

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gliclazide Krka 30 mg compresse a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio modificato contiene 30 mg di gliclazide.

Eccipiente(i) con effetto noto:

Ciascuna compressa a rilascio modificato contiene 73,5 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio modificato

Le compresse a rilascio modificato sono di colore bianco, di forma ovale, biconvesse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Diabete non insulino-dipendente (tipo 2) nell'adulto, quando le misure dietetiche, l'esercizio fisico e la perdita di peso da soli, non sono sufficienti per controllare il glucosio ematico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose quotidiana può variare fra 1 e 4 compresse al giorno, p.e. da 30 a 120 mg assunti per via orale, una volta al giorno con la prima colazione.

Se si dimentica una dose, non si deve aumentare la dose del giorno successivo.

Come con tutti gli ipoglicemizzanti, il dosaggio deve essere regolato in base alla risposta metabolica dello specifico paziente (glucosio nel sangue, HbA_{1c}).

Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata è di 30 mg al giorno.

Se il glucosio ematico è controllato efficacemente, questo dosaggio può essere usato per il trattamento di mantenimento.

Se il glucosio ematico non è adeguatamente controllato, il dosaggio può essere aumentato a 60, 90 o 120 mg al giorno con passi successivi. Ogni aumento di dosaggio deve essere effettuato con un intervallo di almeno un mese, tranne in quei pazienti in cui dopo due settimane di trattamento, il glucosio ematico non si è ridotto. In tali casi, la dose può essere aumentata alla fine della seconda settimana di trattamento.

La massima dose quotidiana raccomandata è di 120 mg.

Passaggio da gliclazide compresse da 80 mg (formulazione a rilascio immediato) a Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato da 30 mg

Una compressa di gliclazide da 80 mg equivale ad una compressa di Gliclazide Krka a rilascio modificato da 30 mg. Di conseguenza la sostituzione può essere effettuata purché venga effettuato un controllo accurato del

livello di glucosio nel sangue.

Passaggio da un altro antidiabetico orale a Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato

Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato può essere usato in sostituzione di altri antidiabetici orali. Passando a Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato devono essere presi in considerazione il dosaggio e l'emivita dell'antidiabetico precedente.

Generalmente non è necessaria nessuna fase di transizione. Come descritto precedentemente, si deve somministrare una dose iniziale di 30 mg, che verrà successivamente adattata per soddisfare la risposta glicemica del paziente.

Nel caso in cui si sostituisca una sulfonilurea ipoglicemizzante a emivita prolungata, per evitare un effetto additivo dei due prodotti che può causare ipoglicemia, può essere necessario un periodo di alcuni giorni senza trattamento. Anche quando si passa al trattamento con Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato, si deve seguire la procedura già descritta per l'inizio del trattamento, p.e. una dose iniziale di 30 mg al giorno, seguita da un aumento graduale nella dose, in funzione della risposta metabolica.

Trattamento in combinazione con altri antidiabetici

Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato può essere somministrato in associazione alle biguanidi, agli inibitori dell'alfa glucosidasi o all'insulina.

Nei pazienti non adeguatamente controllati con Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato, si può iniziare una terapia concomitante con insulina, sotto stretto controllo medico.

Anziani

Compresse a rilascio modificato deve essere prescritto usando lo stesso regime posologico raccomandato per i pazienti al di sotto di 65 anni.

Danno renale

In questo tipo di pazienti, può essere usato lo stesso regime di dosaggio di quelli con una funzionalità renale normale tenendo il paziente sotto stretto controllo. Queste evidenze sono state confermate da studi clinici.

Pazienti a rischio di ipoglicemia

Nei seguenti casi esiste un alto rischio di ipoglicemia:

- 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 patologia carotidea, patologia vascolare diffusa).

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Gliclazide Krka nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Gliclazide Krka deve essere assunto in una unica somministrazione al momento della colazione.

Si raccomanda di ingerire la(e) compressa(e) intera(e).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla gliclazide o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1, alle altre sulfoniluree o sulfonamidi.
- Diabete di tipo 1,
- Pre-coma e coma diabetici, cheto-acidosi diabetica,

- Grave insufficienza renale o epatica (in questi casi è raccomandato l'uso dell'insulina),
- Trattamento con miconazolo (vedere il paragrafo 4.5),
- Allattamento (vedere il paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipoglicemia

Questo trattamento deve essere prescritto solo se il paziente effettua un'assunzione di cibo regolare (prima colazione compresa). È importante avere una regolare assunzione di carboidrati per evitare il rischio di ipoglicemia se un pasto è assunto in ritardo, se viene consumata una quantità insufficiente di cibo o se il cibo ha un basso apporto di carboidrati. L'ipoglicemia è più probabile in condizioni di diete a basso contenuto calorico, in seguito ad esercizio fisico prolungato o gravoso, con l'assunzione di alcool o se viene assunta una combinazione di più agenti ipoglicemizzanti.

In seguito alla somministrazione di sulfoniluree, si può verificare ipoglicemia (vedere il paragrafo 4.8). In alcuni casi può essere grave e prolungata. Può essere necessaria l'ospedalizzazione e la somministrazione di glucosio potrebbe dover essere continuata per alcuni giorni.

Per ridurre il rischio di crisi ipoglicemiche, è necessaria un'accurata selezione dei pazienti, della dose usata, ed un'appropriate istruzione dei pazienti.

Fattori che aumentano il rischio di ipoglicemia:

- rifiuto del paziente o (specialmente negli soggetti anziani) incapacità di collaborare,
- malnutrizione, irregolarità nell'orario dei pasti, mancata assunzione di pasti, periodi di digiuno o cambiamenti del regime alimentare,
- squilibrio tra esercizio fisico e assunzione di carboidrati,
- insufficienza renale,
- grave insufficienza epatica,
- sovradosaggio di Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato,
- alcune disfunzioni endocrine: patologie tiroidee, ipopituitarismo e insufficienza surrenalica,
- somministrazione concomitante di alcuni altri farmaci (vedere il paragrafo 4.5).

Insufficienza renale ed epatica:

Nei pazienti con insufficienza epatica o grave danno renale, la farmacocinetica e/o la farmacodinamica della gliclazide possono essere modificate. Poiché in questi pazienti un episodio ipoglicemico può essere prolungato, devono essere adeguatamente controllati.

Informazioni ai pazienti

Il paziente ed i membri della famiglia devono essere informati sui rischi di ipoglicemia, con i relativi sintomi (vedere paragrafo 4.8), il trattamento e le circostanze che ne predispongono lo sviluppo.

Il paziente deve essere informato sull'importanza di seguire un appropriato regime dietetico, di praticare un esercizio fisico regolare e di controllare regolarmente i livelli di glucosio ematici.

Controllo insufficiente del glucosio ematico

Nei pazienti in trattamento antidiabetico il controllo del glucosio ematico, può essere influenzato da una delle seguenti situazioni: febbre, trauma, infezione o intervento chirurgico. In alcuni casi, può essere necessaria la somministrazione di insulina.

In molti pazienti l'efficacia ipoglicemizzante dei farmaci antidiabetici orali, compresa la gliclazide, diminuisce nel tempo: ciò può essere dovuto alla progressione della gravità del diabete, o ad una risposta ridotta al trattamento. Questo fenomeno è conosciuto come fallimento secondario per distinguerlo da quello primario che si verifica quando un principio attivo non ha efficacia come prima linea di trattamento. Prima di classificare il trattamento di un paziente come fallimento secondario, si deve considerare un'appropriate regolazione del dosaggio e il rispetto del regime alimentare.

Test di laboratorio

Nel valutare il controllo del glucosio ematico, si raccomanda di determinare il tasso di emoglobina glicata (o della glicemia a digiuno nel sangue venoso). Può anche essere utile l'automonitoraggio del glucosio.

Il trattamento di pazienti con carenza di G6PD con sulfoniluree può portare ad anemia emolitica. Poiché gliclazide appartiene alla classe delle sulfoniluree, deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con carenza di G6PD e si deve prendere in considerazione un trattamento alternativo che non sia a base di sulfoniluree.

Pazienti porfirici

Casi di porfiria acuta sono stati descritti con altre sulfoniluree, in pazienti affetti da porfiria.

Lattosio

Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

E' probabile che i seguenti farmaci aumentino il rischio di ipoglicemia:

Combinazione controindicata

- **Miconazolo** (sistemico, gel orale): aumenta l'azione ipoglicemizzante con il possibile insorgere di sintomi ipoglicemici, fino al coma.

Combinazioni sconsigliate

- **Fenilbutazone** (via sistemica): aumenta l'effetto ipoglicemizzante delle sulfoniluree (spiazzamento del legame con le proteine plasmatiche e/o diminuzione della loro eliminazione). È preferibile usare un diverso antinfiammatorio altrimenti avvertire il paziente e sottolineare l'importanza dell' automonitoraggio. Se necessario durante e dopo il trattamento con l' antinfiammatorio, regolare il dosaggio.
- **Alcool**: aumenta la reazione ipoglicemica (inibendo le reazioni compensative) che può portare all'insorgenza del coma ipoglicemico. Evitare l'assunzione di bevande alcoliche e di farmaci contenenti alcool.

Combinazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Un potenziamento dell'effetto ipoglicemizzante e quindi, in alcuni casi, una crisi ipoglicemica può insorgere in seguito a concomitante somministrazione di uno dei seguenti farmaci, per esempio: altri farmaci antidiabetici (insulina, acarbiosio, metformina, tiazolidinedioni, inibitore della dipeptil peptidasi-4, agonisti del recettore di GLP-1), betabloccanti, fluconazolo, inibitori degli enzimi di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), antagonisti del recettore H₂ -, IMAO, sulfonamidi, claritromicina ed antinfiammatori non steroidei.

I seguenti prodotti possono causare un aumento dei livelli di glucosio nel sangue:

Combinazione sconsigliate

- **Danazol**: effetto diabetogeno del danazol. Se non può essere evitato l'uso di questa sostanza attiva, avvertire il paziente e sottolineare l'importanza del monitoraggio del glucosio nell' urina e nel sangue. Durante e dopo il trattamento con il danazol può essere necessario regolare la dose del farmaco antidiabetico.

Combinazioni che richiedono precauzioni per l'uso

- **Clorpromazina** (neurolettico): dosi elevate di clorpromazina (> 100 mg al giorno) aumentano il livello del glucosio ematico (ridotto rilascio dell'insulina). Informare il paziente e sottolineare l'importanza di controllare il glucosio nel sangue. Durante e dopo il trattamento con il farmaco neurolettico, può essere necessario regolare la dose dell'antidiabetico.
- **Glucocorticoidi** (somministrazione sistemica e locale: preparazioni intra-articolari, cutanee e rettali) e tetracosactide: aumento dei livelli ematici di glucosio con possibile chetosi (diminuzione della tolleranza ai carboidrati dovuta ai glucocorticoidi). Avvertire il paziente e sottolineare l'importanza del controllo del glucosio ematico, specialmente all'inizio del trattamento. Durante e dopo il trattamento con i glucocorticoidi, può essere necessario regolare la dose dell' antidiabetico.

- **Ritodrina, salbutamolo, terbutalina:** per via endovenosa.
Aumento dei livelli ematici di glucosio dovuti all'effetto dei beta-2 agonisti.
Sottolineare l'importanza del controllo glicemico. Se necessario, passare all'insulina.

Combinazione che richiede una valutazione:

- **Terapia anticoagulante** (p. e. warfarin):
Durante il trattamento concomitante le sulfoniluree possono potenziare l'effetto anticoagulante.
Può essere necessario regolare il dosaggio dell'anticoagulante.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso della gliclazide nella donna durante la gravidanza e ci sono pochi dati anche con altre sulfoniluree.

La gliclazide non è risultata teratogena negli studi condotti su animali.

Il controllo del diabete deve essere conseguito prima del concepimento per ridurre il rischio di anomalie congenite dovute a diabete non controllato.

Gli ipoglicemizzanti orali non sono indicati; l'insulina è il farmaco di prima scelta per il trattamento del diabete durante la gravidanza. Prima di pianificare una gravidanza, o appena si manifesta, si raccomanda di passare dalla terapia con ipoglicemizzanti orali all'insulina.

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 madri in allattamento.

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

I pazienti devono essere sensibilizzati sui sintomi della crisi ipoglicemica e soprattutto all'inizio del trattamento, devono prestare attenzione in caso di guida di veicoli o uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

L'esperienza con la gliclazide e altre sulfoniluree ha evidenziato gli effetti indesiderati riportati di seguito.

Le frequenze di incidenza sono definite nel seguente modo:

- Molto comuni ($\geq 1/10$),
- Comuni ($\geq 1/100$ e $< 1/10$),
- Non comuni ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$),
- Rari ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$),
- Molto rari ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Ipoglicemia

Come per le altre sulfoniluree, il trattamento con Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato può causare la comparsa di ipoglicemia in caso di irregolarità dell'orario dei pasti e specialmente, in caso di mancata assunzione dei pasti. Possibili sintomi di ipoglicemia sono: cefalea, acuto senso di fame, nausea, vomito, apatia, disturbi del sonno, agitazione, aggressività, scarsa concentrazione, riduzione del grado di vigilanza e della reattività, depressione, stato confusionale, disturbi della parola e della vista, afasia, tremori, parestesie, disturbi sensoriali, vertigini, sensazione d'impotenza, perdita di autocontrollo, delirio, convulsioni, respirazione superficiale, bradicardia, sonnolenza e perdita di coscienza, con possibile coma e conseguente morte.

Inoltre, possono essere presenti sintomi della contro-regolazione adrenergica: sudorazione, iperidrosi cutanea, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris ed aritmia cardiaca.

Di solito, i sintomi scompaiono dopo l'assunzione di carboidrati (zucchero). I dolcificanti artificiali non hanno effetto. L'esperienza con altre sulfoniluree indica che, malgrado misure inizialmente efficaci, un'ipoglicemia può ripresentarsi.

Se la crisi ipoglicemica è grave o prolungata, è necessario un immediato trattamento medico o l'ospedalizzazione, anche se la crisi è momentaneamente controllata dall'assunzione di zucchero.

Altri effetti indesiderati

Disturbi gastrointestinali, compresi dolori addominali, nausea, vomito, dispepsia, diarrea e costipazione non sono comuni: nel caso si dovessero manifestare, possono essere evitati o minimizzati assumendo la gliclazide con la prima colazione.

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati più raramente:

- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: rash, prurito, orticaria, angioedema, eritema, eruzioni maculopapulose, reazioni bollose (quali sindrome di Stevens-Johnsons, necrolisi epidermica tossica e malattie bollose autoimmuni), ed eccezionalmente reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS).
- Patologie del sistema emolinfopoietico: Le alterazioni ematologiche sono rare. Possono includere anemia, leucopenia, trombocitopenia, granulocitopenia. Queste generalmente sono reversibili con la sospensione della gliclazide.
- Patologie epatobiliari: innalzamento degli enzimi epatici (AST, ALT, fosfatasi alcalina), epatiti (casi isolati). Interrompere il trattamento in caso di comparsa di ittero colestatico.
- Patologie dell'occhio: Specialmente all'inizio del trattamento, si possono verificare disturbi della vista transitori, dovuti alla variazione dei livelli ematici di glucosio.

Effetti di attribuzione alla classe

Come per le altre sulfoniluree, sono stati osservati i seguenti eventi avversi:

casi di eritrocitopenia, di agranulocitosi, di anemia emolitica, di pancitopenia e di vasculiti allergiche, iponatremia, innalzamento degli enzimi epatici e persino compromissione della funzionalità epatica (ad es. con colestasi ed ittero) ed epatiti che sono regredite dopo sospensione della sulfonilurea o che in casi isolati hanno portato ad insufficienza epatica pericolosa per la vita.

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

Sintomi

Una dose eccessiva di sulfoniluree può causare ipoglicemia.

Sintomi moderati di ipoglicemia, senza perdita di coscienza o di sintomi neurologici, devono essere corretti con assunzione di carboidrati, con la regolazione della dose e/o con una modifica della dieta. Il medico deve effettuare un rigoroso controllo fino a quando il paziente non sia fuori pericolo.

Sono possibili gravi reazioni ipoglicemiche, con coma, convulsioni o altri disturbi neurologici e devono essere trattate come un'emergenza medica, con l'ospedalizzazione immediata.

Trattamento

Se è diagnosticato o sospettato il coma ipoglicemico, il paziente deve essere trattato rapidamente con un'iniezione e.v. di 50 ml di soluzione di glucosio concentrata (dal 20 al 30%). Questa deve essere seguita dall'infusione continua di una soluzione di glucosio più diluita (10%) ad un tasso tale da mantenere il livello di glucosio nel sangue superiore a 1 g/l. Tali pazienti devono essere controllati molto attentamente ed, in relazione alle loro condizioni dopo questa fase, il medico deciderà se sia necessario un ulteriore controllo.

La dialisi non è di nessun beneficio a causa del forte legame della gliclazide alle proteine.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sulfonamidi, derivati dell'urea
codice ATC: A10BB09

Meccanismo di azione

La gliclazide è una sulfonilurea ipoglicemizzante, agente antidiabetico orale che differisce dalle altre sostanze correlate da un anello eterociclico contenente un azoto con un legame endociclico.

La gliclazide riduce i livelli di glucosio ematico stimolando la secrezione dell'insulina da parte delle cellule β delle isole di Langerhans. L'aumento della secrezione dell'insulina postprandiale e del peptide C permane per due anni dopo il trattamento.

La gliclazide oltre a queste proprietà metaboliche, ha proprietà emovascolari.

Effetti farmacodinamici

Effetti sul rilascio dell'insulina

Nei diabetici di tipo 2, la gliclazide ristabilisce il primo picco della secrezione dell'insulina, in risposta al glucosio, ed aumenta la seconda fase della secrezione insulinica. Si osserva un aumento significativo nella risposta insulinica, in risposta ad un pasto o allo stimolo glucidico.

Proprietà emovascolari:

La gliclazide rallenta il processo di microtrombosi, attraverso due meccanismi che possono essere implicati nelle complicanze del diabete:

- un'inibizione parziale dell' aggregazione e dell' adesività piastrinica, con una diminuzione negli indicatori dell'attivazione piastrinica (beta tromboglobulina, tromboxano B2);
- un'azione sull'attività fibrinolitica dell' endotelio vascolare con un aumento nell'attività tPA.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Le concentrazioni plasmatiche aumentano progressivamente durante le prime 6 ore, raggiungendo un plateau che dopo somministrazione, viene mantenuto dalla sesta alla dodicesima ora.

La variabilità intraindividuale è di entità limitata.

La gliclazide viene completamente assorbita. L'ingestione di cibo non influenza il tasso o il grado di assorbimento.

Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche è approssimativamente del 95%. Il volume di distribuzione è di circa 30 litri. Una singola dose giornaliera di Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato permette di mantenere nel plasma concentrazioni efficaci di gliclazide nelle 24 ore.

Biotrasformazione

La gliclazide è metabolizzata principalmente nel fegato ed è escreta nelle urine: meno dell' 1% si ritrova nelle urine in forma non modificata. Nel plasma non è stato rilevato nessun metabolita attivo.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione della gliclazide varia fra 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.

Anziani

Nei pazienti anziani non è stato osservato nessun cambiamento clinicamente significativo dei parametri farmacocinetici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici, basati sugli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, sulla tossicità a dose ripetuta e sulla genotossicità, non rivelano particolari rischi per l'uomo.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità a lungo termine.

Da studi condotti su animali non sono emersi effetti teratogenici, ma è stata notata una diminuzione di peso nei feti di madri che ricevevano dosi 25 volte più elevate della massima dose raccomandata nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato

Ipromellosa

Calcio carbonato

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede nessuna speciale condizione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/Al (blister da 10, 14 o 15 compresse)

Confezioni: 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 120 o 180 compresse in una scatola.

Blister OPA/Al/PVC/Al (blister da 10, 14 o 15 compresse)

Confezioni: 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 120 o 180 compresse in una scatola.

Flacone per compresse (HDPE con tappo a vite in PP con chiusura antimanomissione) Confezioni: 90, 120 o 180 compresse in una scatola.

Non tutte le confezioni saranno commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

AIC n. 039038017	30 mg compresse a rilascio modificato	10 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 039038029	30 mg compresse a rilascio modificato	14 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 039038031	30 mg compresse a rilascio modificato	20 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 039038043	30 mg compresse a rilascio modificato	28 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 039038056	30 mg compresse a rilascio modificato	30 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 039038068	30 mg compresse a rilascio modificato	56 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 039038070	30 mg compresse a rilascio modificato	60 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 039038082	30 mg compresse a rilascio modificato	84 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 039038094	30 mg compresse a rilascio modificato	90 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 039038106	30 mg compresse a rilascio modificato	100 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 039038118	30 mg compresse a rilascio modificato	120 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 039038120	30 mg compresse a rilascio modificato	180 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 039038132	30 mg compresse a rilascio modificato	90 compresse in contenitore HDPE
AIC n. 039038144	30 mg compresse a rilascio modificato	120 compresse in contenitore HDPE
AIC n. 039038157	30 mg compresse a rilascio modificato	180 compresse in contenitore HDPE
AIC n. 039038524	30 mg compresse a rilascio modificato	10 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 039038536	30 mg compresse a rilascio modificato	14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 039038548	30 mg compresse a rilascio modificato	20 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 039038551	30 mg compresse a rilascio modificato	28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 039038563	30 mg compresse a rilascio modificato	30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 039038575	30 mg compresse a rilascio modificato	56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 039038587	30 mg compresse a rilascio modificato	60 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 039038599	30 mg compresse a rilascio modificato	84 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 039038601	30 mg compresse a rilascio modificato	90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 039038613	30 mg compresse a rilascio modificato	100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 039038625	30 mg compresse a rilascio modificato	120 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 039038637	30 mg compresse a rilascio modificato	180 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08/02/2010

Data dell'ultimo rinnovo: 13/02/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gliclazide Krka 60 mg compresse a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa a rilascio modificato contiene 60 mg di gliclazide.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ciascuna compressa a rilascio modificato contiene 88,7 mg di lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio modificato

Compresse da bianche a biancastre, ovali, biconvesse, con una lunghezza di 13 mm e uno spessore di 3,5 - 4,9 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Diabete mellito non insulino-dipendente (tipo 2) nell'adulto, quando le misure dietetiche, l'esercizio fisico e la perdita di peso da soli non sono sufficienti per controllare il glucosio ematico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose giornaliera di Gliclazide Krka può variare da 30 a 120 mg, da assumersi in un'unica somministrazione per via orale, al momento della colazione.

In caso di mancata assunzione di una dose, non si deve incrementare la dose del giorno successivo.

Come per qualsiasi agente ipoglicemizzante, la posologia deve essere regolata secondo la risposta metabolica del singolo paziente (glucosio nel sangue, HbA1c).

Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata è di 30 mg al giorno.

Se il livello di glucosio nel sangue risulta efficacemente sotto controllo, questa dose può essere utilizzata per la terapia di mantenimento.

Se il livello di glucosio nel sangue non risulta adeguatamente sotto controllo, la dose può essere aumentata fino a 60, 90 o 120 mg al giorno, in fasi successive. L'intervallo fra ciascun incremento di dose dovrebbe essere di almeno 1 mese, tranne per i pazienti il cui livello di glucosio nel sangue non si è ridotto dopo due settimane di terapia. In tali casi, la dose può essere aumentata al termine della seconda settimana di terapia. La dose massima giornaliera raccomandata è di 120 mg.

Una compressa di Gliclazide Krka 60 mg a rilascio modificato corrisponde a due compresse di Gliclazide Krka 30 mg a rilascio modificato.

Passaggio da gliclazide (80 mg) compresse (formulazione a rilascio immediato) a Gliclazide Krka 60 mg

compresse a rilascio modificato

Una compressa di gliclazide (80 mg) è comparabile a una compressa a rilascio modificato da 30 mg. Quindi, il passaggio può essere effettuato monitorando attentamente il livello di glucosio nel sangue.

Passaggio da un altro farmaco antidiabetico orale a Gliclazide Krka 60 mg:

Gliclazide Krka 60 mg compresse a rilascio modificato può essere utilizzato in sostituzione di altri agenti antidiabetici orali.

Il dosaggio e l'emivita dell'agente antidiabetico precedente devono essere tenute in considerazione in occasione del passaggio a Gliclazide Krka 60 mg compresse a rilascio modificato.

Solitamente non è necessario alcun periodo di transizione. Si deve somministrare una dose iniziale di 30 mg, e tale dose può essere modificata in base alla risposta dei livelli di glucosio nel sangue del paziente, come indicato sopra.

Quando si effettua il passaggio da una sulfonilurea ipoglicemizzante con una emivita prolungata, potrebbe rendersi necessario un intervallo di sospensione del trattamento della durata di qualche giorno, allo scopo di evitare l'effetto additivo dei due prodotti, che potrebbe provocare ipoglicemia. La procedura descritta per iniziare la terapia deve essere seguita anche quando si passa al trattamento con Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato, cioè utilizzando una dose iniziale di 30 mg al giorno, seguita da un incremento graduale della dose secondo la risposta metabolica.

Terapia combinata con altri agenti antidiabetici

Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato può essere assunto in combinazione con biguanidi, inibitori della alfa-glucosidasi o insulina. Nei pazienti non adeguatamente controllati con Gliclazide Krka 60 mg compresse a rilascio modificato, è possibile iniziare una terapia concomitante con insulina sotto stretto controllo medico.

Popolazioni particolari

Anziani

Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato deve essere prescritto attenendosi al regime posologico raccomandato per i pazienti al di sotto dei 65 anni di età.

Compromissione renale

In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata è possibile utilizzare lo stesso regime posologico consigliato per i pazienti con una funzionalità renale normale, istituendo un attento monitoraggio. Questi dati sono stati confermati nell'ambito di sperimentazioni cliniche.

Pazienti a rischio di ipoglicemia

- per denutrizione o malnutrizione,
- con malattie endocrine gravi o scarsamente compensate (ipopituitarismo, ipotiroidismo, insufficienza adrenocorticotropa),
- che hanno interrotto una terapia con corticosteroidi prolungata e/o ad alte dosi,
- affetti da una grave patologia vascolare (grave cardiopatia coronarica, grave compromissione della carotide, patologia vascolare diffusa).

Si raccomanda di utilizzare la dose minima di 30 mg al giorno.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Gliclazide Krka in bambini e adolescenti non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Gliclazide Krka deve essere assunto in una unica somministrazione al momento della colazione.

Si raccomanda di ingerire la(e) compressa(e) intera(e).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1, ad altre sulfoniluree o ai sulfamidici,
- Diabete insulino-dipendente (tipo 1),
- Pre-coma e coma diabetico, chetoacidosi diabetica,
- Grave insufficienza renale o epatica (in questi casi, si raccomanda l'impiego di insulina),
- Trattamento con miconazolo (vedere paragrafo 4.5),
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipoglicemia

Questa terapia deve essere prescritta solo se il paziente ha probabilità di assumere cibo con una certa regolarità (inclusa la colazione). È infatti importante un apporto regolare di carboidrati, a causa del maggiore rischio di ipoglicemia se un pasto viene consumato in ritardo, se si assume una quantità di cibo insufficiente o se il cibo assunto presenta un basso contenuto di carboidrati. L'ipoglicemia ha maggiori probabilità di manifestarsi durante diete a basso contenuto calorico, dopo un esercizio prolungato o molto intenso, in seguito all'assunzione di alcol o se si assume una combinazione di agenti ipoglicemizzanti.

L'ipoglicemia può verificarsi dopo l'assunzione di sulfoniluree (vedere paragrafo 4.8). In alcuni casi, tale disturbo può essere grave e prolungato. Può rendersi necessario il ricovero in ospedale e la somministrazione di glucosio può dover proseguire per parecchi giorni.

Un'attenta selezione dei pazienti e della dose utilizzata, nonché chiare istruzioni fornite ai pazienti, sono necessarie per ridurre il rischio di episodi di ipoglicemia.

Fattori che aumentano il rischio di ipoglicemia:

- il paziente rifiuta o (in particolare gli anziani) non è in grado di collaborare
 - malnutrizione, orari irregolari dei pasti, mancato consumo dei pasti, periodi di digiuno o variazioni del regime alimentare
- squilibrio tra esercizio fisico e assunzione di carboidrati
- insufficienza renale
- grave insufficienza epatica
- sovradosaggio di Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato
- alcune malattie endocrine: disturbi alla tiroide, ipopituitarismo e insufficienza surrenale
- assunzione contemporanea di altri determinati medicinali (vedere paragrafo 4.5)

Compromissione renale ed epatica

Le proprietà farmacocinetiche e/o farmacodinamiche della gliclazide possono essere alterate nei pazienti affetti da insufficienza epatica o grave insufficienza renale. Un episodio ipoglicemico in questi pazienti può avere una lunga durata; quindi è necessario intraprendere un trattamento adeguato.

Informazioni per il paziente

Il rischio di ipoglicemia, insieme ai suoi sintomi (vedere paragrafo 4.8), al suo trattamento e alle condizioni che predispongono alla sua comparsa, devono essere spiegati al paziente e ai suoi familiari. Il paziente deve essere informato circa l'importanza di seguire i consigli relativi al regime alimentare, di fare esercizio su base regolare e di monitorare regolarmente i livelli di glucosio nel sangue.

Scarso controllo dei livelli di glucosio nel sangue

Il controllo dei livelli di glucosio nel sangue in un paziente che segue una terapia antidiabetica può essere ostacolato da: preparazioni di Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) (vedere paragrafo 4.5), febbre, trauma, infezione o intervento chirurgico. In alcuni casi può essere necessario somministrare insulina.

L'efficacia ipoglicemizzante di qualsiasi agente antidiabetico orale, inclusa la gliclazide, si attenua con il tempo in molti pazienti: questo evento può essere dovuto ad un aggravamento del diabete o ad una riduzione nella risposta alla terapia. Questo fenomeno è noto con il nome di insufficienza secondaria, distinta dall'insufficienza primaria, e si verifica quando un principio attivo risulta inefficace come terapia di prima

linea. Il corretto adattamento della dose e il rispetto di alcune regole alimentari devono essere presi in considerazione prima di stabilire che il paziente presenta un'insufficienza secondaria.

Disglicemia

Sono stati segnalati disturbi della glicemia, inclusa sia ipoglicemia che iperglicemia, nei pazienti diabetici in trattamento concomitante con fluorochinoloni, specialmente nei pazienti anziani. Infatti, è raccomandato un attento monitoraggio della glicemia in tutti i pazienti trattati in concomitanza con gliclazide e fluorochinoloni.

Test di laboratorio

La misurazione dei livelli di emoglobina glicata (o del glucosio nel plasma venoso a digiuno) è raccomandata per verificare il controllo dei livelli di glucosio nel sangue. Anche l'automonitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue può essere utile.

Il trattamento dei pazienti con deficit di G6PD con sulfoniluree può portare ad anemia emolitica. Poiché la gliclazide appartiene alla classe chimica delle sulfoniluree, bisogna prestare attenzione nei pazienti con deficit di G6PD e si deve considerare un'alternativa non appartenente a tale classe.

Pazienti porfirici

Casi di porfiria acuta sono stati descritti con altre sulfoniluree, in pazienti affetti da porfiria.

Lattosio

Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

1) I seguenti medicinali possono accrescere il rischio di ipoglicemia:

Combinazione controindicata

Miconazolo (via sistemica, gel oromucosale): potenzia l'effetto ipoglicemizzante, con possibile insorgenza di sintomi ipoglicemici o persino di coma ipoglicemico.

Combinazioni non raccomandate

Fenilbutazone (via sistemica): potenzia l'effetto ipoglicemizzante delle sulfoniluree (rimuove il loro legame alle proteine plasmatiche e/o riduce la loro eliminazione).

È preferibile utilizzare un diverso agente antinfiammatorio oppure avvertire il paziente e sottolineare l'importanza dell'automonitoraggio. Potrebbe essere necessario modificare la dose del principio attivo antidiabetico durante e dopo il trattamento con l'agente antinfiammatorio.

Alcol: potenzia la reazione ipoglicemica (inibendo le reazioni compensatorie) che può portare al coma ipoglicemico. L'alcol o i medicinali contenenti alcol devono essere evitati.

Combinazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Può verificarsi un potenziamento dell'effetto di riduzione del glucosio nel sangue ed in alcuni casi può insorgere ipoglicemia se si assume uno dei seguenti medicinali:

altri agenti antidiabetici (insuline, acarbiosio, metformina, tiazolidinedioni, inibitori della dipeptidil-peptidasi-4, agonisti del recettore GLP1), betabloccanti, fluconazolo, ACE-inibitori (captopril, enalapril), antagonisti del recettore H₂, inibitori delle monoamino ossidasi (I-MAO), sulfamidici, claritromicina e agenti antinfiammatori non steroidei.

2) I seguenti medicinali possono determinare un aumento dei livelli di glucosio nel sangue:

Combinazione non raccomandata

Danazolo: effetto diabetogeno del danazolo.

Se non è possibile evitare l'impiego di questo principio attivo, avvertire il paziente e sottolineare l'importanza del monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue e nelle urine. Potrebbe essere necessario modificare la

dose del principio attivo antidiabetico durante e dopo il trattamento con il danazolo.

Combinazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Clorpromazina (agente neurolettico): alte dosi (>100 mg di clorpromazina al giorno) innalzano i livelli di glucosio nel sangue (in quanto riducono il rilascio di insulina).

Avvertire il paziente e sottolineare l'importanza del monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue. Potrebbe essere necessario modificare la dose del principio attivo antidiabetico durante e dopo il trattamento con l'agente neurolettico.

Glucocorticoidi (via sistemica e locale: preparazioni da somministrarsi per via intra-articolare, cutanea e rettale) e tetracosactrina: aumento dei livelli di glucosio nel sangue, con possibile chetosi (ridotta tolleranza ai carboidrati, dovuta ai glucocorticoidi). Avvertire il paziente e sottolineare l'importanza del monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue, in particolare all'inizio della terapia. Potrebbe essere necessario modificare la dose del principio attivo antidiabetico durante e dopo il trattamento con glucocorticoidi.

Ritodrina, salbutamolo, terbutalina (via endovenosa):

Aumento dei livelli di glucosio nel sangue a causa degli effetti beta-2 agonisti. Avvertire il paziente e sottolineare l'importanza del monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue. Potrebbe essere necessario passare all'insulina.

Preparazioni di Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*)

L'esposizione alla gliclazide viene ridotta dall'Erba di San Giovanni. Si sottolinea l'importanza del monitoraggio della glicemia.

I seguenti prodotti possono causare disglicemia

Combinazioni che richiedono precauzioni per l'uso

Fluorochinoloni: in caso di un uso concomitante di gliclazide e fluorochinoloni, il paziente deve essere avvisato del rischio di disglicemia e deve essere sottolineata l'importanza del monitoraggio della glicemia.

3) Combinazione da prendere in considerazione:

Terapia anticoagulante (per esempio warfarin, ecc.):

Le sulfoniluree possono potenziare l'effetto anticoagulante durante una terapia concomitante. Potrebbe essere necessario modificare la dose dell'agente anticoagulante.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di gliclazide in donne in gravidanza sono assenti o in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte), sebbene vi siano alcuni dati con altre sulfoniluree.

Negli studi animali, la gliclazide non ha evidenziato effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso della gliclazide durante la gravidanza.

Il controllo sul diabete deve essere ottenuto prima del concepimento, allo scopo di ridurre i rischi di anomalie congenite correlate a un diabete non tenuto sotto controllo.

Gli agenti ipoglicemizzanti orali non sono adatti e l'insulina è l'agente di elezione per il trattamento del diabete durante la gravidanza. Si raccomanda di passare dalla terapia con agenti ipoglicemizzanti orali alla terapia con insulina prima di cercare una gravidanza o non appena si accerta una gravidanza in atto.

Allattamento

Non è noto se la gliclazide o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Dato il rischio di ipoglicemia neonatale, il medicinale è controindicato durante l'allattamento.

Non può essere escluso un rischio per i neonati/infanti.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità e sulla capacità riproduttiva nei ratti maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

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

Gliclazide Krka 60 mg compresse a rilascio modificato ha influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti vanno informati in merito ai sintomi dell'ipoglicemia e devono prestare attenzione se si mettono alla guida di veicoli o se utilizzano macchinari, specialmente all'inizio della terapia.

4.8 Effetti indesiderati

Sulla base dei dati ottenuti in merito all'impiego di gliclazide sono stati riferiti i seguenti effetti indesiderati.

La frequenza è classificata come segue:

- Molto comune ($\geq 1/10$)
- Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- Molto raro ($< 1/10.000$)
- Non nota (la frequenza non può essere valutata in base ai dati disponibili)

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Ipoglicemia

La reazione avversa più frequente con la gliclazide è l'ipoglicemia.

Come con altre sulfoniluree, il trattamento con Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato può provocare comunemente ipoglicemia se i pasti vengono consumati in modo irregolare e, in particolare, se si saltano i pasti. I possibili sintomi dell'ipoglicemia sono: mal di testa, fame eccessiva, nausea, vomito, debolezza, disturbi del sonno, agitazione, aggressività, scarsa concentrazione, riduzione dello stato di coscienza e allungamento dei tempi di reazione, depressione, stato confusionale, disturbi della parola e della vista, afasia, tremore, paresi, disturbi sensoriali, capogiri, sensazione di debolezza, perdita dell'autocontrollo, delirio, convulsioni, respirazione debole, bradicardia, torpore e perdita di coscienza con possibile insorgenza di coma e esito letale.

Inoltre, è possibile osservare segni di contro regolazione adrenergica: sudorazione, sudori freddi, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris e aritmia cardiaca.

Solitamente i sintomi scompaiono dopo l'assunzione di carboidrati (zuccheri). Tuttavia, i dolcificanti artificiali non hanno alcun effetto. I dati relativi ad altre sulfoniluree dimostrano che l'ipoglicemia può ripresentarsi anche quando le precauzioni adottate si sono inizialmente dimostrate efficaci.

Se un episodio di ipoglicemia è grave o prolungato, e anche se tale episodio è temporaneamente tenuto sotto controllo assumendo degli zuccheri, è necessario un trattamento medico immediato o persino il ricovero in ospedale.

Altri effetti indesiderati

Patologie gastrointestinali

Patologie gastrointestinali, inclusi dolori addominali, nausea, vomito, dispepsia, diarrea e stipsi sono non comuni: se si verificano, è possibile evitarli o ridurli al minimo assumendo la gliclazide insieme alla colazione.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riferiti più raramente:

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Eruzione cutanea, prurito, orticaria, angioedema, eritema, eruzione maculopapulare, reazioni bollose (come la sindrome di Stevens-Johnson, la necrolisi epidermica tossica e malattie bollose autoimmuni) ed eccezionalmente, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS).

Patologie del sangue e del sistema linfatico

Le alterazioni a livello ematologico sono rare. Possono includere anemia, leucopenia, trombocitopenia e granulocitopenia. Queste alterazioni sono generalmente reversibili in seguito a interruzione dell'assunzione del farmaco.

Patologie epatobiliari

Innalzamento dei livelli degli enzimi epatici (AST, ALT, fosfatasi alcalina), epatite (casi isolati); interrompere la terapia se compare ittero colestatico.

Questi effetti indesiderati normalmente scompaiono dopo l'interruzione del trattamento.

Patologie dell'occhio

Si possono verificare disturbi visivi transitori, in particolare all'inizio del trattamento, a causa delle variazioni dei livelli di glucosio ematico.

Effetti attribuibili alla classe farmacologica

Come per altre sulfoniluree, sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati: casi di eritrocitopenia, agranulocitosi, anemia emolitica, pancitopenia, vasculite allergica, iponatremia, innalzamento dei livelli degli enzimi epatici e anche compromissione della funzionalità epatica (per esempio con colestasi e ittero), nonché casi di epatite che è regredita dopo l'interruzione dell'assunzione della sulfonilurea o che, in casi isolati, ha portato a un'insufficienza epatica potenzialmente fatale.

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

Sintomi

Un sovradosaggio di sulfoniluree può provocare ipoglicemia. Sintomi moderati di ipoglicemia, senza perdita di coscienza né segni neurologici, devono essere corretti assumendo carboidrati oppure modificando la dose del medicinale e/o il regime dietetico. Un attento monitoraggio deve essere protratto fino a quando il medico è sicuro che il paziente sia fuori pericolo.

È possibile il manifestarsi di gravi reazioni ipoglicemiche, accompagnate da coma, convulsioni o altri disturbi neurologici; tali reazioni vanno considerate emergenze mediche e necessitano di ricovero ospedaliero immediato.

Trattamento

Se si diagnostica o si sospetta un coma ipoglicemico, al paziente va praticata una iniezione rapida per via endovenosa, contenente 50 ml di soluzione di glucosio concentrata (dal 20% al 30%). A tale iniezione deve seguire l'infusione continua di una soluzione di glucosio più diluita (10%) con un flusso in grado di mantenere i livelli di glucosio nel sangue al di sopra di 1 g/L. I pazienti vanno attentamente monitorati e, sulla base delle loro condizioni dopo questo trattamento, il medico deciderà se è necessario proseguire con il monitoraggio.

La dialisi non apporta alcun beneficio ai pazienti, a causa del forte legame della gliclazide alle proteine.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sulfonamidi, derivati dell'urea, codice ATC: A10BB09.

Meccanismo di azione

La gliclazide è una sulfonilurea ipoglicemizzante, cioè un principio attivo antidiabetico orale, che differisce da altri composti correlati grazie ad un anello eterociclico contenente azoto con legame endociclico. La gliclazide abbassa i livelli di glucosio nel sangue stimolando la secrezione di insulina da parte delle cellule β delle isole di Langerhans. L'aumento della secrezione post-prandiale di insulina e peptide C persiste dopo due anni di terapia. Oltre a queste proprietà metaboliche, la gliclazide possiede anche proprietà emovascolari.

Effetti farmacodinamici

Effetti sul rilascio di insulina

Nei pazienti affetti da diabete di tipo 2, la gliclazide ripristina il primo picco di secrezione dell'insulina in risposta al glucosio e aumenta la seconda fase di secrezione dell'insulina. In risposta alla stimolazione indotta da un pasto o dal glucosio, si rileva un aumento significativo della risposta insulinica.

Proprietà emovascolari

La gliclazide riduce la microtrombosi, che può complicare il diabete, attraverso due meccanismi:

- inibizione parziale dell'aggregazione e dell'adesività piastrinica, con una riduzione dei marcatori di attivazione piastrinica (beta-tromboglobulina, trombossano B₂);
- azione sull'attività fibrinolitica dell'endotelio vascolare, con un aumento dell'attività del tPA.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

I livelli plasmatici aumentano progressivamente durante le prime 6 ore, raggiungendo un plateau che viene mantenuto dalla sesta alla dodicesima ora dopo la somministrazione.

La variabilità intra-individuale è esigua.

La gliclazide viene completamente assorbita. L'assunzione di cibo non influisce sul tasso o sul grado di assorbimento.

Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche è approssimativamente del 95%. Il volume di distribuzione è di circa 30 litri.

Una unica dose giornaliera di Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato è in grado di mantenere concentrazioni plasmatiche efficaci della gliclazide nell'arco delle 24 ore.

Biotrasformazione

La gliclazide è metabolizzata principalmente nel fegato ed è escreta nelle urine, dove si rileva meno dell'1% della forma immodificata. Nel plasma non è stato rilevato alcun metabolita attivo.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione della gliclazide varia da 12 a 20 ore.

Linearità/Non linearità

La correlazione fra la dose somministrata fino a 120 mg e l'area sotto la curva di concentrazione-tempo è lineare.

Popolazioni particolari

Anziani

Nei pazienti anziani non è stata rilevata alcuna alterazione clinicamente significativa dei parametri farmacocinetici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali sulla tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Non sono stati condotti studi sulla carcinogenicità a lungo termine. Negli studi animali non sono stati rilevati effetti teratogeni, ma è stato osservato un peso corporeo fetale inferiore negli animali che hanno assunto dosi 25 volte maggiori rispetto alla dose massima raccomandata per gli esseri

umani. Negli studi condotti sugli animali, la fertilità e la capacità riproduttiva non sono state influenzate dopo somministrazione di gliclazide.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ipromellosa
Lattosio monoidrato
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister (PVC/film di PVDC//foglio di Al):
2 anni

Blister (OPA/Al/foglio di PVC//foglio di Al):
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

Confezioni: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 120 o 180 compresse in blister (OPA/Al/ foglio di PVC//foglio di Al)

Confezioni: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 120 o 180 compresse in blister (PVC/ film di PVDC// foglio di Al)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

AIC n. 039038169 60 mg compresse a rilascio modificato 14 compresse in blister OPA/AL/PVC/Al;
AIC n. 039038171 60 mg compresse a rilascio modificato 15 compresse in blister OPA/AL/PVC/Al;
AIC n. 039038183 60 mg compresse a rilascio modificato 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/Al;
AIC n. 039038195 60 mg compresse a rilascio modificato 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/Al;
AIC n. 039038207 60 mg compresse a rilascio modificato 56 compresse in blister OPA/AL/PVC/Al;
AIC n. 039038219 60 mg compresse a rilascio modificato 60 compresse in blister OPA/AL/PVC/Al;

AIC n. 039038221 60 mg compresse a rilascio modificato 84 compresse in blister OPA/AL/PVC/Al;
AIC n. 039038233 60 mg compresse a rilascio modificato 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/Al;
AIC n. 039038245 60 mg compresse a rilascio modificato 120 compresse in blister OPA/AL/PVC/Al;
AIC n. 039038258 60 mg compresse a rilascio modificato 180 compresse in blister OPA/AL/PVC/Al;
AIC n. 039038260 60 mg compresse a rilascio modificato 14 compresse in blister PVC/PVDC/Al;
AIC n. 039038272 60 mg compresse a rilascio modificato 15 compresse in blister PVC/PVDC/Al;
AIC n. 039038284 60 mg compresse a rilascio modificato 28 compresse in blister PVC/PVDC/Al;
AIC n. 039038296 60 mg compresse a rilascio modificato 30 compresse in blister PVC/PVDC/Al;
AIC n. 039038308 60 mg compresse a rilascio modificato 56 compresse in blister PVC/PVDC/Al;
AIC n. 039038310 60 mg compresse a rilascio modificato 60 compresse in blister PVC/PVDC/Al;
AIC n. 039038322 60 mg compresse a rilascio modificato 84 compresse in blister PVC/PVDC/Al;
AIC n. 039038334 60 mg compresse a rilascio modificato 90 compresse in blister PVC/PVDC/Al;
AIC n. 039038346 60 mg compresse a rilascio modificato 120 compresse in blister PVC/PVDC/Al;
AIC n. 039038359 60 mg compresse a rilascio modificato 180 compresse in blister PVC/PVDC/Al.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07/12/2013

Data del rinnovo più recente: 03/02/2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gliclazide Krka 90 mg compresse a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio modificato contiene 90 mg di gliclazide.

Eccipienti con effetto noto

Ogni compressa a rilascio modificato contiene 133,1 mg di lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio modificato.

Compresse da bianche a biancastre, a forma di capsula, biconvesse con due linee di incisione intorno alla compressa.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

Dimensioni della compressa: lunghezza di 17,0 – 17,5 mm e larghezza di 4,6 – 5,4 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Diabete mellito non insulino-dipendente (tipo 2) nell'adulto quando le misure dietetiche, l'esercizio fisico e la perdita di peso da soli non sono sufficienti per controllare il glucosio ematico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose giornaliera di gliclazide può variare da 30 mg a 120 mg da assumersi in un'unica somministrazione per via orale al momento della colazione.

In caso di mancata assunzione di una dose, non si deve incrementare la dose del giorno successivo.

Come per qualsiasi agente ipoglicemizzante, la posologia deve essere regolata secondo la risposta metabolica di ciascun paziente (glucosio nel sangue, HbA1c).

Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata è di 30 mg al giorno (un terzo di Gliclazide Krka 90 mg compressa a rilascio modificato).

Se il livello di glucosio nel sangue risulta efficacemente sotto controllo, questa dose può essere usata come dose di mantenimento.

Se il livello di glucosio nel sangue non risulta adeguatamente sotto controllo, la dose può essere aumentata fino a 60, 90 o 120 mg al giorno, in fasi successive.

L'intervallo tra ciascun incremento di dose deve essere di almeno 1 mese tranne in quei pazienti che non hanno registrato una riduzione di glicemia dopo due settimane di trattamento.

In questi casi, la dose può essere aumentata alla fine della seconda settimana di trattamento.

La dose raccomandata massima giornaliera è di 120 mg.

Una compressa a rilascio modificato di Gliclazide Krka 90 mg corrisponde ad una compressa a rilascio modificato e mezza di gliclazide 60 mg. Gliclazide Krka 90 mg compresse a rilascio modificato possono

essere divise in tre parti uguali. La divisibilità di Gliclazide Krka 90 mg compresse a rilascio modificato consente la flessibilità nel raggiungimento del dosaggio.

Gliclazide Krka 90 mg compresse a rilascio modificato può essere disponibile alle seguenti dosi: una dose di 30 mg (un terzo della compressa a rilascio modificato Gliclazide Krka 90 mg), una dose di 60 mg (due terzi della compressa a rilascio modificato Gliclazide Krka 90 mg), una dose di 90 mg (una compressa a rilascio modificato intera di Gliclazide Krka 90 mg) e una dose di 120 mg (una compressa a rilascio modificato intera di Gliclazide Krka 90 mg e un terzo di un'altra compressa a rilascio modificato di Gliclazide Krka 90 mg).

Se necessario, la compressa può essere anche divisa in tre parti uguali per facilitarne l'assunzione (per es. per una dose da 90 mg; una compressa a rilascio modificato di Gliclazide Krka 90 mg può essere divisa in tre parti uguali per facilitarne la deglutizione).

Passaggio da compresse di gliclazide da 80 mg a Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato:

Una compressa di gliclazide 80 mg è comparabile ad una compressa a rilascio modificato da 30 mg (per es. un terzo di una compressa a rilascio modificato di Gliclazide Krka 90 mg). Di conseguenza, il passaggio può essere fatto con un attento monitoraggio del sangue.

Passaggio da un altro medicinale anti-diabetico orale a Gliclazide Krka 90 mg:

Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato può essere utilizzato in sostituzione di altri agenti antidiabetici orali.

Devono essere presi in considerazione il dosaggio e l'emivita dell'agente antidiabetico precedente quando si effettua il passaggio a gliclazide compresse a rilascio modificato.

Generalmente non è necessario un periodo di transizione. Deve essere somministrata una dose iniziale di 30 mg che può essere adattata in base alla risposta glicemica del paziente, come descritto sopra.

Quando si passa da una sulfanilurea ipoglicemizzante con una emivita prolungata, può essere necessario un intervallo di sospensione del trattamento della durata di pochi giorni per evitare un effetto additivo dei due prodotti, che può causare ipoglicemia.

La procedura descritta per iniziare la terapia deve essere usata anche quando si passa al trattamento con Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato, per es. dose iniziale di 30 mg/giorno, seguita da un graduale aumento della dose, a seconda della risposta metabolica.

Terapia combinata con altri agenti anti-diabetici

Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato possono essere somministrate in combinazione con biguanidi, inibitori dell'alfa-glucosidasi o insulina. Nei pazienti non adeguatamente controllati con Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato, può essere iniziata, sotto stretto controllo del medico, una terapia concomitante con insulina.

Popolazioni particolari

Anziani

Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato devono essere prescritte utilizzando lo stesso regime di dosaggio raccomandato per i pazienti al di sotto dei 65 anni di età.

Danno renale

In pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata può essere utilizzato lo stesso regime posologico come nei pazienti con normale funzionalità renale, con attenzione al monitoraggio del paziente. Questi dati sono stati confermati da studi clinici.

Pazienti a rischio di ipoglicemia

- Per denutrizione o malnutrizione,
- Con malattie endocrine gravi o scarsamente compensate (ipopituitarismo, ipotiroidismo, insufficienza adrenocorticotropa),
- Che hanno interrotto una terapia prolungata e/o alte dosi di corticosteroidi,

- Affetti da una grave patologia vascolare (grave cardiopatia coronarica, grave compromissione carotidea, patologia vascolare diffusa).

Si raccomanda di utilizzare la dose minima giornaliera iniziale di 30 mg.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Gliclazide Krka nei bambini e negli adolescenti non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili sui bambini.

Modo di somministrazione

Gliclazide Krka deve essere assunto in una unica somministrazione al momento della colazione. Si raccomanda di deglutire la compressa o un(i) terzo(i) della compressa intera senza frantumare o masticare.

La compressa può essere divisa con le mani attraverso le linee di incisione. La compressa non deve essere divisa in modi diversi.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla gliclazide, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, ad altre sulfaniluree o alle sulfonamidi,
- diabete Tipo I,
- coma e pre-coma diabetico, chetoacidosi diabetica,
- grave insufficienza renale o epatica (in questi casi si raccomanda l'uso di insulina)
- trattamento con miconazolo (vedere paragrafo 4.5),
- allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipoglicemia

Questo medicinale deve essere prescritto solo se il paziente può avere una regolare assunzione di cibo (inclusa la colazione). È importante avere un regolare apporto di carboidrati a causa del maggiore rischio di ipoglicemia se il pasto viene assunto in ritardo, se viene consumata una inadeguata quantità di cibo o se il cibo ha un basso contenuto di carboidrati. L'ipoglicemia ha maggiore probabilità di manifestarsi durante diete a basso contenuto calorico, a seguito di prolungato o intenso esercizio fisico, assunzione di alcol o se si utilizza una combinazione di agenti ipoglicemici.

L'ipoglicemia può verificarsi a seguito della somministrazione di sulfaniluree (vedere paragrafo 4.8). In alcuni casi tale disturbo può essere grave e prolungato. Può essere necessario il ricovero in ospedale e la somministrazione di glucosio può dover proseguire per diversi giorni.

Sono necessari un'attenta selezione dei pazienti, della dose utilizzata, e chiare indicazioni al paziente per ridurre il rischio di episodi ipoglicemici.

Fattori che aumentano il rischio di ipoglicemia:

- paziente riluttante o (in particolare nei pazienti anziani) incapace di collaborare
- malnutrizione, pasti irregolari, salto del pasto, periodi di digiuno o variazioni del regime alimentare
- squilibrio tra esercizio fisico ed assunzione di carboidrati
- insufficienza renale
- insufficienza epatica grave
- sovradosaggio di Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato
- alcune malattie endocrine: disturbi alla tiroide, ipopituitarismo ed insufficienza surrenale
- somministrazione concomitante di altri farmaci (vedere paragrafo 4.5)

Danno renale e compromissione epatica

La farmacocinetica e/o la farmacodinamica della gliclazide può essere alterata nei pazienti con insufficienza epatica o insufficienza renale grave. Un episodio ipoglicemico che si verifica in questi pazienti può essere

prolungato; pertanto è necessario intraprendere un trattamento adeguato.

Informazioni per il paziente

Devono essere spiegati al paziente ed ai suoi familiari il rischio di ipoglicemia, insieme con i suoi sintomi (vedere paragrafo 4.8), il trattamento e le condizioni che predispongono al suo sviluppo. Il paziente deve essere informato sull'importanza di seguire raccomandazioni sulla dieta, di fare esercizio fisico regolare e di monitorare regolarmente i livelli di glucosio nel sangue.

Controllo dei livelli di glucosio nel sangue

Il controllo del glucosio nel sangue in un paziente trattato con anti-diabetici può essere influenzato da uno dei seguenti fattori: preparazioni di erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) (vedere paragrafo 4.5), febbre, trauma, infezioni o interventi chirurgici. In alcuni casi può essere necessario somministrare insulina.

L'efficacia ipoglicemica di un agente anti-diabetico orale, inclusa la gliclazide, è attenuata col tempo in molti pazienti: questo può essere dovuto alla progressione della gravità del diabete, o ad una ridotta risposta al trattamento. Questo fenomeno è conosciuto come fallimento secondario che si distingue dal fallimento primario, quando una sostanza attiva non è efficace come trattamento di prima linea. Prima di classificare il paziente come fallimento secondario, devono essere presi in considerazione un adattamento della dose adeguato ed il rispetto della dieta.

Disglicemia

Sono stati riportati disturbi del glucosio nel sangue, inclusa ipoglicemia e iperglicemia, in pazienti diabetici che ricevono il trattamento concomitante con fluorochinoloni, soprattutto nei pazienti anziani. Infatti, è consigliabile monitorare attentamente il glucosio nel sangue in tutti i pazienti che ricevono contemporaneamente gliclazide e fluorochinolone.

Test di laboratorio

La misura dei livelli di emoglobina glicata (o glicemia venosa a digiuno) è raccomandata per il controllo della glicemia nel sangue. Può essere utile anche l'auto monitoraggio del glucosio nel sangue.

Il trattamento di pazienti con deficit di G6PD con sulfoniluree può portare ad anemia emolitica. Dal momento che la gliclazide appartiene alla classe chimica delle sulfoniluree, cautela deve essere utilizzata nei pazienti con deficit di G6PD e deve essere presa in considerazione una alternativa non-sulfonilurea.

Altri eccipienti

Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

1) I seguenti medicinali possono aumentare il rischio di ipoglicemia:

Associazioni controindicate

Miconazolo (via sistemica, gel per la mucosa orale): aumenta l'effetto ipoglicemizzante con possibile insorgenza di sintomi ipoglicemici, o anche coma.

Associazioni non raccomandate

Fenilbutazone (via sistemica): aumenta l'effetto ipoglicemizzante delle sulfoniluree (spiazza il loro legame alle proteine plasmatiche e/o riduce la loro eliminazione).

E' preferibile utilizzare un agente anti-infiammatorio differente, oppure avvertire anche il paziente e sottolineare l'importanza dell'auto-monitoraggio. Può essere necessario adattare la dose del principio attivo antidiabetico durante e dopo il trattamento con l'agente anti-infiammatorio.

Alcool: aumenta la reazione ipoglicemica (inibendo le reazioni compensative) che può portare alla comparsa di coma ipoglicemico. Devono essere evitati alcool e medicinali contenenti alcool.

Associazioni che richiedono precauzioni d'uso

Il potenziamento dell'effetto ipoglicemizzante e quindi in alcuni casi di ipoglicemia può verificarsi anche quando viene assunto uno dei seguenti medicinali:

altri antidiabetici (insulina, acarbosio, metformina, tiazolidinedioni, inibitori della dipeptidil peptidasi 4, agonisti del recettore GLP-1), beta-bloccanti, fluconazolo, ACE inibitori (captopril, enalapril), antagonisti del recettore H₂, inibitori MAO, sulfonamidi, claritromicina e agenti anti-infiammatori non steroidei.

2) I seguenti medicinali possono causare un aumento della glicemia nel sangue:

Associazioni non raccomandate

Danazolo: effetto diabetogeno del danazolo.

Se non può essere evitato l'utilizzo di questo principio attivo, il paziente deve essere avvertito ed informato dell'importanza del monitoraggio dell'urina e della glicemia. Può essere necessario modificare la dose del principio attivo dell'anti-diabetico durante e dopo il trattamento con danazolo.

Associazioni che richiedono precauzioni d'uso

Clorpromazina (agente neurolettico): alte dosi (>100 mg al giorno di clorpromazina) aumentano i livelli di glicemia (riduzione del rilascio di insulina).

Avvertire il paziente e sottolineare l'importanza del monitoraggio della glicemia. Può essere necessario adattare la dose del principio attivo dell'anti-diabetico durante e dopo il trattamento con l'agente neurolettico.

Glucocorticoidi (via sistemica e locale: intra-articolare, cutanea e preparazioni rettali) e **tetracosactide:** aumentano la glicemia con possibile chetosi (riduzione della tollerabilità ai carboidrati dovuta ai glucocorticoidi). Avvertire il paziente e sottolineare l'importanza del monitoraggio della glicemia, in particolare all'inizio del trattamento. Può essere necessario adattare la dose del principio attivo dell'anti-diabetico durante e dopo il trattamento con glucocorticoidi.

Ritodrina, salbutamolo, terbutalina (i.v.): aumento del livello di zucchero nel sangue a causa degli effetti beta-2 agonista. Il paziente deve essere informato dell'importanza del monitoraggio della glicemia. Può essere necessario il passaggio al trattamento con insulina.

Preparazioni a base di erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*):

L'esposizione alla gliclazide viene diminuita dall'erba di San Giovanni - *Hypericum perforatum*. Sottolineare l'importanza del monitoraggio del glucosio nel sangue.

I seguenti medicinali possono causare disglycemia:

Associazioni che richiedono precauzioni durante l'uso:

- **Fluorochinoloni:** in caso di un uso concomitante di gliclazide e fluorochinolone, il paziente deve essere avvertito del rischio di disglycemia, e deve essere sottolineata l'importanza del monitoraggio del glucosio del sangue.

3) Associazioni da prendere in considerazione:

Terapia con anti-coagulanti (per es. warfarin, etc.):

Le sulfaniluree possono portare ad un potenziamento dell'anticoagulazione durante trattamento concomitante. Può essere necessario un adattamento della dose dell'anti-coagulante.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili o sono limitati i dati (meno di 300 risultati di gravidanza) in merito all'impiego della gliclazide in donne gravide, sebbene esistano alcuni dati relativi ad altre sulfaniluree.

Negli studi condotti su animali, la gliclazide non è teratogena (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso della gliclazide durante la gravidanza. Il controllo del diabete deve essere ottenuto prima del momento del concepimento per ridurre il rischio di anomalie congenite legate al diabete incontrollato.

Gli agenti ipoglicemici orali non sono adatti, l'insulina è il farmaco di prima scelta per il trattamento del diabete durante la gravidanza. Si raccomanda di modificare la terapia ipoglicemica orale con l'insulina prima di programmare una gravidanza o prima possibile quando viene scoperto lo stato di gravidanza.

Allattamento

Non è noto come la gliclazide o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno umano. Dato il rischio di ipoglicemia neonatale, il prodotto è controindicato durante l'allattamento.

Non si può escludere un rischio per i neonati/infanti.

Fertilità

Non è stato osservato nessun effetto sulla fertilità o sulle prestazioni riproduttive nei ratti maschi e femmine (vedere paragrafo 5.3).

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

Gliclazide Krka 90 mg compresse a rilascio modificato ha influenza trascurabile sulla capacità di guidare ed utilizzare macchinari.

Tuttavia, i pazienti devono essere informati sui sintomi di ipoglicemia e devono prestare attenzione durante la guida o l'utilizzo di macchinari, specialmente all'inizio del trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Sulla base dei dati ottenuti in merito all'impiego di gliclazide, sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati:

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Ipoglicemia

La reazione avversa più frequente con la gliclazide è l'ipoglicemia.

Come con altre sulfaniluree, il trattamento con Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato può causare ipoglicemia se i pasti vengono assunti in modo irregolare, e, in particolare, se vengono saltati.

I possibili sintomi di ipoglicemia sono: mal di testa, fame intensa, nausea, vomito, stanchezza, disturbi del sonno, agitazione, aggressività, scarsa concentrazione, ridotta consapevolezza e reazioni rallentate, depressione, confusione, disturbi visivi e del linguaggio, afasia, tremore, paresi, disturbi sensoriali, capogiri, sensazione di impotenza, perdita di autocontrollo, delirio, convulsioni, respirazione superficiale, bradicardia, sonnolenza e perdita di coscienza, possibilmente con conseguente coma e esito letale.

Inoltre, possono essere osservati segni di contro-regolazione adrenergica: sudorazione, sudori freddi, ansia, tachicardia, ipertensione, palpitazioni, angina pectoris e aritmia cardiaca.

Di solito, i sintomi scompaiono dopo l'assunzione di carboidrati (zuccheri). Tuttavia, i dolcificanti artificiali non hanno effetto. L'esperienza con altre sulfaniluree indica che l'ipoglicemia può ripresentarsi anche quando le misure si rivelano inizialmente efficaci.

Se un episodio di ipoglicemia è grave o prolungato, e anche se è temporaneamente controllato da assunzione di zucchero, sono necessari un immediato trattamento medico o anche il ricovero in ospedale.

Altri effetti indesiderati

Patologie gastrointestinali

Sono stati registrati disturbi gastrointestinali, inclusi dolore addominale, nausea, vomito, dispepsia, diarrea e costipazione; se si verificano, è possibile evitarli o ridurli al minimo assumendo la gliclazide insieme alla colazione.

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati più raramente:

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Rash, prurito, orticaria, angioedema, eritema, eruzioni cutanee maculo-papulose, reazioni bollose (come la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi epidermica tossica), ed eccezionalmente reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Le variazioni ematologiche sono rare. Possono includere anemia, leucopenia, trombocitopenia e granulocitopenia. Queste sono generalmente reversibili dopo interruzione del trattamento.

Patologie epatobiliari

L'aumento dei livelli di enzimi epatici (AST, ALT, fosfatasi alcalina), epatite (casi isolati); interruzione della terapia se compare ittero colestatico.

Questi sintomi di solito scompaiono dopo l'interruzione del trattamento.

Patologie dell'occhio

Possono verificarsi disturbi visivi transitori, specialmente all'inizio del trattamento, a causa della variazione dei livelli di glucosio nel sangue.

Effetti attribuibili alla classe farmacologica

Come per altre sulfaniluree, sono stati osservati i seguenti effetti collaterali: casi di eritrocitopenia, agranulocitosi, anemia emolitica, pancitopenia, vasculite allergica, iponatriemia, elevati livelli degli enzimi epatici e persino compromissione della funzionalità epatica (ad es. con colestasi e ittero) ed epatite che regrediscono dopo la sospensione della sulfanilurea o che in casi isolati hanno portato a pericolo di vita per insufficienza epatica.

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 al sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Una dose eccessiva di sulfaniluree può causare ipoglicemia. Sintomi moderati di ipoglicemia senza alcuna perdita di coscienza o sintomi neurologici devono essere corretti con l'assunzione di carboidrati, l'adattamento della dose e/o la modifica della dieta.

Un attento monitoraggio deve essere protratto fino a che il medico non sia sicuro che il paziente sia fuori pericolo.

Sono possibili gravi reazioni ipoglicemiche con coma, convulsioni o altri disturbi neurologici e devono essere trattati come emergenze mediche che richiedono un immediato ricovero ospedaliero.

Gestione

Se viene diagnosticato o sospettato un coma ipoglicemico, al paziente devono essere somministrati rapidamente per via endovenosa 50 ml di una soluzione concentrata di glucosio (dal 20 al 30%). A questo deve seguire una soluzione più diluita di glucosio (10%) per infusione continua ad un tasso che mantenga i livelli di glucosio sopra 1 g/L.

I pazienti devono essere monitorati attentamente ed a seconda delle condizioni del paziente dopo questo periodo il medico deciderà se è necessario un ulteriore monitoraggio.

La dialisi non è un beneficio per i pazienti a causa del forte legame della gliclazide con le proteine.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Medicinali usati per il diabete; sulfoniluree; codice ATC: A10BB09.

Meccanismo di azione

La gliclazide è una sulfanilurea ipoglicemizzante antidiabetica orale diversa da altri composti correlati da un anello eterociclico contenenti N con un legame endociclico.

La gliclazide riduce i livelli di glucosio nel sangue stimolando la secrezione di insulina dalle cellule β delle isole di Langerhans. L'incremento di insulina post-prandiale e della secrezione del peptide C persiste dopo due anni di trattamento.

In aggiunta a queste proprietà metaboliche, la gliclazide ha proprietà emovascolari.

Effetti farmacodinamici

Effetti sul rilascio di insulina

In pazienti diabetici di tipo 2, la gliclazide ripristina il primo picco di secrezione di insulina in risposta al glucosio e aumenta la seconda fase di secrezione di insulina. Un aumento significativo della risposta insulinica viene osservato in risposta alla stimolazione indotta da un pasto o da glucosio.

Proprietà emovascolari

La gliclazide riduce la microtrombosi mediante due meccanismi che possono essere coinvolti in complicanze del diabete:

- una parziale inibizione dell'aggregazione e adesione piastrinica con una diminuzione dei marcatori di attivazione piastrinica (beta tromboglobulina, trombossano B_2);
- un'azione sull'attività fibrinolitica dell'endotelio vascolare con un aumento dell'attività tPA.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

I livelli del plasma aumentano progressivamente durante le prime 6 ore, raggiungendo un plateau che viene mantenuto dalla sesta alla dodicesima ora dopo la somministrazione.

La variabilità intra-individuale è bassa.

La gliclazide viene completamente assorbita. L'assunzione di cibo non influisce sul tasso o sul grado di assorbimento.

Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche è approssimativamente del 95%. Il volume totale di distribuzione è circa 30 litri. Una dose singola di Gliclazide Krka compresse a rilascio modificato mantiene efficaci le concentrazioni di gliclazide nel plasma oltre le 24 ore.

Biotrasformazione

La gliclazide è metabolizzata soprattutto nel fegato ed escreta nell'urina; meno dell'1% della forma non modificata viene rilevata nell'urina. Non sono stati rilevati metaboliti attivi nel plasma.

Eliminazione

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

Linearità/Non-linearità

La rapporto tra la dose somministrata che arriva fino a 120 mg e l'area sotto la curva concentrazione-tempo è lineare.

Popolazioni particolari

Anziani

Nei pazienti anziani non sono state osservate alterazioni cliniche rilevanti nei parametri farmacocinetici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non evidenziano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Non sono stati fatti studi a lungo termine di carcinogenicità. Non sono stati evidenziati effetti teratogenici negli studi su animali, ma è stata osservata negli animali una diminuzione del peso corporeo del feto dopo somministrazione di dosi 25 volte maggiori rispetto a quella massima raccomandata nell'uomo. Negli studi su animali la fertilità e le prestazioni riproduttive non sono state influenzate dopo la somministrazione di gliclazide.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ipromellosa
Lattosio monoidrato
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

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

Confezioni: 10 x 1, 30 x 1, 40 x 1 o 60 x 1 compressa in blister perforati monodose (OPA/Al/foglio PVC//foglio in alluminio removibile).

Confezioni: 10 x 1, 30 x 1, 40 x 1 o 60 x 1 compressa in blister perforati monodose (OPA/Al/foglio PVC//PET/foglio in alluminio removibile).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

AIC n. 039038486 - "90 mg compresse a rilascio modificato " 10 x 1 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 039038498 - "90 mg compresse a rilascio modificato " 30 x 1 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 039038500 - "90 mg compresse a rilascio modificato " 40 x 1 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 039038512 - "90 mg compresse a rilascio modificato " 60 x 1 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 039038409 - "90 mg compresse a rilascio modificato " 10 x 1 compresse in blister OPA/Al/PVC-PET/Al

AIC n. 039038411 - "90 mg compresse a rilascio modificato " 30 x 1 compresse in blister OPA/Al/PVC-PET/Al

AIC n. 039038423 - "90 mg compresse a rilascio modificato " 40 x 1 compresse in blister OPA/Al/PVC-PET/Al

AIC n. 039038435 - "90 mg compresse a rilascio modificato " 60 x 1 compresse in blister OPA/Al/PVC-PET/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24/04/2016

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO