ≥ 7 mmol/l, augmenter la dose d'AMGLIDIA de 0,2 mg/kg/jour. Si la glycémie

capillaire est < 7 mmol/l, ne pas augmenter la dose d'AMGLIDIA et réduire les bolus d'insuline préprandiale de 50 %.

La glycémie mesurée avant le petit-déjeuner peut diminuer très lentement. Les valeurs de la glycémie avant le déjeuner ou avant le dîner diminuent plus rapidement, et sont généralement de meilleurs marqueurs de la réponse à AMGLIDIA.

Répéter le même protocole tous les jours jusqu'à ce qu'une indépendance vis-à-vis de l'insuline soit atteinte. Dès que l'insuline est interrompue, la dose d'AMGLIDIA est ajustée en fonction de la glycémie capillaire.

Pour les patients toujours sous insuline le Jour 6, maintenir la dose d'AMGLIDIA pendant au moins quatre semaines. Ce protocole peut être suivi en ambulatoire.

Les patients peuvent quitter l'hôpital lorsqu'un traitement par insuline n'est plus nécessaire, lorsqu'ils sont stabilisés avec une combinaison d'AMGLIDIA et d'insuline ou lorsqu'ils sont stabilisés sous insuline seule.

Introduction du traitement en ambulatoire

AMGLIDIA doit être introduit à une dose de 0,2 mg/kg/jour en deux administrations, et la dose doit être progressivement augmentée chaque semaine de 0,2 mg/kg/jour.

Au fur et à mesure que la dose augmente, il est généralement possible de réduire, puis d'interrompre l'insuline.

À partir de la semaine 2, si la glycémie capillaire est ≥ 7 mmol/l, augmenter la dose d'AMGLIDIA de 0,2 mg/kg/jour et réduire l'insuline. Si la glycémie capillaire est < 7 mmol/l, réduire l'insuline.

Si la valeur de la glycémie augmente après la réduction de l'insuline, augmenter alors la dose d'AMGLIDIA de 0,2 mg/kg/jour. La réduction de l'insuline doit être effectuée en utilisant la glycémie mesurée avant les repas.

Répéter le même protocole toutes les semaines jusqu'à ce qu'une indépendance vis-à-vis de l'insuline soit atteinte. Dès que l'insuline est interrompue, la dose d'AMGLIDIA est ajustée en fonction de la glycémie capillaire.

Si à la fin d'une période de 5 à 6 semaines, le traitement ne semble avoir aucun effet avec des doses d'insuline similaires aux doses initiales, l'administration de doses maximales de 2 mg/kg/jour pendant une semaine peut être tentée. (Dans de rares cas, le sevrage complet de l'insuline a pris 4 mois).

S'il apparaît une nette réduction des besoins en insuline à cette dose de 2 mg/kg/jour (réduction de l'insuline d'au moins 60 % de la dose avant administration d'AMGLIDIA), il est alors utile, dans certains cas, de continuer l'administration d'une dose supérieure d'AMGLIDIA pendant une période prolongée.

Ajustements posologiques et prise en charge du traitement à long terme

Comme le montrent la littérature et les études cliniques effectuées sur AMGLIDIA, la posologie quotidienne moyenne attendue est d'environ 0,2 à 0,5 mg/kg/jour chez la plupart des patients présentant un diabète néonatal. Des doses supérieures ont occasionnellement été observées, et des posologies atteignant 2,8 mg/kg/jour ont été administrées avec succès sans effet secondaire, selon la littérature. En cas de réponse partielle à des doses plus faibles, attestée par une réduction des besoins en insuline, une augmentation supplémentaire de la posologie jusqu'à 2,8 mg/kg/jour peut être tentée dans certains cas.

Chez certains enfants, l'équilibre glycémique peut être plus facilement atteint si AMGLIDIA est administré trois ou quatre fois par jour.

Si aucune amélioration n'est observée (dose d'insuline inchangée, contrôle glycémique similaire et absence d'amélioration du tableau neurologique), AMGLIDIA doit être interrompu.

Au cours de la phase de titration, la glycémie capillaire des patients doit continuer à être surveillée quatre fois par jour et au coucher, dans la mesure où les besoins en insuline peuvent continuer à diminuer, ou la dose d'AMGLIDIA peut nécessiter une adaptation. Lorsque l'état d'équilibre est atteint, la glycémie capillaire n'a plus besoin d'être contrôlée quotidiennement, sauf dans les situations cliniques à risque de déséquilibre métabolique (voir ci-dessous). Dans tous les cas, l'HbA1c doit être contrôlée tous les trois mois.

Parfois, la glycémie capillaire diminuera bien que le patient reçoive une dose fixe d'AMGLIDIA. Par conséquent, pour éviter une hypoglycémie, il est nécessaire d'envisager de réduire la dose d'AMGLIDIA ou d'interrompre le traitement.

Une réduction de la dose d'AMGLIDIA doit être anticipée par le médecin traitant, et doit être réalisée si les valeurs de la glycémie diminuent en deçà de 4 mmol/l (72 mg/dl).

Il peut être nécessaire d'adapter la posologie d'AMGLIDIA chez les patients présentant des infections intercurrentes, un traumatisme, un état de choc ou une anesthésie :

- en cas d'intervention chirurgicale majeure, l'insulinothérapie doit remplacer AMGLIDIA ;
- une insuffisance rénale ou hépatique peut nécessiter une réduction de la posologie ;
- dans certaines situations exceptionnelles de stress (par exemple, traumatisme, intervention chirurgicale, infections fébriles), la régulation de la glycémie peut se détériorer, et un changement temporaire de l'insulinothérapie peut être nécessaire pour maintenir un bon contrôle métabolique.

Les patients peuvent présenter occasionnellement des valeurs de glycémie très élevées, c'est-à-dire > 20 mmol/l (> 360 mg/dl). Dans certains cas, ces valeurs de glycémie très élevées semblent s'équilibrer avec une dose normale d'AMGLIDIA. Cependant, une surveillance étroite de la glycémie est nécessaire dans tous les cas (veuillez également vous référer aux recommandations indiquées sous le paragraphe « Omission de dose » ultérieurement dans le texte), et les mesures adéquates pour restaurer une euglycémie (c'est-à-dire, l'administration d'une troisième dose d'AMGLIDIA ou d'insuline) doivent être mises en œuvre.

AMGLIDIA suspension orale n'est pas bioéquivalent aux comprimés (écrasés) contenant la même quantité de glibenclamide. Les données disponibles sont décrites dans la rubrique 5.2.

Omission de dose

Si une dose est oubliée, il existe un risque d'hyperglycémie. **La glycémie doit être contrôlée immédiatement et AMGLIDIA doit être pris dès que possible.** Si le taux de glucose sanguin dépasse 16,5 mmol/l, la présence d'une cétonurie ou d'une cétonémie doit également être contrôlée. Si des corps cétoniques sont présents, une injection d'insuline doit être administrée rapidement pour restaurer la situation métabolique. Puis, le médecin spécialiste traitant doit être contacté.

Populations particulières

Insuffisance rénale

En présence de patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée, une adaptation posologique est nécessaire. Chez ces patients, il convient d'initier le traitement à la dose la plus faible et de suivre strictement les posologies, pour éviter les réactions d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4). En cas d'insuffisance rénale sévère, voir la rubrique 4.3.

Insuffisance hépatique

Une adaptation posologique est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez ces patients, il convient d'initier le traitement à la dose la plus faible et de suivre strictement les posologies, pour éviter les réactions d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4). En cas d'insuffisance hépatique sévère, voir la rubrique 4.3.

Adultes et personnes âgées

La sécurité et l'efficacité d'AMGLIDIA en suspension buvable chez les patients âgés n'ont pas été établies dans la mesure où le médicament est indiqué pour être utilisé dans la population pédiatrique.

Population pédiatrique

AMGLIDIA est destiné à une utilisation chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants.

Patients à risque

Chez les patients sous-alimentés ou ceux présentant une modification notable de leur état général, ou dont l'apport calorique est irrégulier, et chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, il convient d'initier le traitement à la dose la plus faible et de suivre strictement les posologies pour éviter les réactions d'hyperglycémie (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Il n'est pas nécessaire d'agiter le flacon avant l'administration.

Ce médicament est administré par voie orale sous la forme d'une suspension buvable prête à l'emploi au moyen d'une seringue graduée pour administration orale. Il est administré directement dans la bouche de l'enfant.

Aucune étude d'interaction entre le glibenclamide et le lait n'ayant été réalisée, et malgré l'absence d'effet de la nourriture sur l'absorption du glibenclamide, il est recommandé d'administrer la suspension 15 minutes avant d'allaiter l'enfant.

Seule la seringue pour administration orale incluse dans l'emballage extérieur doit être utilisée.

Selon le volume à administrer par voie orale, il existe deux types de seringues pour administration orale, graduées jusqu'à 1 mL ou jusqu'à 5 mL. Chaque seringue est incluse dans une présentation spécifique. La seringue appropriée (1 mL ou 5 mL), incluse dans une présentation spécifique d'AMGLIDIA, sera prescrite par le médecin en fonction du volume à administrer pour chaque dose. Les deux seringues, incluses dans deux présentations différentes pour chaque dosage, se distinguent clairement : la seringue pour administration orale de 1 mL est fine et petite, tandis que la seringue pour administration orale de 5 mL est épaisse et longue.

La dose à administrer est obtenue en tirant le piston jusqu'au trait de graduation correspondant à la dose déterminée pour chaque enfant. La dose en mL par administration et le nombre d'administrations par jour doivent être rigoureusement conformes à la prescription médicale.

Une administration par une sonde d'alimentation doit être évitée.

4.3 Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la substance active, à d'autres sulphonylurées ou sulfamides, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
- chez les patients atteints d'acidocétose, une injection intraveineuse en continu d'insuline et une perfusion intraveineuse de solution saline physiologique demeurent le traitement de référence;
- chez les patients atteints de porphyrie;
- chez les patients prenant du bosentan (voir rubrique 4.5);
- chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère;
- chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il convient d'être particulièrement vigilant lors du calcul de la dose. Avant chaque administration, il convient de vérifier que le dosage et la seringue appropriés sont utilisés.

AMGLIDIA ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un diabète sucré de type 1 (insulinodépendant) avec une destruction auto-immune des cellules bêta.

Patients présentant un déficit en enzyme G6PD

Chez les patients présentant un déficit en enzyme G6PD, des cas d'anémie hémolytique aiguë ont été observés sous glibenclamide. Il ne doit donc pas être prescrit à ces patients, et l'utilisation d'un traitement alternatif est fortement recommandée, si celui-ci est disponible. S'il n'existe pas de traitement alternatif, la décision pour chaque patient doit prendre en compte le danger d'une hémolyse

et le bénéfice potentiel attendu du traitement. Si la prescription de ce médicament est nécessaire, la survenue d'une hémolyse éventuelle devra être dépistée.

Hypoglycémie

Une hypoglycémie peut survenir sous traitement par sulfamides hypoglycémifiants. Elle peut parfois être grave et prolongée. Une hospitalisation peut alors s'avérer nécessaire et une administration de sucre peut devoir être réalisée pendant plusieurs jours.

Diarrhées, nausées et vomissements

Chez certains patients, des diarrhées initiales peuvent se produire lorsque la dose de glibenclamide en suspension est augmentée mais elles cessent si la dose est maintenue.

En cas de nausées, la glycémie semble rester stable et il n'est pas nécessaire de réintroduire de l'insuline tant que le patient peut prendre du glibenclamide en suspension.

En cas de vomissements importants, de l'insuline à action rapide doit être utilisée pour traiter le patient jusqu'à l'arrêt des vomissements.

En cas de vomissements mineurs, un médicament anti-vomissement doit être donné et le traitement par AMGLIDIA peut être poursuivi.

Analyses biologiques :

Le glucose sanguin doit être contrôlé périodiquement tout au long du traitement par glibenclamide. Si le taux de glucose sanguin dépasse 16,5 mmol/l, la présence d'une cétonurie ou d'une cétonémie doit également être contrôlée. Si des corps cétoniques sont présents, une injection d'insuline doit être administrée rapidement pour restaurer la situation métabolique.

Le taux d'hémoglobine glycosylée doit être mesuré tous les trois mois pour évaluer l'équilibre métabolique de l'enfant.

Insuffisance rénale :

Il convient de contrôler les patients souffrant d'une insuffisance rénale périodiquement au cours du traitement, compte tenu de l'augmentation du risque d'hypoglycémie. En cas d'insuffisance rénale légère à modérée, une adaptation posologique est nécessaire (se référer à la rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique :

Il convient de contrôler les patients souffrant d'une insuffisance hépatique périodiquement au cours du traitement, compte tenu de l'augmentation du risque d'hypoglycémie. En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, une adaptation posologique est nécessaire (se référer à la rubrique 4.2).

Sodium

Ce médicament contient 2,8 mg de sodium par mL de suspension buvable, soit 0,1 % de la dose quotidienne recommandée par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte. Il convient d'en tenir compte chez les patients qui suivent un régime pauvre en sodium.

Acide benzoïque et benzoates (benzoate de sodium)

Ce médicament contient 5 mg de sel de benzoate par mL de suspension buvable.

L'augmentation de la bilirubinémie, après son déplacement de l'albumine, peut accroître le risque d'ictère néonatal qui peut se transformer en ictère nucléaire néonatal (dépôts de bilirubine non conjuguée dans le tissu cérébral).

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée pour les deux suspensions buvables de glibenclamide (0,6 mg/mL et 6 mg/mL).

Une hypoglycémie peut survenir lorsque d'autres médicaments sont administrés simultanément. Les médicaments fortement liés aux protéines, qui peuvent en outre potentialiser l'action hypoglycémiant du glibenclamide du fait du déplacement de celui-ci par rapport aux protéines plasmatiques, comprennent les anticoagulants oraux, la phénytoïne, les salicylates et d'autres agents anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

Un affaiblissement de l'effet hypoglycémiant et, dès lors, une augmentation des taux de glucose sanguin peuvent se produire lorsque d'autres médicaments sont administrés simultanément. Sous l'influence de médicaments sympatholytiques tels que les bêtabloquants, la clonidine, la guanéthidine, et la réserpine, les signes de contre-régulation adrénargique de l'hypoglycémie peuvent être réduits ou absents. Les symptômes de l'hypoglycémie peuvent aussi être moins importants ou absents lorsque l'hypoglycémie se développe graduellement ou lorsqu'il existe une neuropathie autonome.

Dans des cas très rares, une intolérance à l'alcool peut survenir. Une consommation d'alcool aiguë et chronique ou une ingestion d'alcool excessive par des personnes qui en consomment occasionnellement, peut atténuer l'effet hypoglycémiant du glibenclamide ou le potentialiser dangereusement en retardant son inactivation métabolique. Des effets antabuse sont très rarement apparus à la suite d'une utilisation concomitante d'alcool et de glibenclamide.

Le glibenclamide peut augmenter la concentration plasmatique de la ciclosporine et potentiellement conduire à une augmentation de sa toxicité. Le contrôle et l'adaptation de la posologie de la ciclosporine sont donc recommandés lorsque ces deux médicaments sont co-administrés.

Le colesevelam se lie au glibenclamide et réduit l'absorption du glibenclamide par le tractus gastro-intestinal. Aucune interaction n'a été observée lorsque le glibenclamide a été pris au moins 4 heures avant le colesevelam. Par conséquent, le glibenclamide doit être administré au moins 4 heures avant le colesevelam.

Les interactions détaillées ci-dessus et d'autres interactions sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Substance active_Effet de l'interaction	Risque potentiel	
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)	Potentialisation de l'action hypoglycémiant	Hypoglycémie
Acétazolamide	Affaiblissement de l'effet hypoglycémiant	Augmentation des taux de glucose sanguin
Adrénaline (épinéphrine) et autres agents sympathomimétiques	Affaiblissement de l'effet hypoglycémiant	Augmentation des taux de glucose sanguin
Alcool	Potentialisation de l'action hypoglycémiant	Hypoglycémie
	Affaiblissement de l'effet hypoglycémiant	Augmentation des taux de glucose sanguin
	Atténuer l'effet hypoglycémiant du glibenclamide ou le potentialiser dangereusement en retardant son inactivation métabolique	Contrôle incorrect du taux de glucose plasmatique

Stéroïdes anabolisants et hormones sexuelles mâles	Potentialisation de l'action hypoglycémiant	Hypoglycémie
-------------------------------------------------------------	------------------------------------------------	--------------

Substance active	Effet de l'interaction	Risque potentiel
Barbituriques	Affaiblissement de l'effet hypoglycémiant	Augmentation des taux de glucose sanguin
Bêtabloquants	Potentialisation de l'action hypoglycémiante	Hypoglycémie
	Les signes de contre-régulation adrénargique de l'hypoglycémie peuvent être réduits ou absents.	Contrôle incorrect du taux de glucose plasmatique
Biguanides	Potentialisation de l'action hypoglycémiante	Hypoglycémie
Bosentan	Élévation des enzymes hépatiques.	Contrôle incorrect du taux de glucose plasmatique
Inhibiteurs calciques	Affaiblissement de l'effet hypoglycémiant	Augmentation des taux de glucose sanguin
Chloramphénicol	Potentialisation de l'action hypoglycémiante	Hypoglycémie
Ciclosporine	Élévation de la concentration plasmatique de ciclosporine	Augmentation de la toxicité de la ciclosporine
Cimétidine	Affaiblissement de l'effet hypoglycémiant	Augmentation des taux de glucose sanguin
Clarithromycine	Potentialisation de l'action hypoglycémiante	Hypoglycémie
Clonidine	Potentialisation de l'action hypoglycémiante	Hypoglycémie
	Potentialisation ou affaiblissement de l'effet hypoglycémiant	Contrôle incorrect du taux de glucose plasmatique
	Les signes de contre-régulation adrénargique de l'hypoglycémie peuvent être réduits ou absents.	Contrôle incorrect du taux de glucose plasmatique
	Affaiblissement de l'effet hypoglycémiant	Augmentation des taux de glucose sanguin
Colesevelam	Réduction de l'absorption du glibenclamide par le tractus gastro-intestinal.	Contrôle incorrect du taux de glucose plasmatique
Corticostéroïdes	Affaiblissement de l'effet hypoglycémiant	Augmentation des taux de glucose sanguin
Dérivés coumariniques	Potentialisation de l'action hypoglycémiante	Hypoglycémie
	Potentialisation ou affaiblissement de l'effet des dérivés coumariniques	Posologie incorrecte des dérivés coumariniques administrés
Cyclophosphamides	Potentialisation de l'action hypoglycémiante	Hypoglycémie
Diazoxide	Affaiblissement de l'effet hypoglycémiant	Augmentation des taux de glucose sanguin
Disopyramide	Potentialisation de l'action hypoglycémiante	Hypoglycémie
Diurétiques	Affaiblissement de l'effet hypoglycémiant	Augmentation des taux de glucose sanguin
Fenfluramine	Potentialisation de l'action hypoglycémiante	Hypoglycémie
Fényramidol	Potentialisation de l'action hypoglycémiante	Hypoglycémie
Fibrates	Potentialisation de l'action hypoglycémiante	Hypoglycémie

Substance active	Effet de l'interaction	Risque potentiel
Fluoxétine	Potentialisation de l'action hypoglycémiant	Hypoglycémie
Glucagon	Affaiblissement de l'effet hypoglycémiant	Augmentation des taux de glucose sanguin
Guanéthidine	Potentialisation de l'action hypoglycémiant	Hypoglycémie
	Les signes de contre-régulation adrénargique de l'hypoglycémie peuvent être réduits ou absents.	Contrôle incorrect du taux de glucose plasmatique
Antagonistes des récepteurs H2	Potentialisation ou affaiblissement de l'effet hypoglycémiant	Contrôle incorrect du taux de glucose plasmatique
Héparine	Potentialisation de l'action hypoglycémiant	Hypoglycémie
Ifosfamide	Potentialisation de l'action hypoglycémiant	Hypoglycémie
Insuline	Potentialisation de l'action hypoglycémiant	Hypoglycémie
Isoniazide	Affaiblissement de l'effet hypoglycémiant	Augmentation des taux de glucose sanguin
Fortes doses de laxatifs	Affaiblissement de l'effet hypoglycémiant	Augmentation des taux de glucose sanguin
Sulfamides à action prolongée	Potentialisation de l'action hypoglycémiant	Hypoglycémie
Inhibiteurs de la MAO	Potentialisation de l'action hypoglycémiant	Hypoglycémie
Miconazole	Potentialisation de l'action hypoglycémiant	Hypoglycémie
Acide nicotinique (à fortes doses)	Affaiblissement de l'effet hypoglycémiant	Augmentation des taux de glucose sanguin
Œstrogènes	Affaiblissement de l'effet hypoglycémiant	Augmentation des taux de glucose sanguin
Autres antidiabétiques oraux	Potentialisation de l'action hypoglycémiant	Hypoglycémie
Oxypentifylline	Potentialisation de l'action hypoglycémiant	Hypoglycémie
Oxyphenbutazone	Potentialisation de l'action hypoglycémiant	Hypoglycémie
Dérivés de phénothiazine	Affaiblissement de l'effet hypoglycémiant	Augmentation des taux de glucose sanguin
Phénytoïne	Affaiblissement de l'effet hypoglycémiant	Augmentation des taux de glucose sanguin
Phosphamides	Potentialisation de l'action hypoglycémiant	Hypoglycémie
Probénécide	Potentialisation de l'action hypoglycémiant	Hypoglycémie
Progestogènes	Affaiblissement de l'effet hypoglycémiant	Augmentation des taux de glucose sanguin
Antibiotiques de la famille des quinolones	Potentialisation de l'action hypoglycémiant	Hypoglycémie
Résérpine	Potentialisation de l'action hypoglycémiant	Hypoglycémie
	Potentialisation ou affaiblissement de l'effet hypoglycémiant	Contrôle incorrect du taux de glucose plasmatique

Substance active_Effet de l'interaction	Risque potentiel	
	Les signes de contre-régulation adrénargique de l'hypoglycémie peuvent être réduits ou absents.	Contrôle incorrect du taux de glucose plasmatique
Rifampicine	Affaiblissement de l'effet hypoglycémiant	Augmentation des taux de glucose sanguin
Hormones thyroïdiennes	Affaiblissement de l'effet hypoglycémiant	Augmentation des taux de glucose sanguin
Salicylates	Potentialisation de l'action hypoglycémiant	Hypoglycémie
Sulfaméthoxazole et triméthoprime (co-trimoxazole)	Potentialisation de l'action hypoglycémiant	Hypoglycémie
Composés de la famille des tétracyclines	Potentialisation de l'action hypoglycémiant	Hypoglycémie
Tritoqualine	Potentialisation de l'action hypoglycémiant	Hypoglycémie

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Aspects généraux

AMGLIDIA est indiqué dans le traitement du diabète néonatal chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants.

Femmes en âge de procréer/Contraception

Les femmes en âge de procréer planifiant une grossesse doivent passer du traitement oral par glibenclamide à un traitement par insuline. Le glibenclamide ne doit pas être administré pendant la grossesse.

Grossesse

D'après les rares données publiées, l'utilisation de glibenclamide au cours du 1^{er} trimestre ne semble pas provoquer d'augmentation des malformations congénitales. Pour ce qui est du 2^{ème} et du 3^{ème} trimestre, les données publiées n'ont pas démontré d'effets fœtotoxiques. Les études sur des animaux n'indiquent pas de potentiel tératogène.

Le glibenclamide traverse le placenta en petites quantités, cependant le passage varie beaucoup d'un patient à l'autre.

Chez les femmes enceintes, l'insuline est recommandée pour contrôler leur taux de sucre dans le sang.

Allaitement

Les données publiées issues de 11 mères traitées par le glibenclamide indiquent que le glibenclamide n'est pas excrété dans le lait maternel humain et aucune hypoglycémie chez les nouveau-nés allaités n'a été rapportée. L'allaitement semble être compatible, mais par mesure de précaution, il est conseillé de contrôler le taux de sucre dans le sang du nourrisson exclusivement allaité.

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible.

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

AMGLIDIA a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines dans la mesure où le glibenclamide peut augmenter le risque d'hypoglycémie. Cet effet n'est pas pertinent pour la population cible. Cependant, une baisse de la vigilance doit faire l'objet d'une surveillance dans un contexte de circulation routière.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'hypoglycémie, les diarrhées passagères et les douleurs abdominales. L'effet indésirable le plus grave est l'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

Globalement, le profil de sécurité du glibenclamide correspond au profil de sécurité des autres sulfonylurées.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables observés sous glibenclamide (suspension buvable ou comprimés écrasés) chez les enfants, dans le cadre d'un traitement du diabète néonatal, sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et groupe de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant dans chaque catégorie de fréquence.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	
	Très fréquent	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie	
Affections gastro-intestinales	Diarrhées transitoires Douleurs abdominales Vomissements Dyspepsie	Décoloration des dents
Investigations	Élévation transitoire des transaminases	

Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés dans une étude clinique (étude Neogli). Il s'agissait d'une étude de phase II, non randomisée, ouverte, prospective, monocentrique. Après leur inclusion, les patients ont continué à prendre leurs doses habituelles de glibenclamide en comprimés pendant 1 mois. Dix patients sont passés à un traitement par le glibenclamide en suspension buvable qui a été poursuivi pendant 3 mois.

Hypoglycémie

Deux cas d'hypoglycémie grave ont été observés, lesquels ont été considérés liés au médicament. Des mesures symptomatiques ont été prises et la situation a été résolue dans les deux cas.

Diarrhées transitoires, vomissements, douleurs abdominales et dyspepsie

Deux enfants ont présenté des douleurs abdominales (l'un avec des diarrhées transitoires et des vomissements pendant le même épisode) qui ont été considérées liées au médicament. Des mesures symptomatiques ont été prises et le traitement par le médicament a été poursuivi. La situation a été résolue dans les deux cas.

Un enfant a présenté une dyspepsie, qui a été considérée comme étant liée au médicament. Des mesures symptomatiques ont été prises et la situation a été résolue.

Neutropénie et élévation transitoire des transaminases

Un enfant a présenté un taux de leucocytes ponctuellement faible, mais proche de la normale (neutrophiles $1,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ pour une limite inférieure normale de $1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$).

Le même enfant a présenté un taux transitoire minimal d'ASAT de 73 UI/l, et une augmentation du taux d'ALAT de 42 UI/l (valeur normale inférieure à 60 et 40 respectivement). Ces anomalies ont été réglées ultérieurement.

En outre, les effets indésirables observés à partir d'une utilisation chez l'adulte sont importants compte tenu du peu de données chez l'enfant. Les effets qui n'ont pas déjà été mentionnés ci-dessus et qui pourraient être observés aussi chez l'enfant sont indiqués ci-après.

Affections oculaires

Troubles visuels transitoires (vision floue ou troubles de l'accommodation), surtout au début du traitement, avec ou sans variation glycémique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Dans des cas isolés, une photosensibilité peut survenir.

Les effets suivants ont été observés occasionnellement chez l'adulte : éruption cutanée, prurit, urticaire, réaction cutanée allergique, éruption bulleuse, dermatite exfoliante, érythème polymorphe.

Affections du système immunitaire

Réaction anaphylactique y compris dyspnée, hypotension et état de choc.

Anomalies sanguines

Les affections du sang ont généralement été réversibles à l'arrêt du traitement.

Hyperéosinophilie, leucopénie, thrombopénie légère ou sévère, qui peuvent conduire à un purpura.

Rares cas d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, d'aplasie de la moelle osseuse et de pancytopenie.

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 : – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage des sulfamides peut conduire à une hypoglycémie.

Les symptômes d'une hypoglycémie modérée, sans perte de conscience ou signes neurologiques, doivent être complètement corrigés en prenant du sucre, en adaptant la posologie et/ou en modifiant le comportement alimentaire. Une étroite surveillance de la glycémie par la famille du patient doit être poursuivie tant que la famille et le médecin, s'il doit être contacté, ne sont pas certains que le patient est hors de danger.

Des réactions graves d'hypoglycémie accompagnées de coma, de convulsions ou d'autres perturbations neurologiques constituent des urgences médicales nécessitant un traitement immédiat dès que la cause est diagnostiquée ou soupçonnée avant l'hospitalisation immédiate du patient.

En cas de diagnostic ou de soupçon de coma hypoglycémique, le patient doit rapidement recevoir une injection intraveineuse de solution de glucose concentrée (0,5 g/kg de poids corporel d'une solution de glucose à 30 %). Celle-ci doit être suivie d'une perfusion continue de solution glucosée plus diluée (10 %) à la vitesse nécessaire au maintien d'une glycémie au-dessus de 100 mg/dl (100 mg/dl = 5,5 mmol/l). Les patients doivent être étroitement surveillés pendant au moins 48 heures et, selon l'état du patient à ce stade, le médecin décidera si une surveillance supplémentaire est nécessaire.

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, la dialyse n'est pas bénéfique pour les patients.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le traitement du diabète, sulphonylurées, Code ATC : A10BB01

Mécanisme d'action

Les sulphonylurées agissent sur les cellules bêta du pancréas en inhibant les canaux potassiques dépendants de l'ATP.

Les mécanismes d'action proposés pour cet effet comprennent une stimulation de la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas.

La concentration minimale active de l'effet est considérée être de 30 à 50 ng/mL de glibenclamide.

Effets pharmacodynamiques

Le glibenclamide, sulphonylurée de seconde génération à demi-vie courte, est un agent hypoglycémiant qui réduit la glycémie en stimulant la libération d'insuline par le pancréas; cet effet dépend de la présence de cellules bêta actives ou de cellules bêta activées par le glibenclamide dans les îlots pancréatiques dans certains cas de diabète néonatal.

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 insulinoïtrophe postprandiale. Les réponses postprandiales de sécrétion d'insuline et de peptide-C continuent à être majorées après au moins 6 mois de traitement et même pendant de nombreuses années dans le cas d'un diabète néonatal lié à des perturbations des canaux potassiques.

Le glibenclamide s'est avéré efficace chez les patients présentant des mutations des gènes codant pour le canal potassique dépendant de l'ATP de la cellule bêta et un diabète sucré néonatal transitoire lié au chromosome 6q24.

Efficacité et sécurité clinique

Le traitement du diabète néonatal lié à des perturbations des canaux potassiques par des sulphonylurées est étayé par des études publiées montrant des améliorations mesurables de l'équilibre glycémique et suggérant des déficiences neuropsychomotrices et neuropsychologiques qui sont plus importantes chez les patients plus jeunes.

D'après les données de la littérature, le traitement par les sulphonylurées est efficace chez environ 90 % des patients présentant un diabète néonatal associé à des mutations des canaux potassiques dépendants de l'ATP. La dose moyenne rapportée dans la littérature (études cliniques et observations cliniques) est d'environ 0,5 mg/kg/jour. En se limitant uniquement aux études cliniques et au recueil de données prospectives, la dose moyenne diminue à 0,2-0,3 mg/kg/jour. Des doses supérieures ont occasionnellement été rapportées dans la littérature, avec des niveaux pouvant atteindre 2,8 mg/kg/jour, sans effet indésirable et avec une suppression complète de l'insuline.

Dans une étude de phase II, non randomisée, ouverte, prospective, monocentrique, l'acceptabilité, l'efficacité et la tolérance du transfert d'un traitement par comprimés écrasés à un traitement par la suspension AMGLIDIA ont été mesurées. Dix patients (7 garçons/3 filles) présentant une mutation KCNJ11, d'âge médian 2,7 ans (0,3 à 16,2), avec une durée médiane de traitement par le glibenclamide de 2,3 ans (6 jours à 11,3 ans) ont été traités.

Les doses quotidiennes étaient comprises entre 0,1 et 0,8 mg/kg pour le glibenclamide en comprimés (dose médiane de 0,3 mg/kg) et entre 0,1 et 0,6 mg/kg pour le glibenclamide en suspension buvable (dose médiane de 0,1 à 0,2 mg/kg/jour au cours de la période de l'étude, administrée en deux à quatre administrations par jour).

Après le transfert d'un traitement par le glibenclamide en comprimés à un traitement par la suspension AMGLIDIA, aucun changement significatif de l'équilibre glycémique n'a été observé, comme le démontrent des concentrations moyennes similaires d'HbA1c sérique (6,5 contre 6,1 % lors des visites M0 et M4, respectivement; $p = 0,076$) et de fructosamine (283,4 contre 271,2 $\mu\text{mol/l}$ lors des visites M0 et M4, respectivement; $p = 0,552$).

Aucun des patients n'a connu de détérioration de l'équilibre glycémique, défini comme une augmentation du taux d'HbA1c de plus de 0,5 % et dépassant 5,6 % chez les patients présentant une valeur initiale d'HbA1c $\leq 5,6$ % ou une augmentation du taux d'HbA1c de plus de 0,5 % chez les patients présentant une valeur initiale d'HbA1c $> 5,6$ %.

Une vaste étude internationale à long terme relative au traitement du diabète néonatal lié à des mutations *KCNJ11* est en cours et des résultats ont été rapportés chez 81 patients sur les 90 patients originalement inclus avec une durée de suivi médiane [intervalle interquartile, IIQ] de 10,2 ans [9,3-10,8 ans]. Le transfert vers les sulfonylurées est survenu au cours de l'enfance à un âge médian [IIQ] lors du transfert de 4,8 ans [1,7 – 11,4 ans]. Soixante-quinze patients (93 %) ne prenaient qu'une sulphonylurée lors du suivi le plus récent et six patients sur 81 (7 %) étaient sous sulphonylurée et insuline quotidienne. Chez les patients sous sulphonylurée seule, l'équilibre glycémique a été amélioré après le transfert vers les sulfonylurées, avec une valeur médiane [IIQ] de l'HbA1c avant le transfert vers une sulphonylurée de 5,9 % [5,4-6,5 %] à un an vs 8,0 % [7,2 à 9,2] avant le transfert ($p < 0,0001$), et il est resté très bien équilibré après 10 ans avec une valeur médiane [IIQ] de l'HbA1c de 6,4 % [5,9-7,2 %].

La dose médiane [IIQ] de sulphonylurée a chuté au cours du suivi avec une dose médiane [IIQ] de 0,30 mg/kg/jour [0,14-0,53 mg/kg/jour] à un an et de 0,23 mg/kg/jour [0,12-0,41 mg/kg/jour] à 10 ans, $p = 0,03$. Aucun épisode d'hypoglycémie grave n'a été rapporté. Des effets indésirables (diarrhées/nausées/diminution de l'appétit/douleurs abdominales) ont été rapportés chez 10 patients sur 81 (12 %) ; ceux-ci étaient transitoires et aucun patient n'a interrompu le traitement par sulphonylurée en raison de ces effets indésirables. Des complications microvasculaires ont été rapportées chez 7 patients sur 81 (9 %) ; il n'y a pas eu de complications macrovasculaires. Les patients présentant des complications étaient plus âgés au moment du transfert vers une sulphonylurée que ceux ne présentant pas de complications (âge médian au moment du transfert de 20,5 ans contre 4,1 ans, $p = 0,0005$). Les tests d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) et d'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse (HGPIV) ont révélé une bonne réponse de l'insuline au glucose avec un maintien de l'effet incrétiline après dix ans.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le glibenclamide est absorbé rapidement et son effet est induit en 2,5 heures avec une durée allant jusqu'à 15 heures, malgré une demi-vie d'élimination de 5 à 10 heures. L'effet de la nourriture sur la vitesse ou le niveau d'absorption du glibenclamide en suspension buvable n'a pas été examiné. Des études de biodisponibilité ont démontré que les comprimés non micronisés fournissent des concentrations sériques de glibenclamide qui ne sont pas bioéquivalentes à celles des comprimés micronisés.

Les données pharmacocinétiques comparatives obtenues après administration de glibenclamide en suspension ou de glibenclamide en comprimés micronisés ne sont pas disponibles (voir rubrique 5.2). Le taux de conversion entre les comprimés micronisés et la suspension n'a pas été établi.

Une étude comparative de la biodisponibilité relative entre deux suspensions de glibenclamide en suspension buvable (0,6 mg/mL et 6 mg/mL) et des comprimés écrasés de glibenclamide (Daonil 5 mg) a montré que lorsque des suspensions buvables de glibenclamide ont été administrées, le pic des concentrations plasmatiques de glibenclamide a été atteint 0,5 heure plus tôt que celui observé avec les comprimés écrasés de Daonil (la valeur médiane après administration est de 2,5 heures contre 3 heures). Les valeurs des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) étaient similaires pour les deux suspensions ($201,71 \pm 71,43$ ng/mL pour la suspension à 6 mg/mL et $206,93 \pm 67,33$ ng/mL pour la suspension à 0,6 mg/mL). Ces valeurs étaient approximativement 40 % supérieures à celles obtenues pour les comprimés écrasés ($148,34 \pm 46,74$ ng/mL).

Les expositions étaient respectivement similaires pour les deux suspensions buvables de glibenclamide, et supérieures à celles observées après administration de comprimés écrasés de Daonil. La biodisponibilité relative était de 121,6 % pour la suspension à 0,6 mg/mL et de 114,1 % pour la suspension à 6 mg/mL par comparaison avec les comprimés écrasés de Daonil.

L'analyse pharmacocinétique de la population a été utilisée pour comparer les concentrations à l'état stable suite à une administration de 0,9 mg deux fois par jour chez des enfants de poids corporel compris entre 10 et 30 kg et de 1,25 mg deux fois par jour chez des adultes. Les taux plasmatiques de glibenclamide dans la population pédiatrique simulée étaient approximativement 30 % à 60 % inférieurs aux taux des adultes. Il a été observé que la concentration augmentait à mesure que le poids corporel diminuait mais elle a dépassé les taux plasmatiques des adultes de façon minime uniquement pour les métaboliseurs lents.

Distribution

Le glibenclamide est fortement lié à l'albumine plasmatique (99 %), ce qui peut expliquer certaines interactions médicamenteuses, mais il ne se détache pas facilement sous l'effet de médicaments acides.

Biotransformation et élimination

Le glibenclamide est complètement métabolisé par le foie en 3 métabolites inactifs excrétés par la bile (60 %) et l'urine (40 %); l'élimination est complète en 45 à 72 heures. Des études cliniques semblent laisser entendre que CYP2C9 contribue considérablement au métabolisme *in vivo* du glibenclamide. L'insuffisance hépatique réduit le métabolisme du glibenclamide et, par conséquent, ralentit sensiblement son élimination.

L'excrétion biliaire des métabolites augmente en cas d'insuffisance rénale, proportionnellement à la sévérité des modifications de la fonction rénale. L'insuffisance rénale n'affecte pas l'élimination du glibenclamide tant que la clairance de la créatinine reste inférieure à 30 mL/min.

Les demi-vies d'élimination étaient similaires pour les deux suspensions (presque 8 heures) et un peu plus courtes que celles observées avec les comprimés écrasés de Daonil.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans des études sur la toxicité de doses répétées par administration orale de doses élevées de glibenclamide, des effets sur les cellules bêta du pancréas ont été observés (élargissement des îlots de Langerhans avec des îlots de configuration irrégulière et réduction de la granulation des cellules bêta du pancréas chez le rat à des doses ≥ 30 mg/kg/jour, épuisement des cellules bêta comme l'indique l'épuisement des granules d'insuline chez le rat à des doses ≥ 100 mg/kg/jour).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxyéthylcellulose
Acide lactique

Eau purifiée
Benzoate de sodium (E211)
Citrates de sodium
Gomme xanthane

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après la première ouverture

30 jours.

Conserver le flacon hermétiquement fermé.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après la première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de verre brun (de type III) muni d'une fermeture de sécurité enfant (bouchon à vis en polypropylène avec une capsule en polyéthylène à l'intérieur) dans une boîte contenant une seringue graduée pour administration orale de 1 mL ou 5 mL en PEBD ou en polypropylène selon la présentation prescrite et un adaptateur (PEBD) devant être raccordé au flacon après ouverture de la seringue.

La seringue pour administration orale de 1 mL est fine et petite, tandis que la seringue pour administration orale de 5 mL est épaisse et longue.

Présentation

Un flacon de 30 mL de suspension et une seringue pour administration orale de 1 mL emballés dans un sachet individuel et un adaptateur pour seringue.

Un flacon de 30 mL de suspension et une seringue pour administration orale de 5 mL emballés dans un sachet individuel et un adaptateur pour seringue.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Lors de la première utilisation, le flacon doit être ouvert en dévissant la fermeture de sécurité enfant tout en exerçant une pression vers le bas. L'adaptateur doit être inséré fermement dans le flacon tout en tenant le flacon à l'endroit. Le bouchon à vis du flacon doit ensuite être remplacé par l'adaptateur et il ne doit pas être retiré au cours des 30 jours d'utilisation. Le bouchon à vis doit être resserré afin de pousser correctement l'adaptateur dans le flacon.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AMMTeK
55 rue de Turbigo
75003 Paris
France

Tél : + 33 (0)1 58 28 16 80
Fax : + 33 (0)1 58 28 16 90

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1279/001 (AMGLIDIA 0,6 mg/mL, suspension buvable avec seringue pour administration orale de 1 mL)

EU/1/18/1279/002 (AMGLIDIA 0,6 mg/mL, suspension buvable avec seringue pour administration orale de 5 mL)

EU/1/18/1279/003 (AMGLIDIA 6 mg/mL, suspension buvable avec seringue pour administration orale de 1 mL)

EU/1/18/1279/004 (AMGLIDIA 6 mg/mL, suspension buvable avec seringue pour administration orale de 5 mL)

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

Date de première autorisation : 24 mai 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Colca MS
1 Rue de la Chaudanne
69290 Grézieu-la-Varenne
France

Centre Spécialités Pharmaceutiques
76-78 Avenue du midi
63800 Cournon d'Auvergne
France

Unither Pharmaceutical
Zone d'Activités Tech Espace
Avenue Toussaint Catros
33185 Le Haillan
FRANCE

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR. De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Avant le lancement d'AMGLIDIA dans chaque État Membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur

le marché doit s'accorder avec l'autorité nationale compétente sur le contenu et le format du matériel éducatif, y compris les moyens de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect de ce programme.

Le matériel éducatif vise à faire mieux connaître les quatre présentations disponibles (deux dosages du produit, chacun contenant une seringue de 1 mL ou une seringue de 5 mL) et à minimiser le risque d'hypoglycémie en cas de confusion des différentes présentations.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que dans chaque État membre dans lequel AMGLIDIA est commercialisé, tous les professionnels de santé pouvant prescrire AMGLIDIA, ont accès au guide éducatif suivant :

- guide de prescription, auquel est joint le résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'AMGLIDIA.

Le guide de prescription doit contenir les messages clés suivants :

- AMGLIDIA est une suspension à administrer au moyen d'une seringue pour administration orale graduée en mL. Les professionnels de santé ou les patients ne doivent jamais utiliser une autre seringue que celle fournie dans la boîte afin d'éviter les erreurs de posologie qui pourraient entraîner un préjudice grave.
- AMGLIDIA est disponible en quatre boîtes différentes correspondant aux quatre différentes présentations (quatre dosages différents) :
 - une boîte pour le dosage 0,6 mg/mL avec une seringue de 1 mL : emballage extérieur jaune et étiquette jaune en caractères inversés;
 - une boîte pour le dosage 0,6 mg/mL avec une seringue de 5 mL : emballage extérieur jaune et étiquette jaune en caractères inversés;
 - une boîte pour le dosage 6 mg/mL avec une seringue de 1 mL : emballage extérieur violet et étiquette violette en caractères inversés;
 - une boîte pour le dosage 6 mg/mL avec une seringue de 5 mL : emballage extérieur violet et étiquette violette en caractères inversés.
- Le choix du dosage d'AMGLIDIA doit être défini en fonction de la posologie prescrite et du poids corporel du patient.
- Le dosage 0,6 mg/mL d'AMGLIDIA ne doit pas être utilisé pour une posologie supérieure à 0,6 mg/kg/jour afin de limiter l'exposition à l'excipient benzoate de sodium. Veuillez lire la posologie et le mode d'administration dans le RCP joint à ce guide du prescripteur.
- Choix de la seringue à utiliser :
 - Après avoir défini la dose quotidienne totale et le dosage à utiliser, la fréquence de l'administration quotidienne doit être indiquée et le volume par administration correspondant doit être calculé.
 - En fonction du volume calculé par administration :
 - ✓ si le volume par administration est de 1 mL ou inférieur, la seringue de 1 mL doit être prescrite;
 - ✓ si le volume par administration est supérieur à 1 mL, la seringue de 5 mL doit être prescrite.
- La prescription doit préciser la dose quotidienne calculée en mL, le dosage d'AMGLIDIA à utiliser, le nombre d'administrations que comprend la dose quotidienne, ainsi que le volume en mL à administrer pour chaque dose et la taille de la seringue à utiliser.
- Il convient d'apporter aux patients et/ou à leurs soignants les explications suivantes.
 - On leur a prescrit une dose d'AMGLIDIA en mL en fonction de leur poids corporel. Cette dose doit être administrée avec la seringue pour administration orale graduée en mL qui a été fournie.
 - Il existe 2 présentations pour le même dosage : une avec une seringue de 1 mL et une avec

une seringue de 5 mL.

- Il convient de rappeler aux patients ou à leurs soignants d'utiliser la seringue adéquate indiquée dans leur prescription.
- Si une présentation différente a été prescrite au patient, le prescripteur doit attirer l'attention du patient sur les différences de conditionnement entre les différentes présentations (notamment la différenciation des couleurs, les mises en garde figurant sur la boîte, l'épaisseur et la longueur de la seringue fournie).

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AMGLIDIA 0,6 mg/mL, suspension buvable
AMGLIDIA 6 mg/mL, suspension buvable
glibenclamide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque mL contient 0,6 mg de glibenclamide.
Chaque mL contient 6 mg de glibenclamide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du sodium et du benzoate, voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension buvable
1 flacon de 30 mL

1 seringue pour administration orale (1 mL)
1 seringue pour administration orale (5 mL)
1 adaptateur pour seringue

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Vous ne devez utiliser que la seringue qui a été prescrite par votre médecin.
Assurez-vous que vous avez la boîte contenant la taille de seringue prescrite par votre médecin.
Si une nouvelle présentation d'AMGLIDIA est prescrite par votre médecin, retournez votre présentation précédente ainsi que la seringue à votre pharmacien afin d'éviter de confondre les seringues.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

Après ouverture, veillez à ce que le flacon soit hermétiquement fermé après chaque utilisation et conservez-le pendant un maximum de 30 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

AMMTeK
55 rue de Turbigo
75003 Paris
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1279/001 (AMGLIDIA 0,6 mg/mL, suspension buvable avec seringue pour administration orale de 1 mL)

EU/1/18/1279/002 (AMGLIDIA 0,6 mg/mL, suspension buvable avec seringue pour administration orale de 5 mL)

EU/1/18/1279/003 (AMGLIDIA 6 mg/mL, suspension buvable avec seringue pour administration orale de 1 mL)

EU/1/18/1279/004 (AMGLIDIA 6 mg/mL, suspension buvable avec seringue pour administration orale de 5 mL)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

AMGLIDIA 0,6 mg/mL
AMGLIDIA 6 mg/mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :

SN :

NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

AMGLIDIA 0,6 mg/mL, suspension buvable

AMGLIDIA 6 mg/mL, suspension buvable

glibenclamide

Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après ouverture, veillez à ce que le flacon soit hermétiquement fermé après chaque utilisation et conservez-le pendant un maximum de 30 jours.

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

30 mL

6. AUTRE

Chaque mL contient 0,6 mg de glibenclamide.

Chaque mL contient 6 mg de glibenclamide.

Ce produit contient du sodium et du benzoate, voir la notice pour plus d'informations.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

AMGLIDIA 6 mg/mL, suspension buvable glibenclamide

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament a été personnellement prescrit à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques à ceux de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce qu'AMGLIDIA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'administrer AMGLIDIA
3. Comment administrer AMGLIDIA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver AMGLIDIA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'AMGLIDIA et dans quel cas est-il utilisé

AMGLIDIA contient la substance active glibenclamide qui appartient à un groupe de médicaments appelés sulphonylurées utilisées pour diminuer le taux de sucre dans le sang (glycémie).

AMGLIDIA est utilisé chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants dans le traitement du diabète qui survient à la naissance (connu sous le nom de diabète sucré néonatal). Le diabète néonatal est une maladie dans laquelle l'organisme de l'enfant ne libère pas suffisamment d'insuline pour contrôler le taux de sucre dans le sang ; AMGLIDIA est utilisé uniquement chez les patients qui ont gardé une capacité à fabriquer de l'insuline.

Les sulphonylurées comme le glibenclamide se sont avérées efficaces chez les patients présentant certaines mutations génétiques responsables de la genèse du diabète néonatal.

Vous devez vous adresser à votre médecin si votre enfant ne ressent aucune amélioration ou s'il se sent moins bien après quelques jours.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'administrer AMGLIDIA

N'administrez jamais AMGLIDIA :

- si votre enfant est allergique au glibenclamide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si votre enfant présente une acidocétose (taux sanguins élevés en substances acides appelées cétones) ;
- si votre enfant est atteint de porphyrie (incapacité à dégrader des substances chimiques de l'organisme appelées porphyrines) ;
- si votre enfant est traité par le bosentan, par exemple, un médicament utilisé dans le traitement de problèmes de circulation sanguine ;
- si votre enfant souffre d'une insuffisance rénale grave ;
- si votre enfant souffre d'une insuffisance hépatique grave.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant l'administration d'AMGLIDIA à votre enfant.

Le taux de sucre dans le sang de votre enfant peut devenir trop faible (hypoglycémie) après l'administration d'AMGLIDIA. Informez votre médecin si votre enfant est pâle, transpire, a un rythme cardiaque irrégulier ou semble désorienté, confus ou ne réagit pas.

Demandez à votre médecin de déterminer la fréquence à laquelle la glycémie capillaire doit être contrôlée.

G6PD est une enzyme qui intervient dans le métabolisme des sucres. Si votre enfant présente un déficit en enzyme G6PD, il peut présenter une dégradation anormale des globules rouges (anémie hémolytique aiguë) après l'administration d'AMGLIDIA.

Informez votre médecin si vous savez que votre enfant est affecté par un déficit en enzyme G6PD et contactez-le si vous remarquez que votre enfant est pâle par rapport à son état habituel.

Informez votre médecin si votre enfant souffre de troubles rénaux ou hépatiques.

Enfants et adolescents

AMGLIDIA est destiné à une utilisation chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants. Les adolescents n'ont pas besoin de cette formulation en suspension buvable.

Autres médicaments et AMGLIDIA

Informez votre médecin ou pharmacien si votre enfant prend, s'il a récemment pris ou s'il pourrait prendre tout autre médicament.

Les interactions d'AMGLIDIA avec d'autres médicaments sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Médicaments_Effets potentiels	
Inhibiteurs de l'ECA (tels que le captopril et l'énalapril) utilisés dans le traitement de l'hypertension ()	Taux de sucre dans le sang trop faible
Acétazolamide (utilisé dans le traitement du glaucome)	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Adrénaline (épinéphrine) et autres agents sympathomimétiques utilisés dans le traitement de réactions allergiques graves, d'un arrêt cardiovasculaire, de l'asthme	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Alcool (alcool présent dans les médicaments)	Taux de sucre dans le sang trop faible
	Augmentation du taux de sucre dans le sang
	Contrôle incorrect du taux de sucre plasmatique
Stéroïdes anabolisants et hormones sexuelles mâles (tels que l'énanthate de testostérone) utilisés dans le traitement du déficit en testostérone	Taux de sucre dans le sang trop faible
Barbituriques (tels que le phénobarbital) utilisés dans le traitement de l'épilepsie	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Bêtabloquants (tels que le propranolol) utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, pour contrôler les battements de cœur irréguliers ou rapides, pour aider à prévenir la survenue d'une nouvelle crise cardiaque	Taux de sucre dans le sang trop faible
	Contrôle incorrect du taux de sucre plasmatique Le faible taux de sucre dans le sang peut être occulté

Biguanides (tels que la metformine) utilisés dans le traitement du diabète sucré	Taux de sucre dans le sang trop faible
----------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------

Médicaments	Effets potentiels
Bosentan utilisé dans le traitement de la pression artérielle élevée dans les vaisseaux sanguins entre le cœur et les poumons.	Contrôle incorrect du taux de sucre plasmatique (voir rubrique 2 « N'administrez jamais AMGLIDIA »)
Inhibiteurs calciques (tels que la nifédipine) utilisés dans le traitement de la pression artérielle élevée	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Chloramphénicol (par voie orale) : antibiotique utilisé dans le traitement des infections	Taux de sucre dans le sang trop faible
Ciclosporine utilisée pour prévenir le rejet de l'organe transplanté	Augmentation de la toxicité de la ciclosporine
Cimétidine utilisée pour soulager les symptômes des ulcères de l'estomac ou du duodénum, du reflux gastro-œsophagien et du syndrome de Zollinger-Ellison	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Clarithromycine : antibiotique utilisé dans le traitement de certaines infections	Taux de sucre dans le sang trop faible
Clonidine utilisée dans le traitement de l'hypertension artérielle	Taux de sucre dans le sang trop faible
	Contrôle incorrect du taux de sucre plasmatique
	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Colesevelam utilisé pour réduire le taux de cholestérol	Contrôle incorrect du taux de sucre plasmatique
Corticostéroïdes (tels que la prednisone, la prednisolone) utilisés dans diverses indications, telles que l'inflammation et l'asthme	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Dérivés coumariniques (tels que le dicoumarol, l'acénocoumarol) utilisés pour diminuer la capacité de coagulation du sang	Taux de sucre dans le sang trop faible
	Posologie incorrecte des dérivés coumariniques administrés
Cyclophosphamides utilisés dans le traitement de différents types de cancer	Taux de sucre dans le sang trop faible
Diazoxide utilisé dans le traitement d'un faible taux de sucre dans le sang	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Disopyramide utilisé dans le traitement des troubles du rythme cardiaque	Taux de sucre dans le sang trop faible
Diurétiques (tels que le furosémide, l'hydrochlorothiazide) utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Fibrates (tels que le bézafibrate, le fénofibrate, le gemfibrozil) utilisés pour diminuer le taux de graisses	Taux de sucre dans le sang trop faible
Fluoxétine utilisée dans le traitement de la dépression et des troubles anxieux	Taux de sucre dans le sang trop faible
Glucagon utilisé dans le traitement de la glycémie élevée	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Guanéthidine utilisée dans le traitement de	Taux de sucre dans le sang trop faible

la pression artérielle élevée	Contrôle incorrect du taux de sucre plasmatique
Antagonistes des récepteurs H2 utilisés pour diminuer l'acidité de l'estomac (tels que la ranitidine) afin de soulager les symptômes des ulcères de l'estomac ou du duodénum, du reflux gastro-œsophagien et du syndrome de Zollinger-Ellison	Contrôle incorrect du taux de sucre plasmatique

Médicaments	Effets potentiels
Héparine utilisée pour diminuer la capacité de coagulation du sang	Taux de sucre dans le sang trop faible
Ifosfamide utilisé dans le traitement de différents types de cancer	Taux de sucre dans le sang trop faible
Insuline utilisée pour diminuer le taux de sucre dans le sang	Taux de sucre dans le sang trop faible
Isoniazide utilisé pour traiter la tuberculose	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Fortes doses de laxatifs (tels que le macrogol)	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Inhibiteurs de la MAO (tels que l'iproniazide) utilisés dans le traitement de la dépression	Taux de sucre dans le sang trop faible
Miconazole utilisé dans le traitement de l'infection fongique	Taux de sucre dans le sang trop faible
Acide nicotinique (à fortes doses) utilisé pour diminuer les taux élevés de cholestérol et de triglycérides qui sont des substances semblables à la graisse présentes dans le sang	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Œstrogènes (tels que le 17-bêta œstradiol) utilisés dans le traitement hormonal	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Autres antidiabétiques oraux (tels que la metformine) utilisés pour diminuer la glycémie	Taux de sucre dans le sang trop faible
Oxypentifylline utilisée pour améliorer la circulation sanguine périphérique	Taux de sucre dans le sang trop faible
Dérivés de phénothiazine (tels que la chlorpromazine) utilisés dans le traitement de la schizophrénie et d'autres psychoses	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Phénytoïne utilisée dans le traitement de l'épilepsie	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Probénécide utilisé dans le traitement de la goutte, de l'arthrite goutteuse	Taux de sucre dans le sang trop faible
Progestogènes (tels que le désogestrel, la dydrogestérone) utilisés dans le traitement hormonal	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Antibiotiques de la famille des quinolones (tels que l'acide nalidixique et la ciprofloxacine) utilisés dans le traitement des infections	Taux de sucre dans le sang trop faible
Rifampicine utilisée dans le traitement des infections, y compris la tuberculose	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Sulfaméthoxazole et triméthoprime (co- trimoxazole) utilisés dans le traitement des infections	Taux de sucre dans le sang trop faible

Hormones thyroïdiennes (telles que la L-thyroxine) utilisées dans le traitement hormonal	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Salicylates (tels que l'acide aminosalicylique, l'acide para-aminosalicylique) utilisés dans le traitement de la tuberculose	Taux de sucre dans le sang trop faible
Antibiotiques de la famille des tétracyclines (tels que la doxycycline et la minocycline) utilisés dans le traitement des infections	Taux de sucre dans le sang trop faible

Informez votre médecin ou pharmacien si votre enfant prend, s'il a récemment pris ou s'il pourrait prendre tout autre médicament.

AMGLIDIA avec de l'alcool

Une consommation d'alcool aiguë et chronique peut atténuer l'effet hypoglycémiant du glibenclamide ou le potentialiser dangereusement en retardant son inactivation métabolique. Des nausées, des vomissements, des bouffées vasomotrices, des vertiges, des maux de tête, un inconfort au niveau de la poitrine ou de l'abdomen, et des symptômes généraux semblables à la « gueule de bois », entre autres, sont apparus à la suite d'une utilisation concomitante d'alcool et de glibenclamide. L'utilisation concomitante d'alcool et de glibenclamide doit être évitée.

Grossesse et allaitement

Ce médicament ne peut être utilisé que dans le traitement du diabète néonatal chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants.

Ce médicament n'est pas destiné à être utilisé chez les femmes enceintes et les patientes planifiant une grossesse doivent en informer leur médecin. Il est recommandé que ces patientes passent à un traitement par insuline.

L'allaitement semble être compatible, mais par mesure de précaution, il est conseillé de contrôler le taux de sucre dans le sang du nourrisson exclusivement allaité.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le glibenclamide peut augmenter le risque de chute du taux de sucre dans le sang et, par conséquent, peut avoir une influence modérée sur la capacité à conduire des véhicules, à participer à la circulation routière et à utiliser des machines.

AMGLIDIA contient du sodium et du sel de benzoate

Ce médicament contient 2,80 mg de sodium par mL. Il convient d'en tenir compte chez les patients qui suivent un régime pauvre en sodium.

Ce médicament contient 5 mg de sel de benzoate par mL de suspension buvable. Le sel de benzoate peut exacerber un ictère (coloration jaune de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à l'âge de 4 semaines).

3. Comment administrer AMGLIDIA

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Posologie

Un traitement par le glibenclamide doit être instauré par un médecin expérimenté dans le traitement des patients atteints de diabète juvénile très précoce.

La dose d'AMGLIDIA dépend du poids corporel de votre enfant, et sera calculée par le médecin en une quantité (volume) exprimée en mL de suspension buvable à mesurer au moyen de la seringue pour administration orale (seringue de 1 mL ou bien de 5 mL) fournie avec le médicament. Votre médecin prescrira la présentation et le dosage spécifiques, y compris la seringue particulière que vous devrez utiliser. N'utilisez pas une autre seringue pour administrer AMGLIDIA.

Il est important que vous n'adaptiez pas vous-même les doses d'AMGLIDIA ou d'insuline, à moins que le médecin de votre enfant ne l'ait spécifiquement indiqué.

Assurez-vous que vous utilisez le dosage approprié du médicament et la seringue pour administration orale appropriée prescrite par votre médecin pour éviter toute administration excessive ou insuffisante accidentelle.

La dose initiale d'AMGLIDIA est de 0,2 mg de glibenclamide par kilogramme (kg) de poids corporel par jour, divisé en deux doses de 0,1 mg/kg. À mesure que la dose augmente, il est généralement possible de réduire la dose d'insuline que le patient reçoit déjà, puis de l'arrêter.

Des doses plus élevées d'AMGLIDIA peuvent être administrées selon les besoins en les répartissant jusqu'à quatre fois par jour, sur la base de la surveillance de la glycémie, selon les recommandations de titration données par le médecin référent.

En cas de vomissements mineurs, un médicament anti-vomissement sera prescrit par votre médecin et le traitement par AMGLIDIA peut être poursuivi.

Tel qu'il est généralement recommandé dans de telles situations, si les patients vomissent moins de 30 minutes après l'administration d'AMGLIDIA, une nouvelle dose peut être administrée. Si les patients vomissent plus de 30 minutes après l'administration d'AMGLIDIA, il ne faut pas administrer de nouvelle dose. Demandez toujours conseil au médecin de votre enfant dans de telles circonstances.

En cas de vomissements majeurs, la cétonémie et la cétonurie doivent être étroitement surveillées par le médecin traitant. Le médecin peut redémarrer une insulinothérapie, lorsque la cétonémie et la cétonurie ont été jugées responsables des vomissements majeurs. En cas d'incapacité d'ingestion de boisson ou d'aliments, vous devez adresser votre enfant au service des urgences pour qu'il reçoive une perfusion d'insuline et de glucose jusqu'à l'arrêt des vomissements.

Mode d'administration

Veillez à toujours donner le médicament avant de nourrir l'enfant.

Le médicament doit être administré chaque jour à la même heure.

En cas d'alimentation lactée, il est recommandé d'administrer la suspension 15 minutes avant de nourrir l'enfant.

Ce médicament est une suspension buvable prête à l'emploi qui doit être administrée au moyen d'une seringue graduée pour administration orale. Seule la seringue pour administration orale incluse dans la boîte doit être utilisée. La seringue pour administration orale de 1 mL est fine et petite et graduée tous les 0,05 mL. La seringue pour administration orale de 5 mL est épaisse et longue et graduée tous les 0,1 mL.

Instructions d'utilisation

La dose est mesurée en tirant le piston de la seringue jusqu'au trait de graduation correspondant à la dose que le médecin a prescrite à votre enfant. La dose en mL par administration et le nombre d'administrations par jour doivent être rigoureusement conformes à la prescription médicale.

Lorsque l'enfant est éveillé, il convient de le placer en position semi-assise au creux de votre bras, sa tête reposant sur votre bras.

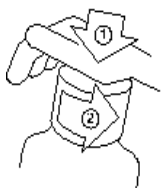
Introduisez environ le premier centimètre de la seringue dans la bouche de l'enfant et placez celle-ci contre l'intérieur de sa joue.

Laissez l'enfant téter. Si l'enfant ne tète pas, poussez lentement le piston de la seringue de sorte que la suspension s'écoule dans la bouche.

Ne pas allonger l'enfant directement après l'administration. Il est recommandé d'attendre que l'enfant ait avalé le médicament avant de le remettre en position couchée.

Pour une première utilisation

1. Ouvrez le flacon en dévissant la fermeture de sécurité enfant tout en exerçant une pression vers le bas.



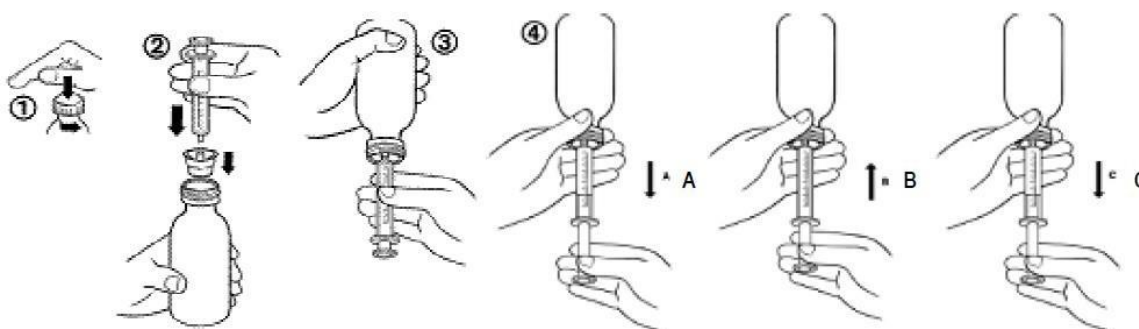
2. Insérez fermement l'adaptateur dans le flacon tout en tenant le flacon à l'endroit.
3. Remplacez le bouchon à vis du flacon par l'adaptateur.
4. Resserrez le bouchon à vis afin de pousser correctement l'adaptateur dans le flacon.

Pour chaque administration

1. Le flacon ne doit pas nécessairement être agité avant l'administration. Le médicament est administré sous la forme d'une suspension buvable prête à l'emploi qui doit être donnée au moyen d'une seringue graduée spécifique.
2. Ouvrez le flacon en dévissant la fermeture de sécurité enfant tout en exerçant une pression vers le bas (figure 1).
3. Tout en tenant le flacon à l'endroit, insérez fermement la seringue dans l'adaptateur fixé au flacon (figure 2).
4. Retournez le flacon muni de la seringue (figure 3).
5. Tirez le piston pour obtenir le volume désiré (figure 4A). Puis poussez le piston pour éliminer le plus de bulles d'air possible de la seringue (figure 4B). Enfin, tirez le piston jusqu'à la graduation correspondant à la dose prescrite en mL (figure 4C).

Remarque : si de l'air entre dans la seringue, videz la seringue dans le flacon et recommencez la procédure.

6. Retournez le flacon muni de la seringue en position verticale (figure 3).
7. Retirez la seringue de l'adaptateur. Mettez la seringue dans la bouche de l'enfant et poussez le piston afin d'administrer lentement le médicament dans la bouche.
8. Refermez le flacon en resserrant bien le bouchon à vis sur le haut de l'adaptateur. Le flacon doit être refermé après chaque utilisation et conservé pendant un **maximum de 30 jours**.
9. La seringue doit être rincée soigneusement à l'eau, essuyée après chaque utilisation et replacée dans la boîte du médicament. La seringue pour administration orale incluse dans la boîte ne doit être utilisée qu'avec ce médicament.



Si vous avez administré plus d'AMGLIDIA à votre enfant que vous n'auriez dû
Consultez immédiatement votre médecin, infirmier/ère ou le pharmacien hospitalier.

Il existe un risque d'hypoglycémie. Vous devez vérifier la glycémie capillaire de votre enfant et suivre les instructions décrites à la rubrique 4.

Si vous oubliez d'administrer AMGLIDIA

Si vous oubliez d'administrer AMGLIDIA, il existe un risque d'élévation du taux de sucre dans le sang.

Vous devez vérifier le taux de sucre dans le sang de votre enfant (glycémie capillaire) et administrer AMGLIDIA dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Si la glycémie capillaire de votre enfant dépasse 3 g/l (ou 300 mg/dl ou 16,5 mmol/l), vérifiez la présence d'une cétonurie à l'aide d'un stylo

autopiqueur ou de bandelettes urinaires selon les recommandations du médecin de votre enfant. Si une cétonurie est détectée, vous devez procéder immédiatement à une injection d'insuline conformément à la procédure définie au préalable avec le médecin de votre enfant et demander conseil à ce dernier ou à son équipe.

Ne donnez pas de dose double pour compenser la dose oubliée.

Si vous arrêtez d'administrer AMGLIDIA

Il existe un risque d'élévation du taux de sucre dans le sang.

Vous devez vérifier le taux de sucre dans le sang de votre enfant (glycémie capillaire). Les symptômes du diabète peuvent réapparaître et conduire à une perturbation grave du métabolisme de l'organisme avec des taux sanguins élevés en cétones (acidocétose), une déshydratation et un déséquilibre des acides dans l'organisme. Par conséquent, vous ne devez jamais arrêter le médicament sans en parler avec le médecin qui s'occupe de votre enfant. Demandez l'avis de votre médecin.

Il vous sera demandé de ramener la suspension buvable d'AMGLIDIA restante à votre médecin à chaque consultation.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations au médecin de votre enfant ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Taux de sucre dans le sang trop faible (hypoglycémie) (très fréquent : pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

Si vous prenez AMGLIDIA, vous risquez d'avoir un taux de sucre dans le sang trop faible (hypoglycémie). Les signes d'un taux de sucre dans le sang trop faible peuvent comprendre :

- tremblements, sueurs, grande anxiété ou confusion, rythme cardiaque rapide
- sensation de faim excessive, maux de tête

Si votre enfant commence à devenir pâle, à transpirer, à avoir un rythme cardiaque irrégulier ou semble désorienté, confus ou ne réagit pas, ces signes peuvent indiquer que le taux de sucre dans le sang de votre enfant est trop faible; vous devez d'abord résoudre la situation comme expliqué ci-après puis vous devez vous adresser au médecin de votre enfant pour adapter la dose d'AMGLIDIA.

Le risque de chute du taux de sucre dans le sang est augmenté si le médicament n'est pas administré au cours d'un repas, est administré avec de l'alcool ou s'il est associé à certains médicaments. Un faible taux de sucre dans le sang doit être géré en prenant du sucre par voie orale puis un casse-croûte ou un repas. Si le taux de sucre dans le sang devient très faible et la conscience est affectée, les services d'urgence doivent être appelés et une injection intraveineuse de glucose doit être effectuée. Après un tel épisode d'hypoglycémie, l'enfant et sa famille doivent consulter le médecin de l'enfant pour vérifier le caractère approprié de la dose de glibenclamide en suspension.

Réactions allergiques

Ce médicament peut provoquer des réactions allergiques, qui peuvent être graves dans des cas isolés, notamment des difficultés à respirer, une faible tension artérielle et un état de choc. Si votre enfant présente l'un de ces symptômes, vous devez immédiatement vous rendre au service des urgences le plus proche.

Affections gastro-intestinales (très fréquent : pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

) :

- Diarrhées
- Douleurs abdominales

- Vomissements
- Maux d'estomac (dyspepsie)

Problèmes dentaires (fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Décoloration des dents

Anomalies des résultats sanguins

(très fréquent : pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

)

Les analyses sanguines de laboratoire peuvent montrer des modifications des cellules sanguines (réduction du nombre de globules blancs : leucopénie) et des effets sur la fonction hépatique (brève augmentation des enzymes appelées transaminases).

Autres effets indésirables :

Signalez à votre médecin ou pharmacien si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

- éruption cutanée : démangeaisons, urticaire, réaction cutanée allergique, boursoufflures sur la peau, inflammation de la peau ;
- augmentation de la sensibilité de la peau au soleil ;
- troubles visuels transitoires ;
- autres modifications des analyses sanguines de laboratoire : augmentation du nombre de globules blancs appelés éosinophiles (hyperéosinophilie), diminution modérée à importante du nombre de composés sanguins appelés plaquettes (thrombopénie) qui peut conduire à une hémorragie sous-cutanée (purpura).

Déclaration des effets secondaires

Si vous remarquez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver AMGLIDIA

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conservez le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après la première ouverture, utilisez dans les 30 jours. Conservez le flacon hermétiquement fermé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient AMGLIDIA

- La substance active est le glibenclamide. Chaque mL contient 6 mg de glibenclamide.
- Les autres composants sont : gomme xanthane, hydroxyéthylcellulose, acide lactique, eau purifiée, citrate de sodium et benzoate de sodium (E211) (voir rubrique 2 « AMGLIDIA contient du sodium et sel de benzoate »).

Comment se présente AMGLIDIA et contenu de l'emballage extérieur

AMGLIDIA est une suspension buvable blanche et inodore.

Chaque boîte contient :

- 1 flacon contenant 30 mL de suspension buvable ;
- une seringue pour administration orale de 1 mL (fine et petite) **ou** une seringue pour administration orale de 5 mL (épaisse et longue) selon la dose prescrite et le volume à administrer; la seringue est emballée dans un sachet transparent ;
- un adaptateur pour seringue.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

AMMTek
55 rue de Turbigo
75003 Paris
France

Fabricant

Colca MS
1 Rue de la Chaudanne
69290 Grézieu-la-Varenne
France

Unither Développement Bordeaux
ZA Tech-Espace, Avenue Toussaint-Catros
33185 Le Haillan
France

Centre Spécialités Pharmaceutiques
76-78 Avenue du midi
63800 Cournon d'Auvergne
France

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}>.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leurs traitements.

Notice : Information de l'utilisateur

AMGLIDIA 0,6 mg/mL, suspension buvable glibenclamide

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament a été personnellement prescrit à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques à ceux de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

7. Qu'est-ce qu'AMGLIDIA et dans quel cas est-il utilisé
8. Quelles sont les informations à connaître avant d'administrer AMGLIDIA
9. Comment administrer AMGLIDIA
10. Quels sont les effets indésirables éventuels
11. Comment conserver AMGLIDIA
12. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'AMGLIDIA et dans quel cas est-il utilisé

AMGLIDIA contient la substance active glibenclamide qui appartient à un groupe de médicaments appelés sulphonylurées utilisées pour diminuer le taux de sucre dans le sang (glycémie).

AMGLIDIA est utilisé chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants dans le traitement du diabète qui survient à la naissance (connu sous le nom de diabète sucré néonatal). Le diabète néonatal est une maladie dans laquelle l'organisme de l'enfant ne libère pas suffisamment d'insuline pour contrôler le taux de sucre dans le sang ; AMGLIDIA est utilisé uniquement chez les patients qui ont gardé une capacité à fabriquer de l'insuline.

Les sulphonylurées comme le glibenclamide se sont avérées efficaces chez les patients présentant certaines mutations génétiques responsables de la genèse du diabète néonatal.

Ce médicament est une suspension buvable, à administrer par voie orale, qui constitue un traitement plus approprié pour les nouveau-nés et les jeunes enfants que les injections régulières d'insuline.

Vous devez vous adresser à votre médecin si votre enfant ne ressent aucune amélioration ou s'il se sent moins bien après quelques jours.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'administrer AMGLIDIA

N'administrez jamais AMGLIDIA :

- si votre enfant est allergique au glibenclamide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si votre enfant présente une acidocétose (taux sanguins élevés en substances acides appelées cétones) ;
- si votre enfant est atteint de porphyrie (incapacité à dégrader des substances chimiques de l'organisme appelées porphyrines) ;
- si votre enfant est traité par le bosentan, par exemple, un médicament utilisé dans le traitement de problèmes de circulation sanguine ;

- si votre enfant souffre d'une insuffisance rénale grave ;
- si votre enfant souffre d'une insuffisance hépatique grave.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant l'administration d'AMGLIDIA à votre enfant.

Le taux de sucre dans le sang de votre enfant peut devenir trop faible (hypoglycémie) après l'administration d'AMGLIDIA. Informez votre médecin si votre enfant est pâle, transpire, a un rythme cardiaque irrégulier ou semble désorienté, confus ou ne réagit pas.

Demandez à votre médecin de déterminer la fréquence à laquelle la glycémie capillaire doit être contrôlée.

G6PD est une enzyme qui intervient dans le métabolisme des sucres. Si votre enfant présente un déficit en enzyme G6PD, il peut présenter une dégradation anormale des globules rouges (anémie hémolytique aiguë) après l'administration d'AMGLIDIA.

Informez votre médecin si vous savez que votre enfant est affecté par un déficit en enzyme G6PD et contactez-le si vous remarquez que votre enfant est pâle par rapport à son état habituel.

Informez votre médecin si votre enfant souffre de troubles rénaux ou hépatiques.

Enfants et adolescents

AMGLIDIA est destiné à une utilisation chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants. Les adolescents n'ont pas besoin de cette formulation en suspension buvable.

Autres médicaments et AMGLIDIA

Informez votre médecin ou pharmacien si votre enfant prend, s'il a récemment pris ou s'il pourrait prendre tout autre médicament.

Les interactions d'AMGLIDIA avec d'autres médicaments sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Médicaments_Effets potentiels	
Inhibiteurs de l'ECA (tels que le captopril et l'énalapril) utilisés dans le traitement de l'hypertension	Taux de sucre dans le sang trop faible
Acétazolamide utilisé dans le traitement du glaucome	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Adrénaline (épinéphrine) et autres agents sympathomimétiques utilisés dans le traitement de réactions allergiques graves, d'un arrêt cardiovasculaire, de l'asthme	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Alcool (alcool présent dans les médicaments)	Taux de sucre dans le sang trop faible
	Augmentation du taux de sucre dans le sang
	Contrôle incorrect du taux de sucre plasmatique
Stéroïdes anabolisants et hormones sexuelles mâles (tels que l'énanthate de testostérone) utilisés dans le traitement du déficit en testostérone	Taux de sucre dans le sang trop faible
Barbituriques (tels que le phénobarbital) utilisés dans le traitement de l'épilepsie	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Bêtabloquants (tels que le propranolol)	Taux de sucre dans le sang trop faible

utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, pour contrôler les battements de cœur irréguliers ou rapides, pour aider à prévenir la survenue d'une nouvelle crise cardiaque

Contrôle incorrect du taux de sucre plasmatique
Le faible taux de sucre dans le sang peut être occulté

Médicaments	Effets potentiels
Biguanides (tels que la metformine) utilisés dans le traitement du diabète sucré	Taux de sucre dans le sang trop faible
Bosentan utilisé dans le traitement de la pression artérielle élevée dans les vaisseaux sanguins entre le cœur et les poumons.	Contrôle incorrect du taux de sucre plasmatique (voir rubrique 2 « N'administrez jamais AMGLIDIA »)
Inhibiteurs calciques (tels que la nifédipine) utilisés dans le traitement de la pression artérielle élevée	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Chloramphénicol (par voie orale) : antibiotique utilisé dans le traitement des infections	Taux de sucre dans le sang trop faible
Ciclosporine utilisée pour prévenir le rejet de l'organe transplanté	Augmentation de la toxicité de la ciclosporine
Cimétidine utilisée pour soulager les symptômes des ulcères de l'estomac ou du duodénum, du reflux gastro-œsophagien et du syndrome de Zollinger-Ellison	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Clarithromycine : antibiotique utilisé dans le traitement de certaines infections	Taux de sucre dans le sang trop faible
Clonidine utilisée dans le traitement de l'hypertension artérielle	Taux de sucre dans le sang trop faible
	Contrôle incorrect du taux de sucre plasmatique
	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Colesevelam utilisé pour réduire le taux de cholestérol	Contrôle incorrect du taux de sucre plasmatique
Corticostéroïdes (tels que la prednisone, la prednisolone) utilisés dans diverses indications, telles que l'inflammation et l'asthme	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Dérivés coumariniques (tels que le dicoumarol, l'acénocoumarol) utilisés pour diminuer la capacité de coagulation du sang	Taux de sucre dans le sang trop faible
	Posologie incorrecte des dérivés coumariniques administrés
Cyclophosphamides utilisés dans le traitement de différents types de cancer	Taux de sucre dans le sang trop faible
Diazoxide utilisé dans le traitement d'un faible taux de sucre dans le sang	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Disopyramide utilisé dans le traitement des troubles du rythme cardiaque	Taux de sucre dans le sang trop faible
Diurétiques (tels que le furosémide, l'hydrochlorothiazide) utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Fibrates (tels que le bésafibrate, le fénofibrate, le gemfibrozil) utilisés pour diminuer le taux de graisses	Taux de sucre dans le sang trop faible
Fluoxétine utilisée dans le traitement de la dépression et des troubles anxieux	Taux de sucre dans le sang trop faible

Glucagon utilisé dans le traitement de la glycémie élevée	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Guanéthidine utilisée dans le traitement de la pression artérielle élevée	Taux de sucre dans le sang trop faible
	Contrôle incorrect du taux de sucre plasmatique
Antagonistes des récepteurs H2 utilisés pour diminuer l'acidité de l'estomac (tels que la ranitidine) afin de soulager les symptômes des ulcères de l'estomac ou du duodénum,	Contrôle incorrect du taux de sucre plasmatique

Médicaments_Effets potentiels	
du reflux gastro-œsophagien et du syndrome de Zollinger-Ellison	
Héparine utilisée pour diminuer la capacité de coagulation du sang	Taux de sucre dans le sang trop faible
Ifosfamide utilisé dans le traitement de différents types de cancer	Taux de sucre dans le sang trop faible
Insuline utilisée pour diminuer le taux de sucre dans le sang	Taux de sucre dans le sang trop faibles
Isoniazide utilisé pour traiter la tuberculose	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Fortes doses de laxatifs (tels que le macrogol)	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Inhibiteurs de la MAO (tels que l'iproniazide) utilisés dans le traitement de la dépression	Taux de sucre dans le sang trop faible
Miconazole utilisé dans le traitement de l'infection fongique	Taux de sucre dans le sang trop faible
Acide nicotinique (à fortes doses) utilisé pour diminuer les taux élevés de cholestérol et de triglycérides qui sont des substances semblables à la graisse présentes dans le sang	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Œstrogènes (tels que le 17-β œstradiol) utilisés dans le traitement hormonal	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Autres antidiabétiques oraux (tels que la metformine) utilisés pour diminuer la glycémie	Taux de sucre dans le sang trop faibles
Oxypentifylline utilisée pour améliorer la circulation sanguine périphérique	Taux de sucre dans le sang trop faible
Dérivés de phénothiazine (tels que la chlorpromazine) utilisés dans le traitement de la schizophrénie et d'autres psychoses	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Phénytoïne utilisée dans le traitement de l'épilepsie	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Probenécide utilisé dans le traitement de la goutte, de l'arthrite goutteuse	Taux de sucre dans le sang trop faible
Progestogènes (tels que le désogestrel, la dydrogestérone) utilisés dans le traitement hormonal	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Antibiotiques de la famille des quinolones (tels que l'acide nalidixique et la ciprofloxacine) utilisés dans le traitement des infections	Taux de sucre dans le sang trop faible
Rifampicine utilisée dans le traitement des infections, y compris la tuberculose	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Sulfaméthoxazole et triméthoprime (co- trimoxazole) utilisés dans le traitement des infections	Taux de sucre dans le sang trop faible

Hormones thyroïdiennes (telles que la L-thyroxine) utilisées dans le traitement hormonal	Augmentation du taux de sucre dans le sang
Salicylates (tels que l'acide aminosalicylique, l'acide para-aminosalicylique) utilisés dans le traitement de la tuberculose	Taux de sucre dans le sang trop faible

Médicaments	Effets potentiels
Antibiotiques de la famille des tétracyclines (tels que la doxycycline et la minocycline) utilisés dans le traitement des infections	Taux de sucre dans le sang trop faible

Informez votre médecin ou pharmacien si votre enfant prend, s'il a récemment pris ou s'il pourrait prendre tout autre médicament.

AMGLIDIA avec de l'alcool

Une consommation d'alcool aiguë et chronique peut atténuer l'effet hypoglycémiant du glibenclamide ou le potentialiser dangereusement en retardant son inactivation métabolique. Des nausées, des vomissements, des bouffées vasomotrices, des vertiges, des maux de tête, un inconfort au niveau de la poitrine ou de l'abdomen, et des symptômes généraux semblables à la « gueule de bois », entre autres, sont apparus à la suite d'une utilisation concomitante d'alcool et de glibenclamide. L'utilisation concomitante d'alcool et de glibenclamide doit être évitée.

Grossesse et allaitement

Ce médicament ne peut être utilisé que dans le traitement du diabète néonatal chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants.

Ce médicament n'est pas destiné à être utilisé chez les femmes enceintes et les patientes planifiant une grossesse doivent en informer leur médecin. Il est recommandé que ces patientes passent à un traitement par insuline.

L'allaitement semble être compatible, mais par mesure de précaution, il est conseillé de contrôler le taux de sucre dans le sang du nourrisson exclusivement allaité.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le glibenclamide peut augmenter le risque de chute du taux de sucre dans le sang et, par conséquent, peut avoir une influence modérée sur la capacité à conduire des véhicules, à participer à la circulation routière et à utiliser des machines.

AMGLIDIA contient du sodium et du sel de benzoate

Ce médicament contient 2,80 mg de sodium par mL. Il convient d'en tenir compte chez les patients qui suivent un régime pauvre en sodium.

Ce médicament contient 5 mg de sel de benzoate par mL de suspension buvable. Le sel de benzoate peut exacerber un ictère (coloration jaune de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à l'âge de 4 semaines).

3. Comment administrer AMGLIDIA

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Posologie

Un traitement par le glibenclamide doit être instauré par un médecin expérimenté dans le traitement des patients atteints de diabète juvénile très précoce.

La dose d'AMGLIDIA dépend du poids corporel de votre enfant, et sera calculée par le médecin en une quantité (volume) exprimée en mL de suspension buvable à mesurer au moyen de la seringue pour administration orale (seringue de 1 mL ou bien de 5 mL) fournie avec le médicament. Votre médecin prescrira la présentation et le dosage spécifiques, y compris la seringue particulière que vous devrez utiliser. N'utilisez pas une autre seringue pour administrer AMGLIDIA.

Il est important que vous n'adaptiez pas vous-même les doses d'AMGLIDIA ou d'insuline, à moins que le médecin de votre enfant ne l'ait spécifiquement indiqué.

Assurez-vous que vous utilisez le dosage approprié du médicament et la seringue pour administration orale appropriée prescrite par votre médecin pour éviter toute administration excessive ou insuffisante accidentelle.

La dose initiale d'AMGLIDIA est de 0,2 mg de glibenclamide par kilogramme (kg) de poids corporel par jour, divisé en deux doses de 0,1 mg/kg. À mesure que la dose augmente, il est généralement possible de réduire la dose d'insuline que le patient reçoit déjà, puis de l'arrêter.

Des doses plus élevées d'AMGLIDIA peuvent être administrées selon les besoins en les répartissant jusqu'à quatre fois par jour, sur la base de la surveillance de la glycémie, selon les recommandations de titration données par le médecin référent.

En cas de vomissements mineurs, un médicament anti-vomissement sera prescrit par votre médecin et le traitement par AMGLIDIA peut être poursuivi. Tel qu'il est généralement recommandé dans de telles situations, si les patients vomissent moins de 30 minutes après l'administration d'AMGLIDIA, une nouvelle dose peut être administrée. Si les patients vomissent plus de 30 minutes après l'administration d'AMGLIDIA, il ne faut pas administrer de nouvelle dose. Demandez toujours conseil au médecin de votre enfant dans de telles circonstances.

En cas de vomissements majeurs, la cétonémie et la cétonurie doivent être étroitement surveillées par le médecin traitant. Le médecin peut redémarrer une insulinothérapie, lorsque la cétonémie et la cétonurie ont été jugées responsables des vomissements majeurs. En cas d'incapacité d'ingestion de boisson ou d'aliments, vous devez adresser votre enfant au service des urgences pour qu'il reçoive une perfusion d'insuline et de glucose jusqu'à l'arrêt des vomissements.

Mode d'administration

Veillez à toujours donner le médicament avant de nourrir votre enfant. Le médicament doit être administré chaque jour à la même heure.

En cas d'alimentation lactée, il est recommandé d'administrer la suspension 15 minutes avant d'allaiter l'enfant.

Ce médicament est une suspension buvable prête à l'emploi qui doit être administrée au moyen d'une seringue graduée pour administration orale. Seule la seringue pour administration orale incluse dans la boîte doit être utilisée. La seringue pour administration orale de 1 mL est fine et petite et graduée tous les 0,05 mL. La seringue pour administration orale de 5 mL est épaisse et longue et graduée tous les 0,1 mL.

Instructions d'utilisation

La dose est mesurée en tirant le piston de la seringue jusqu'au trait de graduation correspondant à la dose que le médecin a prescrite à votre enfant. La dose en mL par administration et le nombre d'administrations par jour doivent être rigoureusement conformes à la prescription médicale.

Lorsque l'enfant est éveillé, il convient de le placer en position semi-assise au creux de votre bras, sa tête reposant sur votre bras.

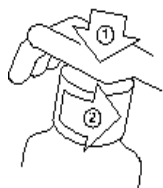
Introduire environ le premier centimètre de la seringue dans la bouche de l'enfant et placez celle-ci contre l'intérieur de sa joue.

Laissez l'enfant téter. Si l'enfant ne tète pas, poussez lentement le piston de la seringue de sorte que la suspension s'écoule dans la bouche.

N'allongez pas l'enfant directement après l'administration. Il est recommandé d'attendre que l'enfant ait avalé le médicament avant de le remettre en position couchée.

Pour une première utilisation

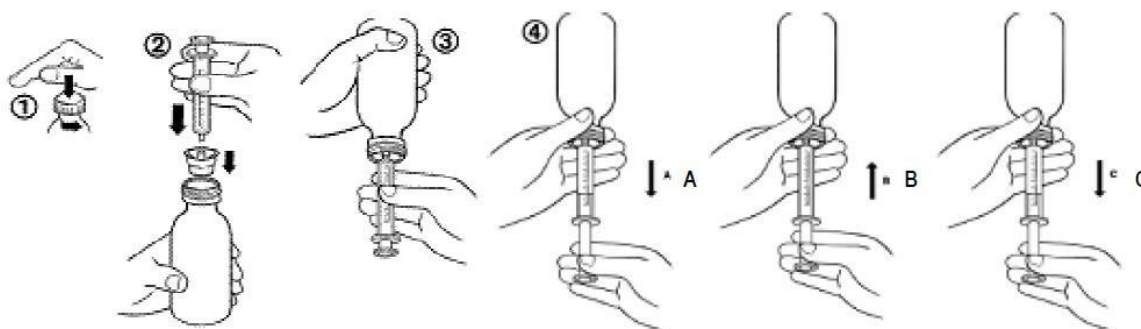
1. Ouvrez le flacon en dévissant la fermeture de sécurité enfant tout en exerçant une pression vers le bas.



2. Insérez fermement l'adaptateur dans le flacon tout en tenant le flacon à l'endroit.
3. Remplacez le bouchon à vis du flacon par l'adaptateur.
4. Resserrez le bouchon à vis afin de pousser correctement l'adaptateur dans le flacon.

Pour chaque administration

1. Le flacon ne doit pas nécessairement être agité avant l'administration. Le médicament est administré sous la forme d'une suspension buvable prête à l'emploi qui doit être donnée au moyen d'une seringue graduée spécifique.
2. Ouvrez le flacon en dévissant la fermeture de sécurité enfant tout en exerçant une pression vers le bas (figure 1).
3. Tout en tenant le flacon à l'endroit, insérez fermement la seringue dans l'adaptateur fixé au flacon (figure 2).
4. Retournez le flacon muni de la seringue (figure 3).
5. Tirez le piston pour obtenir le volume désiré (figure 4A). Puis poussez le piston pour éliminer le plus de bulles d'air possible de la seringue (figure 4B). Enfin, tirez le piston jusqu'à la graduation correspondant à la dose prescrite en mL (figure 4C).
 - a. Remarque : si de l'air entre dans la seringue, videz la seringue dans le flacon et recommencez la procédure.
6. Retournez le flacon muni de la seringue en position verticale.
7. Retirez la seringue de l'adaptateur. Mettez la seringue dans la bouche de l'enfant et poussez le piston afin d'administrer lentement le médicament dans la bouche.
8. Refermez le flacon en resserrant bien le bouchon à vis sur le haut de l'adaptateur.
9. Le flacon doit être refermé après chaque utilisation et conservé pendant un **maximum de 30 jours**.
10. La seringue doit être rincée soigneusement à l'eau, essuyée après chaque utilisation et replacée dans la boîte du médicament. La seringue pour administration orale incluse dans la boîte ne doit être utilisée qu'avec ce médicament.



Si vous avez administré plus d'AMGLIDIA à votre enfant que vous n'auriez dû
Consultez immédiatement votre médecin, infirmier/ère ou le pharmacien hospitalier.

Il existe un risque d'hypoglycémie. Vous devez vérifier la glycémie capillaire de votre enfant et suivre les instructions décrites à la rubrique 4.

Si vous oubliez d'administrer AMGLIDIA

Si vous oubliez d'administrer AMGLIDIA, il existe un risque d'élévation du taux de sucre dans le sang.

Vous devez vérifier le taux de sucre dans le sang de votre enfant (glycémie capillaire) et administrer AMGLIDIA dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Si la glycémie capillaire de votre enfant dépasse 3 g/l (ou 300 mg/dl ou 16,5 mmol/l), vérifiez la présence d'une cétonurie à l'aide d'un stylo autotiqueur ou de bandelettes urinaires selon les recommandations du médecin de votre enfant. Si une cétonurie est détectée, vous devez procéder immédiatement à une injection d'insuline conformément à la procédure définie au préalable avec le médecin de votre enfant et demander conseil à ce dernier ou à son équipe.

Ne donnez pas de dose double pour compenser la dose oubliée.

Si vous arrêtez d'administrer AMGLIDIA

Il existe un risque d'élévation du taux de sucre dans le sang.

Vous devez vérifier le taux de sucre dans le sang de votre enfant (glycémie capillaire). Les symptômes du diabète peuvent réapparaître et conduire à une perturbation grave du métabolisme de l'organisme avec des taux sanguins élevés en cétones (acidocétose), une déshydratation et un déséquilibre des acides dans l'organisme. Par conséquent, vous ne devez jamais arrêter le médicament sans en parler avec le médecin qui s'occupe de votre enfant. Demandez l'avis de votre médecin.

Il vous sera demandé de ramener la suspension buvable d'AMGLIDIA restante à votre médecin à chaque consultation.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations au médecin de votre enfant ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Taux de sucre dans le sang trop faible (hypoglycémie) (très fréquent : pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

Si vous prenez AMGLIDIA, vous risquez d'avoir un taux de sucre dans le sang trop faible (hypoglycémie). Les signes d'un taux de sucre dans le sang trop faible peuvent comprendre :

- tremblements, sueurs, grande anxiété ou confusion, rythme cardiaque rapide
- sensation de faim excessive, maux de tête

Si votre enfant commence à devenir pâle, à transpirer, à avoir un rythme cardiaque irrégulier ou semble désorienté, confus ou ne réagit pas, ces signes peuvent indiquer que le taux de sucre dans le sang de votre enfant est trop faible; vous devez d'abord résoudre la situation comme expliqué ci-après puis vous devez vous adresser au médecin de votre enfant pour adapter la dose d'AMGLIDIA.

Le risque de chute du taux de sucre dans le sang est augmenté si le médicament n'est pas administré au cours d'un repas, est administré avec de l'alcool ou s'il est associé à certains médicaments. Un faible taux de sucre dans le sang doit être géré en prenant du sucre par voie orale puis un casse-croûte ou un repas. Si le taux de sucre dans le sang devient très faible et la conscience est affectée, les services d'urgence doivent être appelés et une injection intraveineuse de glucose doit être effectuée. Après un tel épisode d'hypoglycémie, l'enfant et sa famille doivent consulter le médecin de l'enfant pour vérifier le caractère approprié de la dose de glibenclamide en suspension.

Réactions allergiques

Ce médicament peut provoquer des réactions allergiques, qui peuvent être graves dans des cas isolés, notamment des difficultés à respirer, une faible tension artérielle et un état de choc. Si votre enfant présente l'un de ces symptômes, vous devez immédiatement vous rendre au service des urgences le plus proche.

Affections gastro-intestinales (très fréquent : pouvant affecter plus d'une personne sur 10) :

- Diarrhées
- Douleurs abdominales
- Vomissements
- Maux d'estomac (dyspepsie)

Problèmes dentaires (fréquent : pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10) :

- Décoloration des dents

Anomalies des résultats sanguins (très fréquent : pouvant affecter plus d'une personne sur 10)

Les analyses sanguines de laboratoire peuvent montrer des modifications des cellules sanguines (réduction du nombre de globules blancs : leucopénie) et des effets sur la fonction hépatique (brève augmentation des enzymes appelées transaminases).

Autres effets indésirables :

Signalez à votre médecin ou pharmacien si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

- éruption cutanée : démangeaisons, urticaire, réaction cutanée allergique, boursoufflures sur la peau, inflammation de la peau ;
- augmentation de la sensibilité de la peau au soleil ;
- troubles visuels transitoires ;
- autres modifications des analyses sanguines de laboratoire : augmentation du nombre de globules blancs appelés éosinophiles (hyperéosinophilie), diminution modérée à importante du nombre de composés sanguins appelés plaquettes (thrombopénie) qui peut conduire à une hémorragie sous-cutanée (purpura).

Déclaration des effets secondaires

Si vous remarquez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver AMGLIDIA

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conservez le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après la première ouverture, utilisez dans les 30 jours. Conservez le flacon hermétiquement fermé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient AMGLIDIA

- La substance active est le glibenclamide. Chaque mL contient 0,6 mg de glibenclamide.
- Les autres composants sont : gomme xanthane, hydroxyéthylcellulose, acide lactique, eau purifiée, citrate de sodium et benzoate de sodium (E211) (voir rubrique 2 «AMGLIDIA contient du sodium et sel de benzoate»).

Comment se présente AMGLIDIA et contenu de l'emballage extérieur

AMGLIDIA est une suspension buvable blanche et inodore.

Chaque boîte contient :

- 1 flacon contenant 30 mL de suspension buvable ;
- une seringue pour administration orale de 1 mL (fine et petite) **ou** une seringue pour administration orale de 5 mL (épaisse et longue) selon la dose prescrite et le volume à administrer ; la seringue est emballée dans un sachet transparent ;
- un adaptateur pour seringue.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

AMMTek
55 rue de Turbigo
75003 Paris
France

Fabricant

Colca MS
1 Rue de la Chaudanne
69290 Grézieu-la-Varenne
France

Unither Développement Bordeaux
ZA Tech-Espace, Avenue Toussaint-Catros
33185 Le Haillan
France

Centre Spécialités Pharmaceutiques
76-78 Avenue du midi
63800 Cournon d'Auvergne
France

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}>.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leurs traitements.