RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Euglucon 5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa contiene: principio attivo: glibenclamide 5 mg.
Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse divisibili

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Diabete mellito non giovanile, non acidosico, in soggetti stenico-adiposi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ogni trattamento con Euglucon (primo trattamento o passaggio a Euglucon da altri ipoglicemizzanti orali, specie insulina) deve essere prescritto dal medico.
Il dosaggio di Euglucon 5 mg compresse alla prima somministrazione va regolato in base ai dati del controllo metabolico effettuato dal medico.

Dose iniziale e titolazione della dose
Si raccomanda di iniziare il trattamento con la più bassa dose possibile, specie in pazienti con tendenza a sviluppare ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)
In genere si inizia con mezza compressa (2,5 mg di Euglucon) al giorno.

Un aumento della dose giornaliera di mezza compressa va effettuato, ad intervalli settimanali, solo dopo gli appositi accertamenti metabolici.

Dosi giornaliere fino a 2 compresse (10 mg di Euglucon) possono in genere essere date con somministrazione unica al mattino durante la prima colazione.
I quantitativi eccedenti tale dose vengono somministrati la sera durante la cena.

Dosi quotidiane superiori a 3 compresse non danno luogo abitualmente ad un maggior effetto terapeutico.

Range di dosaggio nei pazienti con diabete ben controllato, dosi massime
Dose singola
La dose singola abituale è da 2,5 mg a 10 mg di glibenclamide. Una singola dose di 10 mg di glibenclamide non deve essere superata.

Dose giornaliera

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).

La dose abituale giornaliera è da 5 mg a 10 mg di glibenclamide. Dosi maggiori devono essere divise in almeno due dosi separate.

Aggiustamento del dosaggio secondario
Poiché il miglioramento nel controllo del diabete è di per sé associato con un'aumentata sensibilità all'insulina, la necessità di glibenclamide può venir meno durante la prosecuzione del trattamento. Per evitare l'ipoglicemia, devono essere considerate la riduzione tempestiva della dose o l'interruzione della terapia con glibenclamide.

Deve essere considerata una correzione del dosaggio quando:
- varia il peso del paziente o
- varia lo stile di vita del paziente, o
- emergono altri fattori che causano un aumento della suscettibilità all'ipoglicemia o all'iperglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Passaggio da altri antidiabetici orali a Euglucon
Non c'è un'esatta relazione di dosaggio tra glibenclamide e altri antidiabetici orali. Se Euglucon sostituisce altri antidiabetici orali, si raccomanda che la procedura da seguire sia la stessa per stabilire la dose iniziale, ovvero dosi giornaliere di 2,5 mg glibenclamide che possono arrivare fino ad un massimo di 5 mg glibenclamide. Questo si applica anche nei casi in cui il paziente viene commutato dalla dose massima di un altro antidiabetico orale.

È necessario tenere conto della potenza e durata d'azione del precedente antidiabetico. Può essere necessaria una sospensione del trattamento per evitare qualsiasi somma di effetti che comportano un rischio di ipoglicemia.

Popolazioni speciali
Bambini
La sicurezza e l'efficacia di Euglucon non sono state stabilite in bambini ed adolescenti.

Anziani
Pazienti di età pari o superiore a 65 anni : il dosaggio iniziale e di mantenimento di glibenclamide deve essere accuratamente aggiustato per ridurre il rischio di ipoglicemia. Il trattamento deve essere iniziato con la dose più bassa disponibile ed aumentata gradualmente, se necessario (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).
-

Compromissione renale
In pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata non è richiesto alcun aggiustamento della posologia; tuttavia l'insufficienza renale è considerata un fattore che può condurre all'ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4). Euglucon è controindicato in pazienti con insufficienza renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Compromissione epatica
Vedere paragrafi 4.3 e 5.2.

Durata del trattamento
Il trattamento con Euglucon è normalmente una terapia a lungo termine.

Modo di somministrazione
Forma e grandezza delle compresse sono calcolate in modo da permettere una facile deglutizione con un po' di liquido, senza masticare.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.
Diabete insulinodipendente, diabete chetoacidosico, coma e precoma diabetico, diabete latente, diabete sospetto, stati prediabetici, funzionalità renale o epatica gravemente compromessa, insufficienza surrenale, gravidanza, allattamento, trattamento concomitante con bosentan (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

All'inizio del trattamento, il paziente deve essere informato circa gli effetti ed i rischi di Euglucon e circa la sua interazione con misure dietetiche e attività fisica; deve anche essere sottolineata l'importanza di una cooperazione adeguata.

Ipoglicemia
Come per qualsiasi trattamento con un medicinale ipoglicemizzante, anche con Euglucon si può verificare ipoglicemia.

I segni clinici di un'iperglicemia comprendono: aumento della frequenza urinaria, sete intensa, secchezza della bocca e secchezza cutanea. I sintomi dell'ipoglicemia che riflettono contro-regolazione adrenergica del corpo (vedere paragrafo 4.8) possono essere più lievi o assenti nel caso in cui l'ipoglicemia si sviluppi gradualmente, in cui vi è neuropatia autonomica o quando il paziente è in trattamento concomitante con beta-bloccanti, clonidina, reserpina , guanetidina o altri farmaci simpaticolitici (vedere paragrafo 4.5).

Fattori che favoriscono un'ipoglicemia sono:
- riluttanza oppure (più frequentemente nei pazienti anziani) incapacità del paziente a collaborare;
- denutrizione, assunzione dei pasti ad intervalli irregolari o pasti saltati;
- alterazione della dieta o insolito sforzo fisico;
- consumo di alcol, specialmente in combinazione con pasti saltati;
- compromessa funzionalità renale;
- grave disfunzione epatica;
- sovradosaggio (di Euglucon);
- malattie endocrine non compensate che influiscono sul metabolismo dei carboidrati o sulla contro-regolazione dell'ipoglicemia (come ad es. in alcuni disturbi della funzione tiroidea ed insufficienza ipofisaria o corticosurrenalica);
- squilibrio tra attività fisica ed assunzione di carboidrati
- somministrazione concomitante di alcuni altri medicinali (vedere paragrafo 4.5 'Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazioni'
-terapia con Euglucon in assenza di indicazione

L'ipoglicemia può quasi sempre essere controllata dall'assunzione di carboidrati. L'ipoglicemia può ripetersi nonostante il successo delle contromisure iniziali. Perciò i pazienti devono rimanere sotto osservazione
Ipoglicemia severa o un episodio prolungato che può essere controllato solo temporaneamente dalle normali quantità di zucchero richieste, necessitano di ulteriore trattamento immediato e di un follow-up medico. In alcune circostanze, può essere consigliabile l'assistenza ospedaliera.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).

Se necessario il dosaggio di Euglucon o l'intera terapia devono essere modificati. Ciò è vero anche nei casi di patologie che si verificano durante la terapia o di cambiamenti nello stile di vita del paziente.

Anziani
Pazienti anziani: l'età pari o superiore a 65 anni è stata identificata come un fattore di rischio di ipoglicemia in pazienti trattati con sulfoniluree. L'ipoglicemia può essere difficile da riconoscere negli anziani. Dosi iniziali o di mantenimento di glibenclamide devono essere accuratamente regolate per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.2).

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

Quando agenti ipoglicemizzanti a lunga emivita (per esempio, carbutamide, clorpropamide) devono essere sostituiti da Euglucon,è necessaria allora un'adeguata fase di wash-out per evitare la sommatoria degli effetti, con il rischio di ipoglicemia. Ciò non è richiesto se si sostituisce Euglucon ad ipoglicemizzanti orali con emivita breve.

Controllo della glicemia
In concomitanza di traumi, interventi chirurgici, malattie infettive e febbrili, può rendersi necessario passare temporaneamente alla terapia insulinica per mantenere un adeguato controllo metabolico.

Alcool
In qualche caso può determinarsi un aumento degli effetti dell'alcool o intolleranza al medesimo.

Ipersensibilità
Le persone allergiche ai derivati della sulfonamide possono sviluppare una reazione allergica anche a glibenclamide.

Deficit di di glucosio-6-fosfato deidrogenasiIl trattamento con sulfaniluree di pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) può portare ad anemia emolitica. La glibenclamide deve essere pertanto utilizzata con cautela e deve essere considerata un'alternativa terapeutica.

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

Esami di laboratorio
Durante il trattamento con glibenclamide, i livelli di glucosio nel sangue e nelle urine devono essere misurati regolarmente. Inoltre, si raccomanda di eseguire determinazioni regolari della percentuale di emoglobina glicata e / o fruttosamina.
Il controllo dei livelli di glucosio nel sangue e nelle urine serve anche per rilevare il fallimento della terapia - primaria o secondaria.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Farmaci che stimolano o inibiscono l'attività degli isoenzimi 2C9, 2C19 e 3A4 del citocromo CYP450, dati in associazione con la glibenclamide, possono ridurne o aumentarne l'efficacia (vedere paragrafo 4.4).

Potenziamento dell'effetto ipoglicemizzante
L'azione ipoglicemizzante delle sulfaniluree può essere aumentata da: insulina ed altri antidiabetici orali, farmaci cardiovascolari (come ACE inibitori, disopiramide, agenti simpaticolitici come beta-bloccanti e guanetidina, fibrati), derivati cumarinici, steroidi anabolizzanti ed ormoni sessuali maschili, ciclofosfamide, ifosfamide e il suo precursore, trofosfamide, feniramidolo, , composti modulatori della serotonina (come fenfluramina, fluoxetina, inibitori delle MAO, azapropazone), fenilbutazone e il suo metabolita ossifenbutazone, sulfinpirazone, probenecid e salicilati, acido para-aminosalicilico, pentossifillina (per via parenterale ad alte dosi), tritoqualina.

La terapia anti-infettiva può contribuire ad un rischio di ipoglicemia nei pazienti in trattamento con glibenclamide. La co-somministrazione di forti inibitori del CYP2C9 ed eventualmente inibitori della glicoproteina P, può portare ad una severa ipoglicemia; questi includono claritromicina, sulfamidici, come sulfametossazolo e sulfinpirazone, e i derivati azolici anti-infettivi (come fluconazolo, miconazolo, metronidazolo, voriconazolo). Tuttavia, sono state osservate interazioni anche con altri anti-infettivi (come il cloramfenicolo, le tetracicline), alcuni di loro attraverso altri meccanismi ancora sconosciuti (chinoloni, quali gatifloxacina, levofloxacina).

Riduzione dell'effetto ipoglicemizzante
Si può verificare una riduzione dell'effetto ipoglicemizzante, con conseguente aumento dei livelli della glicemia, durante l'assunzione concomitante di altri farmaci come, barbiturici, epinefrina (adrenalina) e altri agenti simpaticomimetici, corticosteroidi, contraccettivi orali, , glucagone, ormoni tiroidei, diazossido, diuretici, in particolari i tiazidici, acetazolamide, lassativi (dopo uso prolungato), acido nicotinico (ad alte dosi), fenotiazinici, fenitoina, rifampicina, danazolo.

Il trattamento combinato con topiramato riduce l'esposizione sistemica a glibenclamide (riduzione dell'AUC del 25%) e dei suoi due metaboliti attivi, che può richiedere un aggiustamento della dose di glibenclamide.
Colesevelam, un polimero sequestrante gli acidi biliari, può influenzare l'assorbimento di glibenclamide causando un inadeguato controllo glicemico. Per evitare questo, colesevelam dovrebbe preferibilmente essere somministrato almeno 4 ore dopo la somministrazione di glibenclamide.
Gli H2-antagonisti, clonidina e reserpina possono portare ad un potenziamento o ad una riduzione dell'effetto ipoglicemizzante.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).

Uno studio condotto su 12 volontari sani ha mostrato che la somministrazione concomitante della claritromicina aumenta le concentrazioni plasmatiche della glibenclamide. Dopo la co-somministrazione di questi due farmaci è stata segnalata ipoglicemia severa.

Il consumo occasionale o cronico di alcool può potenziare o ridurre l'effetto ipoglicemizzante di glibenclamide in maniera non prevedibile.
In pazienti in trattamento con sulfaniluree bisogna tener presente la possibilità di reazioni disulfiram-simili dopo ingestione di bevande alcooliche.

Effetti di glibenclamide su altri farmaci
Glibenclamide può potenziare o ridurre l'effetto dei derivati cumarinici.

Glibenclamide è controindicato nei pazienti che assumono bosentan perché questo antagonista del recettore dell'endotelina potenzia il rischio di colestasi epatica, e aumenta l'incidenza di elevati enzimi epatici. Entrambi i farmaci inibiscono la pompa di esportazione dei sali biliari (BSEP) che porta ad un accumulo intracellulare di sali biliari (vedere paragrafo 4.3).
In uno studio condotto su dodici volontari sani, bosentan ha ridotto l'esposizione sistemica (AUC) a glibenclamide del 40% circa e la glibenclamide ha ridotto l'AUC del bosentan e dei suoi metaboliti del 20 – 30%. Può verificarsi un indebolimento dell'effetto ipoglicemizzante della glibenclamide e quindi un aumentato livello della glicemia.

In sei pazienti con trapianto renale, la somministrazione di glibenclamide ha determinato un aumento del 57% dei livelli plasmatici di ciclosporina allo stato stazionario.

Alcuni dati sperimentali in vitro ed in vivo sugli animali, indicano un potenziale indebolimento dell'attività di nicorandil se usato in concomitanza con glibenclamide. Questo è possibile a causa della mancanza di selettività della glibenclamide sui canali del K+ ATP-dipendenti, a livello delle cellule beta pancreatiche. La rilevanza clinica di questa interazione non è conosciuta.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza
Glibenclamide non deve essere somministrata in gravidanza (vedere paragrafo 4.3)
La paziente deve passare ad una terapia insulinica durante la gravidanza.
Le pazienti che intendano iniziare una gravidanza devono informarne il medico. Si raccomanda che tali pazienti si sottopongano ad una terapia insulinica.
Sono state riscontrate malformazioni nei bambini di donne trattate con glibenclamide durante la gravidanza. Non si può escludere una relazione causale con la glibenclamide. In tale contesto è necessario sottolineare che è noto che l'incidenza di malformazioni risulti aumentata nei casi di diabete non controllato - indipendentemente dal tipo di terapia utilizzata.

Gli effetti dell'assunzione di glibenclamide durante il travaglio e il parto non sono stati stabiliti.

Allattamento
Non è stato stabilito se glibenclamide passi nel latte materno. Euglucon non deve essere usato durate l'allattamento al seno. Se necessario, la paziente deve essere commutata alla terapia con insulina o interrompere l'allattamento.

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

La vigilanza e i riflessi possono essere compromessi da episodi di ipoglicemia o iperglicemia, particolarmente all'inizio del trattamento, dopo aver modificato il regime terapeutico o quando il

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).

farmaco non viene assunto regolarmente. Ciò può influire sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Ipoglicemia
Come conseguenza dell'effetto ipoglicemizzante di Euglucon si può verificare ipoglicemia, a volte prolungata, che mette il paziente anche in pericolo di vita. Ciò si verifica quando vi è uno squilibrio tra il dosaggio di Euglucon e l'assunzione di carboidrati nella dieta, l'esercizio fisico ed altri fattori che influiscono sul metabolismo (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti anziani sono particolarmente sensibili all'azione di riduzione della glicemia con l'assunzione di farmaci ipoglicemizzanti.

I possibili sintomi di ipoglicemia comprendono: cefalea, fame incontenibile, nausea, vomito, affaticamento, sonnolenza, sonno disturbato, agitazione, aggressività, compromissione della concentrazione, della vigilanza e dei riflessi, depressione, confusione, disturbi del linguaggio, afasia, disturbi visivi, tremori, paresi, disturbi sensoriali, vertigini, debolezza, perdita dell'autocontrollo, delirio, convulsioni cerebrali, perdita di coscienza fino al coma, respiro superficiale e bradicardia.
Inoltre possono essere presenti segni di una controregolazione adrenergica quali sudorazione, cute umida, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris ed aritmie cardiache.
Il quadro clinico di un grave attacco di ipoglicemia può somigliare a quello di uno stroke.

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

Patologie gastrointestinali
Nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, diarrea, sensazione di oppressione e di riempimento epigastrico (molto raro). Essi sono in relazione con la posologia ed in genere scompaiono con la riduzione delle dosi, compatibilmente con il controllo metabolico,
Esami diagnostici
Aumento degli enzimi epatici.

Patologie epatobiliari
Compromissione della funzionalità epatica (ad es. con colestasi ed ittero), epatite ed insufficienza epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Rash, prurito, orticaria, angioedema, eritema, eruzioni maculopapulose, reazioni bollose, eritema multiforme e dermatite esfoliativa.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Occasionalmente si possono verificare reazioni allergiche o pseudoallergiche, ad es. sotto forma di prurito o eruzione cutanea. In casi isolati le reazioni lievi sotto forma di orticaria si possono trasformare in reazioni gravi, fino a mettere in pericolo la vita del paziente, con dispnea e calo pressorio che a volte progredisce in shock. Perciò in caso di orticaria il medico deve esserne informato immediatamente.
Una reazione di ipersensibilità può essere dovuta alla glibenclamide, ma può essere provocata anche da uno degli eccipienti. Un'allergia ai derivati sulfamidici può anche essere responsabile di una reazione allergica alla glibenclamide.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).

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

Patologie del sistema emolinfopietico
Si possono verificare variazioni del quadro ematico potenzialmente pericolose per la vita. Queste possono comprendere, raramente, trombocitopenia da lieve a severa (che si può presentare ad esempio come porpora) e, in casi isolati, anemia emolitica (deficienza della glucosio-6-fosfato-deidrogenasi (G6PD)), anemia aplastica, eritrocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosi e (ad esempio a causa di mielosoppressione), pancitopenia.

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

4.9 Sovradosaggio
Il sovradosaggio acuto così come il trattamento a lungo termine con una dose troppo alta di glibenclamide può portare a ipoglicemia severa, prolungata e che mette in pericolo di vita.

Sintomi
Ipoglicemia con sudorazione intensa, pallore, tachicardia (con pericolo di coma).
Trattamento
Somministrazione di zucchero per os se il paziente è cosciente, per via e.v. se in coma. Le infusioni di soluzioni glucosate non devono essere interrotte che 36 ore dopo il ritorno alla norma, per il pericolo di ricaduta. É essenziale un attento monitoraggio fino a quando il medico ritenga che il paziente è fuori pericolo. É da tener presente che l'ipoglicemia ed i suoi sintomi si possono ripresentare anche dopo un iniziale recupero.
Non usare glucagone, onde evitare una nuova ipoglicemia per ipersecrezione secondaria di insulina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ipoglicemizzante orale, sulfonamidi, derivati dell'urea (sulfoniluree) codice ATC: A10BB01.

Glibenclamide è nota avere effetti extrapancreatici: riduce la produzione epatica di glucosio e migliora il legame e la sensibilità all'insulina nei tessuti periferici.
Durante la terapia a lungo termine, l'effetto ipoglicemizzante di glibenclamide persiste, mentre i livelli di insulina ritornano a valori normali.

Meccanismo d'azione
Glibenclamide riduce la concentrazione di glucosio nel sangue stimolando il rilascio di insulina da parte delle cellule beta del pancreas. Questo effetto interagisce con il glucosio (producendo un miglioramento della risposta delle cellule beta allo stimolo fisiologico del glucosio).
Come per le altre sulfaniluree, l'effetto della glibenclamide inizia con la chiusura dei canali del K^+ ATP-dipendenti nelle cellule beta pancreatiche. La stabilizzazione dell'efflusso di potassio causa la depolarizzazione della membrana delle cellule beta e l'attivazione dei canali L-type del calcio. Vi è un afflusso di calcio nelle cellule pancreatiche che stimola la secrezione di insulina.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
L'assorbimento di glibenclamide si verifica in tutto il tratto intestinale. Il farmaco viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. Dopo somministrazione orale di 5 mg il picco serico massimo viene raggiunto mediamente fra la 2° e la 4° ora.
Biodisponibilità
La biodisponibilità assoluta di glibenclamide non micronizzata in compresse è 89% ± 23% (media ± SD), e non è alterata quando il farmaco viene assunto con un pasto standard.
Distribuzione
Nel plasma glibenclamide è altamente legata all'albumina (oltre il 99%) e, quindi, ha un volume di distribuzione apparente limitato (0,155 ± 0,044 L / kg). Si distribuisce principalmente in organi intensamente irrorati di sangue, come il fegato e i reni, con scarsa distribuzione nel grasso.
Biotrasformazione
La glibenclamide viene prevalentemente metabolizzata a livello epatico dal citocromo P450. Sono coinvolte le isoforme 2C9 ed in misura minore l'isoforma 3A4 nella formazione di due metaboliti attivi identificati anche in vivo. Sono state identificate anche ulteriori isoforme in vitro ma sono implicate in vivo, ciascuna in misura sconosciuta. I metaboliti, 4-trans-idrossi-glibenclamide e 3-cis-idrossi-glibenclamide contribuiscono all'attività ipoglicemizzante, del 75% e 50% rispettivamente rispetto all'isoforma madre. La glibenclamide è inoltre substrato ed inibitore di diversi trasportatori (trasportatori anionici organici del polipeptide OATP2B1 epato-specifici, pompa degli acidi biliari BSEP, glicoproteina P. Si deve quindi monitorare la glicemia qualora la glibenclamide sia somministrata in associazione ad altri farmaci che sono noti per inibire o indurre l'isoforma CYP2C9, 3A4, o i succitati trasportatori (vedere paragrafo 4.5).
All'interno della sottofamiglia CYP2C, CYP2C9 è il membro più importante ed è soggetto a polimorfismo genetico significativo con differenze interetniche sostanziali. Fino al 40% delle popolazioni caucasiche è portatore di alleli che codificano forme funzionali parzialmente difettose dell'enzima (CYP2C9 * 2, CYP2C9 * 3) e possono decodificare concentrazioni plasmatiche marcatamente elevate di glibenclamide rispetto agli individui omozigoti per l'allele CYP2C9 * 1 (wild-type).
Poiché la genotipizzazione CYP2C9 non è prontamente disponibile, in clinica è prudente iniziare la terapia con glibenclamide in un paziente naive alla minima posologia possibile e poi aumentare fino a ottenere l'effetto desiderato (vedere paragrafo 4.2).
Eliminazione
L'emivita di eliminazione di glibenclamide in soggetti sani dopo somministrazione endovenosa è di 1,47 ± 0,42 h. Nei pazienti con diabete mellito non insulino dipendente in terapia a lungo termine con glibenclamide quest'emivita può risultareulteriormente aumentata (13,7 ± 10,5 h). Si verifica accumulo di glibenclamide dopo dosi multiple dovute al mutamento della clearance orale. Glibenclamide è completamente metabolizzata prima della sua eliminazione dal corpo; la forma invariata non viene escreta nelle urine né dopo somministrazione endovenosa nè orale. L'escrezione dei metaboliti avviene attraverso le urine e nella bile.
Bambini
La farmacocinetica di Euglucon non è stata stabilita in bambini ed adolescenti.
Anziani
È stata rilevata una clearance aumentata negli anziani (di età uguale o superiore ai 60 anni) quando confrontata con soggetti giovani con diabete ben controllato ed un volume di distribuzione aumentato nei volontari anziani in salute; entrambe le osservazioni sono consistenti con la diminuzione rilevata nelle proteine leganti il farmaco negli anziani. Tuttavia, queste modifiche legate all'età possono essere mascherate in pazienti dalla variabilità sovrapposta a seguito di trattamento farmacologico concomitante, complicanze diabetiche, comorbidità (vedere paragrafo 4.2)
Pazienti nefropatici
La compromissione della funzione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml / min) non ha effetti apprezzabili sulla farmacocinetica e le caratteristiche di eliminazione di

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).

glibenclamide né su quelle di nessuno dei suoi due metaboliti attivi. Tuttavia, nei pazienti con valori di clearance della creatinina inferiore vi è una correlazione tra declino della funzione renale e diminuzione dell'escrezione urinaria dei metaboliti eventualmente accompagnata da un aumento dell'escrezione biliare cumulativa (vedere paragrafo 4.3)
Pazienti epatopatici
Non sono disponibili studi sull'effetto dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di glibenclamide (vedere paragrafo 4.3).
Gravidanza
Glibenclamide è presente nel sangue del cordone ombelicale e quindi il feto è esposto a glibenclamide quando è assunta durante la gestazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta (DL_{50})
topo os > 15 g/kg; ratto os > 15 g/kg; cavia os > 15 g/kg; coniglio os > 10 g/kg; cane os > 10 g/kg; ratto ip 7,1 g/kg.

Tossicità per somministrazione prolungata
ratto SD os, 12 mesi e cane os, 18 mesi: ben tollerato fino alla dose massima di 15 mg/kg.

Teratogenesi
Assente (ratto SD, coniglio NZW).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido di mais, amido di mais pregelatinizzato, **lattosio monoidrato,** magnesio stearato, silice colloidale anidra, talco.

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse vengono confezionate in blister. Il blister viene introdotto unitamente al foglietto illustrativo in astuccio di cartone litografato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
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).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche S.p.A. - Piazza Durante 11 - 20131 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"5 mg compresse" 30 Compresse AIC n° 021575016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo: giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

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).