RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DIAMICRON 30 mg compresse a rilascio modificato.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene gliclazide 30 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio modificato.

Compressa bianca oblunga impressa su entrambi i lati, riportanti "DIA 30" su un lato e sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Diabete non insulino-dipendente (di tipo 2) nell'adulto, quando le misure dietetiche, l'esercizio fisico e il calo ponderale non siano da soli sufficienti a controllare la glicemia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia giornaliera può variare da 1 a 4 compresse, ovvero da 30 a 120 mg, in un'unica somministrazione giornaliera a colazione.

Si raccomanda di deglutire le compresse intere.

In caso di mancata assunzione di una dose, non aumentare la dose il giorno successivo.

Come per tutti gli agenti ipoglicemizzanti, la posologia deve essere adattata in funzione della risposta metabolica individuale di ciascun paziente (glicemia, HbA1c).

• Dose iniziale:

La dose iniziale raccomandata è di 30 mg al giorno.

Se il controllo glicemico è soddisfacente, questa posologia può essere adottata come trattamento di mantenimento.

Se il controllo glicemico non è soddisfacente, la posologia può essere gradualmente aumentata a 60, 90 o 120 mg al giorno. L'intervallo tra ciascun aumento di dose deve essere di almeno un mese, salvo nei pazienti nei quali non si verifichi alcuna riduzione della glicemia dopo 2 settimane di trattamento. In questi casi è possibile aumentare la posologia alla fine della seconda settimana di trattamento.

La dose massima raccomandata è di 120 mg al giorno.

• Sostituzione di DIAMICRON compresse da 80 mg con DIAMICRON 30 mg compresse a rilascio modificato:

1 compressa di DIAMICRON 80 mg equivale a 1 compressa di DIAMICRON 30 mg. La sostituzione può quindi essere attuata controllando attentamente la glicemia.

• Sostituzione di un altro antidiabetico orale con DIAMICRON 30 mg:

DIAMICRON 30 mg può essere usato per sostituire altri antidiabetici orali.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Per passare a DIAMICRON 30 mg occorre tenere presenti la posologia e l'emivita dell'antidiabetico che viene sostituito.
In generale, il passaggio avverrà senza fase di transizione. Si deve cominciare con una dose di 30 mg che verrà successivamente adattata, come sopra descritto, in base alla risposta glicemica del paziente.

Nel caso in cui si sostituisca una sulfanilurea ipoglicemizzante a emivita prolungata, può essere necessario rispettare una finestra terapeutica di qualche giorno, al fine di evitare un effetto additivo dei due prodotti, che può causare ipoglicemia.
Nella fase di sostituzione si raccomanda di seguire la stessa procedura indicata per l'inizio di una terapia con DIAMICRON 30 mg, cominciando il trattamento alla posologia di 30 mg al giorno e aumentandola gradualmente in funzione della risposta metabolica.

● Associazione con altri antidiabetici:

DIAMICRON 30 mg può essere somministrato in associazione alle biguanidi, agli inibitori dell'alfa glucosidasi o all'insulina.
In pazienti non sufficientemente controllati con DIAMICRON 30 mg è possibile iniziare contemporaneamente una terapia insulinica sotto stretto controllo medico.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani
DIAMICRON 30 mg deve essere prescritto seguendo lo stesso schema posologico raccomandato per i pazienti di età inferiore ai 65 anni.

Danno renale
Nei pazienti affetti da insufficienza renale da lieve a moderata è possibile seguire lo stesso schema posologico di quelli con una funzionalità renale normale, tenendo il paziente sotto stretto controllo. Queste evidenze sono confermate da studi clinici.

Pazienti a rischio di crisi ipoglicemica per:

- Stati di denutrizione o di malnutrizione,
- Patologie endocrine gravi o mal compensate (ipopituitarismo, ipotiroidismo, insufficienza adrenocorticotropa),
- Interruzione di una terapia cortisonica prolungata e/o a dosaggio elevato,
- Patologia vascolare grave (grave coronaropatia, grave compromissione carotidea, patologia vascolare diffusa).

Si raccomanda di iniziare il trattamento alla posologia minima di 30 mg al giorno.

Popolazione pediatrica
L'efficacia e la sicurezza di DIAMICRON 30 mg nei bambini e negli adolescenti non è stata stabilita.
Non sono disponibili dati clinici nei bambini.

4.3 Controindicazioni

Il medicinale è controindicato in caso di:

- Ipersensibilità alla gliclazide o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, alle altre sulfaniluree o ai sulfamidici;
- Diabete di tipo 1;
- Pre-coma e coma diabetico; chetoacidosi diabetica;
- Grave insufficienza epatica o renale: in questi casi si raccomanda di ricorrere all'insulina;
- Trattamento con miconazolo (vedere paragrafo 4.5);

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipoglicemia:

Questo trattamento deve essere prescritto soltanto a pazienti che assumono i pasti con regolarità (compresa la prima colazione). Una regolare introduzione di carboidrati è importante a causa del maggior rischio di comparsa di ipoglicemia in seguito a un ritardo nell'assunzione di un pasto o a causa di un'alimentazione insufficiente o povera in carboidrati. La comparsa di ipoglicemia è più probabile in condizioni di regime ipocalorico, in seguito a uno sforzo intenso o prolungato, dopo l'ingestione di alcol o in corso di trattamento con un'associazione di agenti ipoglicemizzanti.

In corso di trattamento con sulfaniluree (vedere paragrafo 4.8) può comparire ipoglicemia. In alcuni casi può essere grave e prolungata. Possono rendersi necessarie l'ospedalizzazione e la somministrazione di glucosio per alcuni giorni.

Una selezione accurata dei pazienti, della posologia utilizzata e precise istruzioni al paziente sono necessarie per ridurre il rischio di comparsa di crisi ipoglicemiche.

Fattori che aumentano il rischio di ipoglicemia:

- rifiuto o (specialmente nel paziente anziano) incapacità del paziente a collaborare;
- malnutrizione, irregolarità nell'orario dei pasti o mancata assunzione di un pasto, periodi di digiuno o modificazioni del regime alimentare;
- squilibrio tra esercizio fisico e introduzione di carboidrati;
- insufficienza renale;
- insufficienza epatica grave;
- sovradosaggio di DIAMICRON;
- alcune disfunzioni endocrine: insufficienza tiroidea, insufficienza ipofisaria e surrenalica;
- somministrazione concomitante di alcuni altri farmaci (vedere paragrafo 4.5).

Insufficienza renale ed epatica: la farmacocinetica e/o la farmacodinamica della gliclazide possono essere modificate nei pazienti affetti da insufficienza epatica o renale grave. Poiché in questi pazienti un'ipoglicemia può essere prolungata, questi ultimi devono essere adeguatamente controllati.

Informazione per il paziente:
I rischi di una crisi ipoglicemica, i suoi sintomi (vedere paragrafo 4.8) e il relativo trattamento, nonché i fattori predisponenti al suo sviluppo, devono essere illustrati al paziente e alla sua famiglia.
Il paziente deve essere informato dell'importanza di rispettare il regime alimentare, di seguire un programma di esercizio fisico regolare e di controllare regolarmente la glicemia.

Controllo insufficiente della glicemia:
L'equilibrio glicemico di un paziente trattato con un antidiabetico può essere influenzato da uno dei seguenti fattori: preparazioni a base di erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) (vedere paragrafo 4.5), febbre, traumi, infezione o di intervento chirurgico. In alcuni casi può rendersi necessaria la somministrazione di insulina.
L'efficacia ipoglicemizzante di tutti gli antidiabetici orali, compresa la gliclazide, tende ad attenuarsi nel tempo in molti pazienti: ciò può essere dovuto a un aggravamento del diabete o a una diminuzione della risposta al trattamento.
Tale fenomeno è definito fallimento secondario, per distinguerlo dal fallimento primario, in cui un principio attivo è inefficace come trattamento di prima intenzione. Prima di classificare il trattamento di un paziente come fallimento secondario, devono essere valutati un adattamento della dose e il rispetto del regime alimentare.

Disglicemia:
Nei pazienti diabetici trattati contemporaneamente con fluorochinoloni, soprattutto nei pazienti anziani, sono stati riportati disturbi glicemici, comprese ipoglicemia e iperglicemia. Pertanto, si raccomanda un

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

attento monitoraggio della glicemia in tutti i pazienti trattati contemporaneamente con DIAMICRON 30 mg e un fluorochinolone.

Analisi di laboratorio: per effettuare il controllo della glicemia si raccomanda di eseguire la determinazione del tasso di emoglobina glicata (o della glicemia a digiuno nel sangue venoso). Può anche essere utile l'autocontrollo della glicemia.

Il trattamento con sulfaniluree di pazienti con deficienza di G6PD può portare ad anemia emolitica. Poiché la gliclazide appartiene alla classe delle sulfaniluree deve essere utilizzata con cautela in tali pazienti e deve essere considerata una terapia alternativa alle sulfaniluree.

Pazienti porfirici:
Con l'utilizzo di altre sulfaniluree, sono stati riportati casi di porfiria acuta, in pazienti affetti da porfiria.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le seguenti sostanze possono aumentare il rischio di ipoglicemia

Associazioni controindicate

- **Miconazolo** (via sistemica, gel orale): aumento dell'azione ipoglicemizzante, con possibile comparsa di sintomi ipoglicemici, fino al coma.

Associazioni non raccomandate

- **Fenilbutazone** (via sistemica): aumento dell'azione ipoglicemizzante delle sulfaniluree (spostamento dei loro legami con le proteine plasmatiche e/o diminuzione della loro eliminazione). Utilizzare preferibilmente un altro antiinfiammatorio; altrimenti avvertire il paziente e sottolineare l'importanza dell'autocontrollo. Ove necessario adattare la posologia durante e dopo il trattamento con l'antiinfiammatorio.

- **Alcol**: aumento della reazione ipoglicemica (per inibizione delle reazioni di compensazione), che può portare alla comparsa di coma ipoglicemico.
  Devono essere evitate le bevande alcoliche o i medicinali contenenti alcol.

Associazioni che necessitano di precauzioni d'impiego
Può verificarsi un potenziamento dell'effetto ipoglicemizzante e quindi, in alcuni casi, una crisi ipoglicemica, in seguito a concomitante somministrazione di uno dei seguenti farmaci:
altri antidiabetici (insulina, acarbosio, metformina, tiazolidindioni, inibitori della dipeptidilpeptidasi-4, agonisti dei recettori GLP-1) beta-bloccanti, fluconazolo, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), antagonisti dei recettori H2, IMAO, sulfonammidi, claritromicina e antiinfiammatori non steroidei.

Le seguenti sostanze possono favorire un aumento della glicemia

Associazioni non raccomandate

- **Danazolo**: effetto diabetogeno del danazolo
  Se l'uso di questo principio attivo non può essere evitato, avvertire il paziente e sottolineare l'importanza del controllo del glucosio nel sangue e nelle urine. Durante e dopo il trattamento con il danazolo può rendersi necessario un adattamento della posologia dell'antidiabetico.

Associazioni che necessitano di precauzioni durante l'uso

- **Clorpromazina** (neurolettico): a posologie elevate (superiori a 100 mg /die di clorpromazina) aumento della glicemia (ridotta liberazione di insulina).

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Informare il paziente e sottolineare l'importanza del controllo della glicemia. Durante e dopo il trattamento con il neurolettico può rendersi necessario un adattamento della posologia dell'antidiabetico.

- **Glucocorticoid**i (via sistemica e locale: intra-articolare, cutanea e preparazioni rettali) e tetracosactide: aumento della glicemia con possibile chetosi (diminuzione della tolleranza ai carboidrati dovuta ai glucocorticoidi).
  Informare il paziente e sottolineare l'importanza del controllo della glicemia, specialmente all'inizio del trattamento. Durante e dopo il trattamento con i glucocorticoidi può rendersi necessario un adattamento della posologia dell'antidiabetico.

- **Ritodrina, salbutamolo, terbutalina**: (via E.V.)
  Aumento della glicemia da parte dei beta-2 agonisti.
  Sottolineare l'importanza del controllo glicemico. Se necessario passare all'insulina.

- **Preparazioni a base di erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*):**
  L'esposizione a gliclazide è diminuita dall'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Sottolineare l'importanza di monitorare i livelli di glicemia.

<u>I seguenti medicinali possono causare disglicemia</u>

Associazioni che necessitano di precauzioni durante l'uso

- **Fluorochinoloni**: in caso di somministrazione concomitante di DIAMICRON 30 mg e un fluorochinolone, avvertire il paziente del rischio di disglicemia, e sottolineare l'importanza di monitorare i livelli di glicemia.

<u>Associazioni che devono essere tenute in considerazione</u>

- **Terapia anticoagulante** (Warfarin…)
  Le sulfaniluree possono potenziare l'effetto anticoagulante in corso di terapia associata.
  Può rendersi necessario un adattamento della posologia dell'anticoagulante.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

<u>Gravidanza</u>
I dati relativi all'uso di gliclazide in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte), sebbene vi siano alcuni dati disponibili con altre sulfaniluree. Negli studi condotti su animali la gliclazide non è risultata teratogena (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di gliclazide durante la gravidanza.

Il controllo del diabete deve essere conseguito prima del concepimento, per ridurre il rischio di anomalie congenite legate a un diabete scompensato.
In gravidanza gli ipoglicemizzanti orali non sono indicati; l'insulina è il farmaco di prima scelta nel trattamento del diabete durante la gravidanza. Si raccomanda di effettuare il passaggio dal trattamento ipoglicemizzante orale all'insulina prima di pianificare una gravidanza o nel momento in cui una gravidanza venisse accertata.

<u>Allattamento</u>
Non è noto se la gliclazide o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.
Dato il rischio di ipoglicemia neonatale, il medicinale è controindicato nelle donne che allattano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

<u>Fertilità</u>

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva nei ratti di sesso maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

DIAMICRON 30 mg non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare e usare macchinari. Comunque i pazienti devono essere sensibilizzati sui sintomi dell'ipoglicemia e devono usare prudenza nella guida di autoveicoli o nell'utilizzo di macchinari, specialmente all'inizio del trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Nel corso dell'utilizzo della gliclazide sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati.

La reazione avversa più frequente con gliclazide è l'ipoglicemia
Come con altre sulfaniluree, il trattamento con DIAMICRON può causare la comparsa di ipoglicemia, in caso di irregolarità dell'orario dei pasti e specialmente in caso di mancata assunzione dei pasti.
Eventuali sintomi di ipoglicemia sono: cefalea, acuto senso di fame, nausea, vomito, astenia, disturbi del sonno, agitazione, aggressività, scarsa concentrazione, riduzione del grado di vigilanza e della reattività, depressione, stato confusionale, disturbi visivi e del linguaggio, afasia, tremore, paresi, disturbi sensoriali, vertigini, sensazione di impotenza, perdita dell'autocontrollo, delirio, convulsioni, respirazione superficiale, bradicardia, sonnolenza e perdita della coscienza che possono arrivare fino al coma e alla morte.

Possono inoltre essere osservati segni di contro-regolazione adrenergica: sudorazione, pelle umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris e aritmia cardiaca.

Generalmente i sintomi scompaiono dopo introduzione di carboidrati (zucchero). Al contrario, gli edulcoranti artificiali non hanno alcun effetto. L'esperienza acquisita con le altre sulfaniluree mostra che l'ipoglicemia può recidivare malgrado si usino misure inizialmente efficaci.

In caso di ipoglicemia grave o prolungata, anche se temporaneamente controllata dall'assunzione di zucchero, si richiedono un'immediata terapia medica o anche un'ospedalizzazione.

Sono stati segnalati disturbi gastrointestinali quali dolore addominale, nausea, vomito, dispepsia, diarrea, stipsi: nel caso in cui si manifestino, possono essere evitati o minimizzati se la gliclazide viene assunta con la prima colazione.

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati più raramente:

- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: eruzione cutanea, prurito, orticaria, angioedema, eritema, eruzioni cutanee maculopapulose, reazioni bollose (come la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica e le malattie bollose autoimmuni), e in casi eccezionali, eruzione cutanea da farmaco con eosinofilia e sintomi a livello sistemico (DRESS).

- Patologie del sistema emolinfopoietico: le alterazioni ematologiche sono rare. Possono includere anemia, leucopenia, trombocitopenia, granulocitopenia, generalmente reversibili con l'interruzione del trattamento.

- Patologie epatobiliari: aumento degli enzimi epatici (AST, ALT, fosfatasi alcalina), epatite (casi isolati). Interrompere il trattamento in caso di comparsa di ittero colestatico.

In generale i suddetti sintomi regrediscono con l'interruzione del trattamento.

- Patologie dell'occhio: possono verificarsi specialmente all'inizio del trattamento disturbi visivi transitori, legati a una modificazione dei livelli ematici di glucosio.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Effetti attribuibili alla classe terapeutica:
  Come con altre sulfaniluree, sono stati osservati i seguenti eventi avversi: casi di eritrocitopenia, agranulocitosi, anemia emolitica, pancitopenia, vasculiti allergiche, iponatremia,aumento degli enzimi epatici nonché insufficienza epatica (p.es. con colestasi ed ittero) ed epatiti, che sono regrediti dopo sospensione della sulfanilurea o hanno in casi isolati determinato una insufficienza epatica a rischio di vita per il paziente.

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

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio da sulfaniluree può causare ipoglicemia.
Sintomi modesti di ipoglicemia, senza perdita di coscienza, né altri segni neurologici, devono essere corretti con un apporto glucidico, un adattamento della posologia e/o una modifica del regime alimentare. Il paziente deve essere tenuto sotto stretto controllo fino a quando il medico non abbia la certezza che il paziente sia fuori pericolo.

Gravi reazioni ipoglicemiche, con coma, convulsioni o altri disturbi neurologici sono possibili e rappresentano un'urgenza medica che richiede l'immediata ospedalizzazione del paziente.

Se viene diagnosticato o si sospetta un coma ipoglicemico, si devono somministrare al paziente 50 ml di soluzione glucosata concentrata (dal 20 al 30%) in perfusione e.v. rapida. Questa deve essere seguita da una perfusione continua di una soluzione glucosata più diluita (10%), a una velocità tale da mantenere la glicemia al di sopra di 1g/l. I pazienti devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza e, in base alle loro condizioni in quel momento, il medico deciderà se sono necessari ulteriori controlli.

A causa del forte legame della gliclazide alle proteine plasmatiche, la dialisi non è utile al paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: sulfonamidi, derivati dell'urea
Codice ATC: A10BB09

Meccanismo d'azione
La gliclazide è una sulfanilurea ipoglicemizzante – agente antidiabetico orale che differisce dai composti correlati per un anello eterociclico contenente un atomo di azoto con legame endociclico.

La gliclazide riduce la glicemia stimolando la secrezione di insulina da parte delle cellule beta delle isole di Langerhans. L'aumento della risposta post-prandiale alla secrezione di insulina e di peptide C persiste dopo 2 anni di trattamento.
Oltre a queste proprietà metaboliche, la gliclazide possiede delle proprietà emovascolari.

Effetti farmacodinamici
Effetti sulla liberazione di insulina
Nel paziente diabetico di tipo 2 la gliclazide ripristina il picco precoce di secrezione di insulina in risposta al glucosio e aumenta la seconda fase di secrezione di insulina. Un aumento significativo della risposta insulinica è osservato in risposta a un pasto o a uno stimolo glucidico.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Proprietà emovascolari
La gliclazide rallenta il processo di microtrombosi grazie a due meccanismi che possono essere implicati nell'insorgenza delle complicanze del diabete:

- Inibizione parziale della aggregazione e della adesività piastriniche con diminuzione dei marker di attivazione piastrinica (beta tromboglobulina, Trombossano B_2);
- Azione sull'attività fibrinolitica dell'endotelio vascolare con aumento dell'attività tPA.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Le concentrazioni plasmatiche aumentano progressivamente nelle prime 6 ore successive all'assunzione, poi rimangono in fase di plateau tra la sesta e la dodicesima ora dopo la somministrazione.
Le variazioni intraindividuali sono di limitata entità.

L'assorbimento della gliclazide è completo. L'assunzione di cibo non ne modifica la velocità di assorbimento, né la biodisponibilità.

Distribuzione
Il legame con le proteine plasmatiche è del 95% circa. Il volume di distribuzione è di circa 30 litri.
La monosomministrazione giornaliera di DIAMICRON 30 mg permette di mantenere una concentrazione plasmatica efficace di gliclazide nelle 24 ore.

Biotrasformazione
La gliclazide è metabolizzata principalmente a livello epatico ed escreta nelle urine: meno dell'1% si ritrova nelle urine in forma immodificata. Non sono stati rilevati metaboliti attivi nel plasma.

Eliminazione
L'emivita di eliminazione della gliclazide varia tra 12 e 20 ore.

Linearità/non linearità
Nel range terapeutico fino a 120 mg la relazione tra la dose somministrata e l'area sotto la curva delle concentrazioni in funzione del tempo è lineare.

Popolazioni speciali
Anziani
Nei soggetti anziani non sono state osservate modificazioni clinicamente significative dei parametri farmacocinetici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base degli studi convenzionali di tossicità per dosi ripetute e di genotossicità i dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'uomo.
Non sono stati condotti studi di cancerogenicità a lungo termine.
Dagli studi condotti su animali non sono emersi effetti teratogeni; è stato tuttavia osservato un decremento di peso nei feti di madri che ricevevano dosi 25 volte più elevate di quella raccomandata nell'uomo. Negli studi condotti sugli animali, la fertilità e la capacità riproduttiva non sono state alterate a seguito della somministrazione di gliclazide.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Calcio fosfato dibasico diidrato,
Maltodestrina,
Ipromellosa,
Magnesio stearato,

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Silice colloidale anidra.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 100 (monodose), 112, 120, 180 e 500 compresse in blister di Alluminio/Poli(vinilcloruro) in astucci di cartone.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LES LABORATOIRES SERVIER
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex– Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n° 023404027/M : "30 mg compresse a rilascio modificato " 7 compresse in blister PVC/AL
A.I.C. n° 023404039/M : "30 mg compresse a rilascio modificato " 10 compresse in blister PVC/AL
A.I.C. n° 023404041/M : "30 mg compresse a rilascio modificato " 14 compresse in blister PVC/AL
A.I.C. n° 023404054/M : "30 mg compresse a rilascio modificato " 20 compresse in blister PVC/AL
A.I.C. n° 023404066/M : "30 mg compresse a rilascio modificato " 28 compresse in blister PVC/AL
A.I.C. n° 023404078/M : "30 mg compresse a rilascio modificato " 30 compresse in blister PVC/AL
A.I.C. n° 023404080/M : "30 mg compresse a rilascio modificato " 56 compresse in blister PVC/AL
A.I.C. n° 023404092/M : "30 mg compresse a rilascio modificato " 60 compresse in blister PVC/AL
A.I.C. n° 023404167/M : "30 mg compresse a rilascio modificato " 84 compresse in blister PVC/AL
A.I.C. n° 023404104/M : "30 mg compresse a rilascio modificato " 90 compresse in blister PVC/AL
A.I.C. n° 023404116/M : "30 mg compresse a rilascio modificato " 100 compresse in blister PVC/AL
A.I.C. n° 023404128/M : "30 mg compresse a rilascio modificato " 112 compresse in blister PVC/AL
A.I.C. n° 023404130/M : "30 mg compresse a rilascio modificato " 120 compresse in blister PVC/AL
A.I.C. n° 023404142/M : "30 mg compresse a rilascio modificato " 180 compresse in blister PVC/AL
A.I.C. n° 023404155/M : "30 mg compresse a rilascio modificato " 500 compresse in blister PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione : 19/02/2003
Rinnovo dell'autorizzazione: 11/10/2011

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DIAMICRON 60 mg compresse a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa a rilascio modificato contiene gliclazide 60 mg
Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio modificato
Compressa bianca, oblunga, lunga 15 mm e larga 7 mm, con linea di frattura e con "DIA 60" impresso su entrambi i lati
La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Diabete non insulino-dipendente (di tipo 2) nell'adulto, quando le misure dietetiche, l'esercizio fisico e il calo ponderale non siano da soli sufficienti a controllare la glicemia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia giornaliera di DIAMICRON 60 mg può variare da mezza compressa a 2 compresse al giorno, cioè da 30 a 120 mg, in un'unica somministrazione a colazione.
Si raccomanda di deglutire la dose senza frantumarla o masticarla.
In caso di mancata assunzione di una dose, non vi deve essere aumento della dose presa il giorno successivo.

Come per tutti gli agenti ipoglicemizzanti, la posologia deve essere adattata in funzione della risposta metabolica individuale di ciascun paziente (glicemia, HbA1c)

- Dose iniziale:

La dose iniziale raccomandata è di 30 mg al giorno (mezza compressa di DIAMICRON 60 mg).
Se il controllo glicemico è soddisfacente, questa posologia può essere adottata come trattamento di mantenimento.
Se il controllo glicemico non è soddisfacente, la dose può essere gradualmente aumentata a 60, 90 o 120 mg al giorno. L'intervallo tra ciascun aumento di dose deve essere di almeno un mese, salvo nei pazienti nei quali non si verifichi alcuna riduzione della glicemia dopo 2 settimane di trattamento. In questi casi è possibile aumentare la posologia alla fine della seconda settimana di trattamento.
La dose massima raccomandata è di 120 mg al giorno.
Una compressa a rilascio modificato di DIAMICRON 60 mg è equivalente a due compresse a rilascio modificato di DIAMICRON 30 mg. La divisibilità della compressa a rilascio modificato di DIAMICRON 60 mg permette di raggiungere la flessibilità di dosaggio.

- Sostituzione di compresse di gliclazide da 80 mg con DIAMICRON 60 mg compresse a rilascio modificato:

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Una compressa di gliclazide da 80 mg equivale a 30 mg della formulazione a rilascio modificato (ovvero a mezza compressa di DIAMICRON 60 mg). La sostituzione può quindi essere attuata controllando attentamente la glicemia.

- Sostituzione di un altro antidiabetico orale con DIAMICRON 60 mg

DIAMICRON 60 mg può essere usato per sostituire altri antidiabetici orali.
Per passare a DIAMICRON 60 mg occorre tenere presenti la posologia e l'emivita dell'antidiabetico che viene sostituito.
In generale, il passaggio avverrà senza fase di transizione. Si deve cominciare con una dose di 30 mg che verrà successivamente adattata, come sopra descritto, in base alla risposta glicemica del paziente.
Nel caso in cui si sostituisca una sulfanilurea ipoglicemizzante a emivita prolungata, può essere necessario un periodo di qualche giorno senza trattamento, al fine di evitare un effetto additivo dei due prodotti, che può causare ipoglicemia.
Nella fase di sostituzione si raccomanda di seguire la stessa procedura indicata per l'inizio di una terapia con DIAMICRON 60 mg compresse a rilascio modificato, cioè cominciando il trattamento alla posologia di 30 mg al giorno e aumentandola gradualmente in funzione della risposta metabolica.

- Associazione con altri antidiabetici:

DIAMICRON 60 mg può essere somministrato in associazione alle biguanidi, agli inibitori dell'alfa glucosidasi o all'insulina.
In pazienti non sufficientemente controllati con DIAMICRON 60 mg è possibile iniziare contemporaneamente una terapia insulinica sotto stretto controllo medico.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani
DIAMICRON 60 mg deve essere prescritto seguendo lo stesso schema posologico raccomandato per i pazienti di età inferiore ai 65 anni.

Danno renale
Nei pazienti affetti da insufficienza renale da lieve a moderata è possibile seguire lo stesso schema posologico di quelli con una funzionalità renale normale, tenendo il paziente sotto stretto controllo. Queste evidenze sono confermate da studi clinici.

Pazienti a rischio di crisi ipoglicemica per:
- Stati di denutrizione o di malnutrizione
- Patologie endocrine gravi o mal compensate (ipopituitarismo, ipotiroidismo, insufficienza adrenocorticotropa),
- Interruzione di una terapia cortisonica prolungata e/o a dosaggio elevato,
- Patologia vascolare grave (grave coronaropatia, grave compromissione carotidea, patologia vascolare diffusa);

Si raccomanda di iniziare il trattamento alla posologia minima di 30 mg al giorno.

Popolazione pediatrica
L'efficacia e la sicurezza di DIAMICRON 60 mg nei bambini e negli adolescenti non è stata stabilita.
Non sono disponibili dati clinici nei bambini.

4.3 Controindicazioni
Il farmaco è controindicato in caso di:
- Ipersensibilità alla gliclazide o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, alle altre sulfaniluree o ai sulfamidici,
- Diabete di tipo 1,
- Pre-coma e coma diabetico, chetoacidosi diabetica,
- Grave insufficienza epatica o renale: in questi casi si raccomanda di ricorrere all'insulina,
- Trattamento con miconazolo (vedere paragrafo 4.5),

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipoglicemia:
Questo trattamento deve essere prescritto soltanto a pazienti che assumono i pasti con regolarità (compresa la prima colazione). Una regolare introduzione di carboidrati è importante a causa del maggior rischio di comparsa di ipoglicemia in seguito a un ritardo nell'assunzione di un pasto o a causa di un'alimentazione insufficiente o povera in carboidrati. La comparsa di ipoglicemia è più probabile in condizioni di regime ipocalorico, in seguito a uno sforzo intenso o prolungato, dopo l'ingestione di alcol o in corso di trattamento con un'associazione di agenti ipoglicemizzanti.

In corso di trattamento con sulfaniluree può comparire ipoglicemia (vedere paragrafo 4.8). In alcuni casi può essere grave e prolungata. Possono rendersi necessarie l'ospedalizzazione e la somministrazione di glucosio per alcuni giorni.
Una selezione accurata dei pazienti, della posologia utilizzata e precise istruzioni al paziente sono necessarie per ridurre il rischio di comparsa di crisi ipoglicemiche.

Fattori che aumentano il rischio di ipoglicemia:
- Rifiuto o (specialmente nel paziente anziano) incapacità del paziente a collaborare;
- Malnutrizione, irregolarità nell'orario dei pasti o mancata assunzione di un pasto, periodi di digiuno o modificazioni del regime alimentare;
- Squilibrio tra esercizio fisico e introduzione di carboidrati;
- Insufficienza renale;
- Insufficienza epatica grave;
- Sovradosaggio di DIAMICRON;
- Alcune disfunzioni endocrine: insufficienza tiroidea, insufficienza ipofisaria e surrenalica;
- Somministrazione concomitante di alcuni altri farmaci (vedere paragrafo 4.5).

Insufficienza renale ed epatica: la farmacocinetica e/o la farmacodinamica della gliclazide possono essere modificate nei pazienti affetti da insufficienza epatica o renale grave. Poiché in questi pazienti un'ipoglicemia può essere prolungata, questi ultimi devono essere adeguatamente controllati.

Informazione per il paziente:
I rischi di una crisi ipoglicemica, i suoi sintomi (vedere paragrafo 4.8) e il relativo trattamento, nonché i fattori predisponenti al suo sviluppo, devono essere illustrati al paziente e alla sua famiglia.
Il paziente deve essere informato dell'importanza di rispettare il regime alimentare, di seguire un programma di esercizio fisico regolare e di controllare regolarmente la glicemia.

Controllo insufficiente della glicemia:
L'equilibrio glicemico di un paziente trattato con un antidiabetico può essere influenzato da uno dei seguenti fattori: preparazioni a base di erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) (vedere paragrafo 4.5), febbre, traumi, infezione o intervento chirurgico. In alcuni casi può rendersi necessaria la somministrazione di insulina.

L'efficacia ipoglicemizzante di tutti gli antidiabetici orali, compresa la gliclazide, tende ad attenuarsi nel tempo in molti pazienti: ciò può essere dovuto ad un aggravamento del diabete o ad una diminuzione della risposta al trattamento.
Tale fenomeno è definito fallimento secondario, per distinguerlo dal fallimento primario, in cui un principio attivo è inefficace come trattamento di prima scelta. Prima di classificare il trattamento di un paziente come fallimento secondario, devono essere valutati un adattamento della dose e il rispetto del regime alimentare.

Disglicemia:
Nei pazienti diabetici trattati contemporaneamente con fluorochinoloni, soprattutto nei pazienti anziani, sono stati riportati disturbi glicemici, comprese ipoglicemia e iperglicemia. Pertanto, si raccomanda un attento

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

monitoraggio della glicemia in tutti i pazienti trattati contemporaneamente con DIAMICRON 60 mg e un fluorochinolone.

Analisi di laboratorio: per effettuare il controllo della glicemia si raccomanda di eseguire la determinazione del tasso di emoglobina glicata (o della glicemia a digiuno nel sangue venoso). Può anche essere utile l'autocontrollo della glicemia.

Il trattamento con sulfaniluree di pazienti con deficienza di G6PD può portare ad anemia emolitica. Poiché la gliclazide appartiene alla classe delle sulfaniluree deve essere utilizzata con cautela in tali pazienti e deve essere considerata una terapia alternativa alle sulfaniluree.

Pazienti porfirici:
Con l'utilizzo di altre sulfaniluree, sono stati riportati casi di porfiria acuta, in pazienti affetti da porfiria.

Eccipienti
DIAMICRON 60 mg non deve essere somministrato a pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Le seguenti sostanze possono aumentare il rischio di ipoglicemia
Associazioni controindicate

- **Miconazolo** (via sistemica, gel orale): aumento dell'azione ipoglicemizzante, con possibile comparsa di sintomi ipoglicemici, fino al coma.

Associazioni non raccomandate

- **Fenilbutazone** (via sistemica): aumento dell'azione ipoglicemizzante delle sulfaniluree (spostamento dei loro legami con le proteine plasmatiche e/o diminuzione della loro eliminazione). Utilizzare preferibilmente un altro antiinfiammatorio; altrimenti avvertire il paziente e sottolineare l'importanza dell'autocontrollo. Ove necessario adattare la posologia durante e dopo il trattamento con l'antiinfiammatorio.
- **Alcol**: aumento della reazione ipoglicemica (per inibizione delle reazioni di compensazione), che può portare alla comparsa di coma ipoglicemico.
  Devono essere evitate le bevande alcoliche o i medicinali contenenti alcol.

Associazioni che necessitano di precauzioni d'impiego
Può verificarsi un potenziamento dell'effetto ipoglicemizzante e quindi, in alcuni casi, una crisi ipoglicemica, in seguito a concomitante somministrazione di uno dei seguenti farmaci:
altri antidiabetici (insulina, acarbosio, metformina, tiazolidindioni, inibitori della dipeptidilpeptidasi-4, agonisti dei recettori GLP-1) beta-bloccanti, fluconazolo, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), antagonisti dei recettori H2, IMAO, sulfonammidi, claritromicina e antiinfiammatori non steroidei.

Le seguenti sostanze possono favorire un aumento della glicemia

Associazioni non raccomandate

- **Danazolo**: effetto diabetogeno del danazolo
  Se l'uso di questo principio attivo non può essere evitato, avvertire il paziente e sottolineare l'importanza del controllo del glucosio nel sangue e nelle urine. Durante e dopo il trattamento con il danazolo può rendersi necessario un adattamento della posologia dell'antidiabetico.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Associazioni che necessitano di precauzioni durante l'uso

- **Clorpromazina** (neurolettico): a dosi elevate (superiori a 100 mg /die di clorpromazina) aumento della glicemia (ridotta liberazione di insulina).
  Informare il paziente e sottolineare l'importanza del controllo della glicemia. Durante e dopo il trattamento con il neurolettico può rendersi necessario un adattamento della posologia dell'antidiabetico.

- **Glucocorticoidi** (via sistemica e locale: intra-articolare, cutanea e preparazioni rettali) e **tetracosactide**: aumento della glicemia con possibile chetosi (diminuzione della tolleranza ai carboidrati dovuta ai glucocorticoidi).
  Informare il paziente e sottolineare l'importanza del controllo della glicemia, specialmente all'inizio del trattamento. Durante e dopo il trattamento con i glucocorticoidi può rendersi necessario un adattamento della posologia dell'antidiabetico.

- **Ritodrina, salbutamolo, terbutalina**: (e.v.)
  Aumento della glicemia da parte dei beta-2 agonisti.
  Sottolineare l'importanza del controllo glicemico. Se necessario, passare all'insulina.

- **Preparazioni a base di erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*):**
  L'esposizione a gliclazide è diminuita dall'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Sottolineare l'importanza di monitorare i livelli di glicemia.

I seguenti medicinali possono causare disglicemia

Associazioni che necessitano di precauzioni durante l'uso

- **Fluorochinoloni**: in caso di somministrazione concomitante di DIAMICRON 60 mg e un fluorochinolone, avvertire il paziente del rischio di disglicemia, e sottolineare l'importanza di monitorare i livelli di glicemia.

Associazioni che devono essere tenute in considerazione

- **Terapia anticoagulante** (es. Warfarin…):
  Le sulfaniluree possono potenziare l'effetto anticoagulante in corso di terapia associata.
  Può rendersi necessario un adattamento della posologia dell'anticoagulante.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di gliclazide in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte), sebbene vi siano alcuni dati disponibili con altre sulfaniluree.
Negli studi condotti su animali la gliclazide non è risultata teratogena (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di gliclazide durante la gravidanza.
Il controllo del diabete deve essere conseguito prima del concepimento per ridurre il rischio di anomalie congenite legate a un diabete scompensato.
In gravidanza gli ipoglicemizzanti orali non sono indicati; l'insulina è il farmaco di prima scelta nel trattamento del diabete durante la gravidanza. Si raccomanda di effettuare il passaggio dal trattamento ipoglicemizzante orale all'insulina prima di pianificare una gravidanza o nel momento in cui una gravidanza venisse accertata.

Allattamento
Non è noto se la gliclazide o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.
Dato il rischio di ipoglicemia neonatale, il farmaco è controindicato nelle donne che allattano. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Fertilità

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sulla capacità riproduttiva nei ratti di sesso maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

DIAMICRON 60 mg non ha influenza o trascurabile sulla capacità di guidare e usare macchinari. Comunque, i pazienti devono essere sensibilizzati sui sintomi dell'ipoglicemia e devono usare prudenza nella guida di autoveicoli o nell'utilizzo di macchinari, specialmente all'inizio del trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Nel corso dell'utilizzo della gliclazide, sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati.

La reazione avversa più frequente è l'ipoglicemia.
Come con altre sulfaniluree, il trattamento con DIAMICRON può causare la comparsa di ipoglicemia, in caso di irregolarità dell'orario dei pasti e specialmente in caso di mancata assunzione dei pasti.
Eventuali sintomi di ipoglicemia sono: cefalea, acuto senso di fame, nausea, vomito, astenia, disturbi del sonno, agitazione, aggressività, scarsa concentrazione, riduzione del grado di vigilanza e della reattività, depressione, stato confusionale, disturbi visivi e del linguaggio, afasia, tremore, paresi, disturbi sensoriali, vertigini, sensazione di impotenza, perdita dell'autocontrollo, delirio, convulsioni, respirazione superficiale, bradicardia, sonnolenza e perdita della coscienza che possono arrivare fino al coma e alla morte.
Possono inoltre essere osservati segni di contro-regolazione adrenergica: sudorazione, pelle umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris e aritmia cardiaca.
Generalmente i sintomi scompaiono dopo introduzione di carboidrati (zucchero). Al contrario, gli edulcoranti artificiali non hanno alcun effetto. L'esperienza acquisita con le altre sulfaniluree mostra che l'ipoglicemia può recidivare malgrado si usino misure inizialmente efficaci.
In caso di ipoglicemia grave o prolungata, anche se temporaneamente controllata dall'assunzione di zucchero, si richiedono un'immediata terapia medica o anche un'ospedalizzazione.

<u>Altri effetti indesiderati:</u>
Sono stati riportati disturbi gastrointestinali quali, dolore addominale, nausea, vomito, dispepsia, diarrea, stipsi: nel caso in cui si manifestino, possono essere evitati o minimizzati se la gliclazide viene assunta con la prima colazione.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati più raramente:
- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: rash, prurito, orticaria, angioedema, eritema, eruzioni maculopapulose, reazioni bollose (come la sindrome di Stevens–Johnson e la necrolisi epidermica tossica e le malattie bollose autoimmuni), e in casi eccezionali, rash da farmaco con eosinofilia e sintomi a livello sistemico (DRESS).
- Patologie del sistema emolinfopoietico: le alterazioni ematologiche sono rare. Possono includere anemia, leucopenia, trombocitopenia, granulocitopenia, generalmente reversibili con l'interruzione del trattamento.

Patologie epatobiliari: aumento degli enzimi epatici: (AST, ALT, fosfatasi alcalina), epatite (casi isolati). Interrompere il trattamento in caso di comparsa di ittero colestatico. In generale i suddetti sintomi regrediscono con l'interruzione del trattamento.
- Patologie dell'occhio: possono verificarsi specialmente all'inizio del trattamento disturbi visivi transitori, legati a una modificazione dei livelli ematici di glucosio.

<u>Effetti attribuibili alla classe terapeutica:</u>
Come con altre sulfaniluree, sono stati osservati i seguenti eventi avversi: casi di eritrocitopenia, agranulocitosi, anemia emolitica, pancitopenia, vasculiti allergiche, iponatremia, aumento degli enzimi epatici nonché insufficienza epatica (p.es. con colestasi ed ittero) ed epatiti, che sono regrediti dopo sospensione della sulfanilurea o hanno in casi isolati determinato una insufficienza epatica a rischio di vita per il paziente.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio da sulfaniluree può causare ipoglicemia.
Sintomi modesti di ipoglicemia, senza perdita di coscienza, né altri segni neurologici, devono essere corretti con un apporto glucidico, un adattamento della dose e/o una modifica del regime alimentare. Il paziente deve essere tenuto sotto stretto controllo fino a quando il medico non abbia la certezza che il paziente sia fuori pericolo.
Gravi reazioni ipoglicemiche, con coma, convulsioni o altri disturbi neurologici sono possibili e rappresentano un'urgenza medica che richiede l'immediata ospedalizzazione del paziente.
Se viene diagnosticato o si sospetta un coma ipoglicemico, si devono somministrare al paziente 50 ml di soluzione glucosata concentrata (dal 20 al 30%) in perfusione e.v. rapida. Questa deve essere seguita da una perfusione continua di una soluzione glucosata più diluita (10%), a una velocità tale da mantenere la glicemia al di sopra di 1g/l. I pazienti devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza e, in base alle loro condizioni in quel momento, il medico deciderà se sono necessari ulteriori controlli.
A causa del forte legame della gliclazide alle proteine plasmatiche, la dialisi non è utile al paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: sulfonamidi, derivati dell'urea. Codice ATC: A10BB09

Meccanismo d'azione
La gliclazide è una sulfanilurea ipoglicemizzante – agente antidiabetico orale che differisce dai composti correlati per un anello eterociclico contenente un atomo di azoto con legame endociclico.
La gliclazide riduce la glicemia stimolando la secrezione di insulina da parte delle cellule beta delle isole di Langerhans. L'aumento della risposta post-prandiale alla secrezione di insulina e di peptide C persiste dopo 2 anni di trattamento.
Oltre a queste proprietà metaboliche, la gliclazide possiede delle proprietà emovascolari.

Effetti farmacodinamici
Effetti sulla liberazione di insulina
Nel paziente diabetico di tipo 2 la gliclazide ripristina il picco precoce di secrezione di insulina in risposta al glucosio e aumenta la seconda fase di secrezione di insulina. Un aumento significativo della risposta insulinica è osservato in risposta a un pasto o a uno stimolo glucidico.

Proprietà emovascolari:
La gliclazide rallenta il processo di microtrombosi grazie a due meccanismi che possono essere implicati nell'insorgenza delle complicanze del diabete:

- Inibizione parziale della aggregazione e della adesività piastrinica con diminuzione dei marker di attivazione piastrinica (beta tromboglobulina, Trombossano B_2),
- Azione sull'attività fibrinolitica dell'endotelio vascolare con aumento dell'attività tPA.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Le concentrazioni plasmatiche aumentano progressivamente nelle prime 6 ore successive all'assunzione, poi rimangono in fase di plateau tra la sesta e la dodicesima ora dopo la somministrazione.
Le variazioni intraindividuali sono di limitata entità.
L'assorbimento della gliclazide è completo. L'assunzione di cibo non ne modifica la velocità di assorbimento, né la biodisponibilità.

Distribuzione
Il legame con le proteine plasmatiche è del 95% circa. Il volume di distribuzione è di circa 30 litri.
La monosomministrazione giornaliera di DIAMICRON 60 mg permette di mantenere una concentrazione plasmatica efficace di gliclazide nelle 24 ore.

Biotrasformazione
La gliclazide è metabolizzata principalmente a livello epatico ed escreta nelle urine: meno dell'1% si ritrova nelle urine in forma immodificata. Non sono stati rilevati metaboliti attivi nel plasma.

Eliminazione
L'emivita di eliminazione della gliclazide varia tra 12 e 20 ore.

Linearità/non linearità
Nel range terapeutico fino a 120 mg la relazione tra la dose somministrata e l'area sotto la curva delle concentrazioni in funzione del tempo è lineare.

Popolazioni speciali
Anziani
Nei soggetti anziani non sono state osservate modificazioni clinicamente significative dei parametri farmacocinetici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base degli studi convenzionali di tossicità per dosi ripetute e di genotossicità i dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'uomo.
Non sono stati condotti studi di cancerogenicità a lungo termine.
Dagli studi condotti su animali non sono emersi effetti teratogenici; è stato tuttavia osservato un decremento di peso nei feti di madri che ricevevano dosi 25 volte più elevate di quella raccomandata nell'uomo. .Negli studi condotti sugli animali, la fertilità e la capacità riproduttiva non sono state alterate a seguito della somministrazione di gliclazide

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Maltodestrina,
Ipromellosa,
Magnesio stearato,
Silice colloidale anidra.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister trasparente in PVC/Al, in astucci di cartone.

Confezioni
7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 100 (monodose), 112, 120, 180 e 500 compresse.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LES LABORATOIRES SERVIER
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex– Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

023404179 - "60 mg compresse a rilascio modificato " 7 compresse in blister PVC/AL
023404181 - "60 mg compresse a rilascio modificato " 10 compresse in blister PVC/AL
023404193 - "60 mg compresse a rilascio modificato " 14 compresse in blister PVC/AL
023404205 - "60 mg compresse a rilascio modificato " 15 compresse in blister PVC/AL
023404217 - "60 mg compresse a rilascio modificato " 20 compresse in blister PVC/AL
023404229 - "60 mg compresse a rilascio modificato " 28 compresse in blister PVC/AL
023404231 - "60 mg compresse a rilascio modificato " 30 compresse in blister PVC/AL
023404243 - "60 mg compresse a rilascio modificato " 56 compresse in blister PVC/AL
023404256 - "60 mg compresse a rilascio modificato " 60 compresse in blister PVC/AL
023404268 - "60 mg compresse a rilascio modificato " 84 compresse in blister PVC/AL
023404270 - "60 mg compresse a rilascio modificato " 90 compresse in blister PVC/AL
023404282 - "60 mg compresse a rilascio modificato " 100 compresse in blister PVC/AL
023404294 - "60 mg compresse a rilascio modificato " 112 compresse in blister PVC/AL
023404306 - "60 mg compresse a rilascio modificato " 120 compresse in blister PVC/AL
023404318 - "60 mg compresse a rilascio modificato " 180 compresse in blister PVC/AL
023404320 - "60 mg compresse a rilascio modificato" 500 compresse in blister PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

22/08/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/YYYY

Documento reso disponibile da AIFA il 07/04/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco