

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	DIAMICRON® MR 60 mg (Gliclazida)
Forma farmacéutica:	Comprimido de liberación modificada
Fortaleza:	60 mg
Presentación:	Estuche por 2 blísteres de PVC/AL con 15 comprimidos de liberación modificada cada uno
Titular del Registro Sanitario, país:	LES LABORATOIRES SERVIER, Suresnes, Francia
Fabricante, país:	LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE, Gidy, Francia
Número de Registro Sanitario:	M-16-114-A10
Fecha de Inscripción:	30 de mayo de 2016
Composición:	
Cada comprimido de liberación modificada contiene:	
Gliclazida	60,0 mg
lactosa monohidratada	71,36 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2) en el adulto cuando las medidas dietéticas, el ejercicio físico y la pérdida de peso no son suficientes por sí solos para obtener el equilibrio glucémico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la gliclazida o a alguno de los excipientes o a otras sulfonilureas o a las sulfamidas;
Diabetes tipo 1;
Precoma y coma diabéticos, cetoacidosis diabética;
Insuficiencia renal o hepática grave: en estos casos, se recomienda utilizar insulina;
Tratamiento con miconazol
Lactancia.

Precauciones:

Insuficiencia renal y hepática:

La farmacocinética y/o la farmacodinamia de la gliclazida se pueden alterar en los pacientes con insuficiencia hepática o insuficiencia renal grave. Si se produce un episodio de hipoglucemia en estos pacientes, éste puede ser prolongado, por lo que se debe instaurar un tratamiento adecuado.

Pruebas de laboratorio: Se recomienda medir los niveles de hemoglobina glicada (glucemia en ayunas) para evaluar el control de la glucemia. También puede ser útil un autocontrol de la glucemia.

El tratamiento de pacientes con una deficiencia enzimática de G6PD (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) con sulfonilureas puede producir anemia hemolítica. Dado que la gliclazida

pertenece al grupo químico de las sulfonilureas, debe tenerse precaución en los pacientes con una deficiencia de G6PD y debe considerarse un tratamiento alternativo distinto a una sulfonilurea.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Hipoglucemia

Este tratamiento sólo se debe prescribir a pacientes con una ingesta de alimentos regular (incluyendo el desayuno). Es importante que la ingesta de hidratos de carbono sea regular, debido al riesgo aumentado de hipoglucemia si se retrasa una comida, si la alimentación es insuficiente o si el alimento tiene un contenido bajo de hidratos de carbono. El riesgo de hipoglucemia es mayor en las dietas bajas en calorías, después de un ejercicio extenuante o prolongado, después de la ingesta de alcohol o durante la administración de una asociación de fármacos hipoglucemiantes.

Las hipoglucemias pueden producirse después de la administración de sulfamidas hipoglucemiantes. Algunos casos pueden ser graves y prolongados. Puede ser necesaria la hospitalización, así como la administración de glucosa durante varios días.

Para reducir el riesgo de episodios hipoglucémicos, es necesaria una cuidadosa selección de los pacientes y de la dosis utilizada, así como una información adecuada de los pacientes.

Factores que aumentan el riesgo de hipoglucemia:

El paciente se niega o no puede cooperar (en particular, los pacientes ancianos);
Malnutrición, horarios de comida irregulares, saltarse las comidas, periodos de ayuno o modificación en la dieta;

Desequilibrio entre el ejercicio físico y la ingesta de hidratos de carbono;

Insuficiencia renal;

Insuficiencia hepática grave;

Sobredosis de DIAMICRON;

Determinadas enfermedades endocrinas: trastornos tiroideos, hipopituitarismo e insuficiencia de las glándulas suprarrenales;

Administración concomitante de otros medicamentos.

Información para el paciente:

Se deben explicar al paciente y a su familia los riesgos de hipoglucemia, sus síntomas y su tratamiento, además de todas las posibles situaciones que predisponen a su desarrollo.

El paciente debe ser informado de la importancia de seguir las medidas dietéticas, de la necesidad de realizar un ejercicio regular y de controlar regularmente la glucemia.

Control deficiente de la glucemia

En pacientes tratados con un antidiabético oral, el control de la glucemia puede estar afectado por alguno de los siguientes factores: administración concomitante de preparaciones que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (ver sección 4.5), fiebre, un traumatismo, infecciones o una intervención quirúrgica.

En algunos casos, puede ser necesario administrar insulina.

La eficacia hipoglucemiante de los fármacos antidiabéticos orales, incluida la gliclazida, puede atenuarse a lo largo del tiempo en muchos pacientes. Esto puede ser debido a la agravación de la diabetes o a la disminución de la respuesta al tratamiento. Este fenómeno se conoce como fracaso secundario, que se debe distinguir del fracaso primario que se produce cuando el fármaco es ineficaz desde la primera utilización. Antes de considerar un fracaso secundario, se debe evaluar si el ajuste de la dosis y el cumplimiento de las medidas dietéticas son adecuados.

Alteraciones de la glucemia

Se han notificado alteraciones de la glucosa en sangre, incluyendo hipoglucemia e hiperglucemia, en pacientes diabéticos que reciben tratamiento concomitante con

fluoroquinolonas, especialmente en pacientes de edad avanzada. De hecho, se recomienda un control cuidadoso de la glucosa en sangre en todos los pacientes que reciben Diamicron 60 mg y fluoroquinolonas al mismo tiempo.

Pruebas de laboratorio

Se recomienda medir los niveles de hemoglobina glicosilada (glucosa plasmática en ayunas) para evaluar el control de la glucemia. También puede ser útil la automonitorización de la glucemia.

El tratamiento de pacientes con una deficiencia de G6PD con sulfonilureas puede producir anemia hemolítica. Dado que gliclazida pertenece al grupo químico de las sulfonilureas, debe tenerse precaución en los pacientes con una deficiencia de G6PD y debe considerarse un tratamiento alternativo distinto a una sulfonilurea.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. No se recomienda su uso en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa y galactosa.

Efectos indeseables:

En base a la experiencia con gliclazida, se han notificado las siguientes reacciones adversas:

Hipoglucemia

La reacción adversa más frecuente con gliclazida es hipoglucemia.

Al igual que otras sulfonilureas, el tratamiento con Diamicron puede provocar hipoglucemia, en particular si los horarios de las comidas son irregulares y si se saltan comidas.

Los posibles síntomas de hipoglucemia son: cefalea, hambre intensa, náuseas, vómitos, lasitud, alteraciones del sueño, nerviosismo, agresividad, mala concentración, disminución de la vigilancia y reacciones lentas, depresión, confusión, alteraciones visuales y del habla, afasia, temblor, parestias, alteraciones sensoriales, vértigos, sensación de impotencia, pérdida del autocontrol, delirio, convulsiones, respiración superficial, bradicardia, mareos y pérdida de conocimiento, pudiendo terminar en coma y muerte.

Además, se pueden observar signos de contrarregulación adrenérgica: sudoración, piel húmeda, ansiedad, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina de pecho y arritmias cardíacas.

En general, los síntomas desaparecen después de la ingesta de hidratos de carbono (azúcar). Sin embargo, los edulcorantes artificiales no tienen este efecto. La experiencia con otras sulfonilureas muestra que la hipoglucemia puede reaparecer incluso cuando las medidas tomadas fueron eficaces en un primer momento.

Si el episodio hipoglucémico es grave o prolongado, incluso si se controla temporalmente con la ingesta de azúcar, puede ser necesario un tratamiento médico inmediato o incluso la hospitalización.

Otros efectos adversos

Se han comunicado trastornos gastrointestinales, incluyendo dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea y estreñimiento. Estos pueden evitarse o minimizarse si gliclazida se toma con el desayuno.

Se han comunicado con menor frecuencia los siguientes efectos adversos:

Reacciones cutáneas y subcutáneas: Erupción cutánea, prurito, urticaria, angioedema, eritema, erupción maculopapular, ampollas (como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), y excepcionalmente, erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Alteraciones hematológicas: Las alteraciones hematológicas son raras. Pueden incluir anemia, leucopenia, trombocitopenia, granulocitopenia. Estas en general revierten con la interrupción del tratamiento.

Alteraciones hepáticas: Elevación de las enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina) o hepatitis (casos aislados). Interrumpir el tratamiento si aparece ictericia colestásica. Estos síntomas suelen desaparecer después de interrumpir el tratamiento.

Alteraciones oculares: Pueden aparecer molestias visuales transitorias especialmente al inicio del tratamiento, debido a cambios en la glucemia.

Efectos de clase

Al igual que con otras sulfonilureas, se han observado las siguientes reacciones adversas: casos de eritrocitopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica, pancitopenia, vasculitis alérgica, hiponatremia, niveles elevados de enzimas hepáticas e incluso alteración de la función hepática (ej: con colestasis e ictericia) e incluso hepatitis que remitió tras la retirada del tratamiento o progresó a fallo hepático con amenaza vital en casos aislados.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

Posología y método de administración:

La dosis diaria de Diamicron 60 mg puede variar de medio comprimido a 2 comprimidos al día, es decir, de 30 a 120 mg por vía oral en una única toma con el desayuno.

Se recomienda que el comprimido(s) se trague entero, sin masticar ni trocear.

Si se olvida una dosis, no se debe aumentar la dosis del día siguiente.

Como sucede con todos los fármacos hipoglucemiantes, la dosis se ajustará en función de la respuesta metabólica de cada paciente (glucemia, HbA1c).

Forma de administración

Dosis inicial:

La dosis inicial recomendada es de 30 mg al día (medio comprimido de Diamicron 60 mg).

Si la glucemia está adecuadamente controlada, esta dosis se puede utilizar como tratamiento de mantenimiento.

Si el control de la glucemia no es el adecuado, esta dosis se podrá aumentar a 60, 90 ó 120 mg al día, en pasos sucesivos. El intervalo entre cada incremento de dosis deberá ser de al menos 1 mes, salvo si la glucemia del paciente no disminuye después de dos semanas de tratamiento. En este caso, la dosis puede aumentarse al final de la segunda semana de tratamiento.

La dosis diaria máxima recomendada es de 120 mg.

Un comprimido de liberación modificada de Diamicron 60 mg es equivalente a dos comprimidos de liberación modificada de Diamicron 30 mg. La divisibilidad del comprimido de liberación modificada Diamicron 60 mg permite una mayor flexibilidad en la dosificación.

Reemplazo de Diamicron 80 mg comprimido por Diamicron 60 mg, comprimido ranurado de liberación modificada:

1 comprimido de Diamicron 80 mg es comparable a 30 mg de la formulación de liberación modificada (esto es, medio comprimido de Diamicron 60 mg). En consecuencia, el reemplazo se puede llevar a cabo con una cuidadosa monitorización sanguínea.

Reemplazo de otro antidiabético oral por Diamicron 60 mg:

Se puede utilizar Diamicron 60 mg para sustituir otro antidiabético oral.

Cuando se haga el cambio por Diamicron 60 mg se deberá tener en cuenta la dosis y la vida media del fármaco antidiabético previo.

En general, no es necesario un periodo de transición. Se utilizará preferentemente una dosis inicial de 30 mg y después se ajustará según se ha descrito anteriormente para adaptarse a la respuesta metabólica de cada paciente.

Si se reemplaza una sulfonilurea hipoglucemiante de vida media prolongada, puede ser necesario un periodo de varios días sin tratamiento para evitar un efecto aditivo de ambos productos, que podría provocar una hipoglucemia.

Se deberá utilizar el procedimiento descrito anteriormente para cambiar el tratamiento a Diamicron 60 mg: es decir comenzar con una dosis inicial de 30 mg/día y aumentarla paulatinamente según la respuesta metabólica observada.

Tratamiento combinado con otros fármacos antidiabéticos orales:

Se puede administrar Diamicon 60 mg combinado con biguanidas, inhibidores de la alfa glucosidasa o insulina.

En pacientes no controlados adecuadamente con Diamicon 60 mg, se puede iniciar el tratamiento concomitante con insulina bajo un estrecho control médico.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Diamicon 60 mg se prescribirá siguiendo la misma pauta posológica que la recomendada para pacientes menores de 65 años.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada se puede utilizar la misma pauta posológica que en pacientes con función renal normal, monitorizando cuidadosamente al paciente.

Estos datos se han confirmado en ensayos clínicos.

Pacientes con riesgo de hipoglucemia

Hiponutridos o malnutridos,

Con patologías endocrinas graves o mal compensadas (hipopituitarismo, hipotiroidismo, insuficiencia adrenocorticotropa),

Finalización de un tratamiento con corticosteroides prolongado y/o a dosis elevadas,

Vasculopatía grave (enfermedad coronaria grave, patología carotídea grave, enfermedad vascular difusa);

El tratamiento se iniciará utilizando la dosis diaria mínima de 30 mg.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Diamicon 60 mg en niños y adolescentes.

No se dispone de datos en niños.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Los siguientes productos pueden aumentar el riesgo de hipoglucemi

Asociación contraindicada

Miconazol (vía sistémica, gel oral)

Aumenta el efecto hipoglucemiante con posible aparición de síntomas hipoglucémicos o incluso de coma.

Asociaciones que no se recomiendan

Fenilbutazona (vía sistémica)

Aumenta el efecto hipoglucémico de las sulfonilureas (desplaza su unión a las proteínas plasmáticas y /o reduce su eliminación).

Es preferible utilizar otro fármaco antiinflamatorio o, de lo contrario, advertir al paciente y resaltar la importancia de la automonitorización de la glucemia: en caso necesario, ajustar la dosis durante y después del tratamiento con el fármaco antiinflamatorio.

Alcohol

Aumenta la reacción hipoglucémica (inhibiendo las reacciones compensatorias) y puede provocar la aparición de coma hipoglucémico.

Evitar la ingesta de alcohol o medicamentos que contengan alcohol.

Asociaciones que requieren precauciones de empleo

Se puede potenciar el efecto reductor de glucosa en sangre y en consecuencia en algunos casos puede producirse hipoglucemia, cuando se toma uno de los siguientes fármacos:

Otros agentes antidiabéticos (insulinas, acarbosa, metformina, tiazolidinedionas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, agonistas del receptor GLP-1), beta-bloqueantes, fluconazol, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril, enalapril), antagonistas de receptores H₂, IMAOs (inhibidores de la monoaminoxidasa), sulfamidas, claritromicina y agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Los siguientes productos pueden provocar un aumento de la glucemia

Asociación que no se recomienda

Danazol

Posee efecto diabético.

Si no se puede evitar el uso de este fármaco, advertir al paciente y resaltar la importancia de la monitorización de los niveles de glucosa en sangre y orina.

Puede ser necesario ajustar la dosis del antidiabético durante y después del tratamiento con danazol.

Asociaciones que requieren precauciones

Clorpromazina (agente neuroléptico)

Las dosis altas (> 100 mg de clorpromazina al día) aumentan la glucemia (liberación reducida de insulina).

Advertir al paciente y destacar la importancia de la monitorización de la glucemia. Puede ser necesario ajustar la dosis del antidiabético durante y después del tratamiento con el neuroléptico.

Glucocorticoides (vía sistémica y vía local: intraarticular, cutánea y preparados rectales) y tetracosactida

Aumentan la glucemia con posibilidad de cetosis (tolerancia reducida a los hidratos de carbono, debido a los glucocorticoides).

Advertir al paciente y destacar la importancia de la monitorización de la glucemia, en particular al inicio del tratamiento. Puede ser necesario ajustar la dosis del fármaco antidiabético durante y después del tratamiento con glucocorticoides.

Ritodrina, salbutamol, terbutalina

Intravenosos (IV).

Aumentan la glucemia debido a sus efectos agonistas beta-2.

Destacar la importancia de la monitorización de la glucemia. En caso necesario, reemplazar por insulina.

Preparaciones que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

La Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) disminuye la exposición a gliclazida.

Destacar la importancia de la monitorización de la glucemia.

Los siguientes productos pueden causar alteraciones de la glucemia:

Asociación que requiere precauciones durante su uso

Fluoroquinolonas

En caso de uso concomitante de Diamicon 60 mg y una fluoroquinolona, el paciente debe ser advertido del riesgo de una alteración de la glucemia, y se debe destacar la importancia de la monitorización de la glucemia.

Asociación que debe tenerse en cuenta

Tratamiento con anticoagulantes (ej. warfarina...)

Las sulfonilureas pueden potenciar el efecto anticoagulante durante la administración simultánea.

Puede ser necesario el ajuste del anticoagulante.

Uso en Embarazo y lactancia: Embarazo

No hay datos o éstos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de gliclazida en mujeres embarazadas, aunque hay algunos datos con otras sulfonilureas.

En estudios con animales, gliclazida no es teratogénica.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de gliclazida durante el embarazo.

Se debe conseguir el control de la diabetes antes del embarazo, para reducir el riesgo de malformaciones congénitas ligadas a la diabetes incontrolada.

No se recomiendan los agentes hipoglucemiantes, la insulina es el fármaco de primera elección para el tratamiento de la diabetes durante el embarazo. Se recomienda cambiar el tratamiento hipoglucemiante a insulina antes de intentar el embarazo, o tan pronto como se descubra.

Lactancia

Se desconoce si gliclazida/metabolitos se excretan en la leche materna. Dado el riesgo de hipoglucemia neonatal, la gliclazida está contraindicada en madres dando el pecho. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Fertilidad

No se observaron efectos sobre la fertilidad o la función reproductora en ratas hembras y machos.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Diamicron 60 mg no tiene influencia, o es insignificante, sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, los pacientes deben poder reconocer los síntomas de hipoglucemia y deben tener cuidado cuando conducen o utilizan maquinaria, especialmente al comienzo del tratamiento.

Sobredosis:

La sobredosis de sulfonilureas puede provocar hipoglucemia.

Los síntomas moderados de hipoglucemia, sin pérdida de conocimiento y sin signos neurológicos, deben corregirse con la ingesta de hidratos de carbono, el ajuste de la dosis y/o la modificación de la dieta. La monitorización estricta deberá continuar hasta que el médico esté seguro de que el paciente está fuera de peligro.

Son posibles las reacciones hipoglucémicas graves, con coma, convulsiones u otras alteraciones neurológicas, y deben ser tratadas como una urgencia médica que requiere la hospitalización inmediata.

Si se diagnostica o sospecha un coma hipoglucémico, el paciente recibirá una inyección I.V. rápida de 50 ml de solución concentrada de glucosa (20 al 30 %). Esto deberá ir seguido de una perfusión continua de una solución de glucosa más diluida (al 10 %) a una velocidad necesaria para mantener la glucemia por encima de 1 g/l.

Se deberá monitorizar estrechamente a los pacientes y, en función del estado del paciente después del episodio, el médico decidirá si es necesaria una monitorización posterior.

La diálisis no resulta de utilidad en estos pacientes, debido a la fuerte unión de la gliclazida a proteínas.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: A10BB09 Grupo farmacoterapéutico: sulfonilureas

Mecanismo de acción

La gliclazida es una sulfonilurea hipoglucemiante, fármaco antidiabético oral, que se diferencia de otros compuestos similares por contener un N en el anillo heterocíclico con un enlace endocíclico.

La gliclazida reduce la glucemia estimulando la secreción de insulina por las células β de los islotes de Langerhans. El aumento de la secreción de insulina postprandial y de péptido C persiste después de dos años de tratamiento.

Además de estas propiedades metabólicas, la gliclazida tiene propiedades hemovasculares.

Eficacia clínica y seguridad

Efectos sobre la liberación de insulina

En los diabéticos de tipo 2, la gliclazida restaura el primer pico de secreción de la insulina en respuesta a la ingesta de glucosa y aumenta la segunda fase de la secreción de insulina. Se observa un aumento significativo en la respuesta de la insulina después de la estimulación inducida por una comida o por glucosa.

Propiedades hemovasculares

La gliclazida disminuye la microtrombosis por dos mecanismos que pueden estar implicados en las complicaciones de la diabetes:

Una inhibición parcial de la agregación y adhesión plaquetaria, con una disminución de los marcadores de activación plaquetaria (beta tromboglobulina y tromboxano B_2), un efecto sobre la actividad fibrinolítica del endotelio vascular con aumento de la actividad del tPA.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

Los niveles plasmáticos aumentan progresivamente durante las primeras 6 horas, alcanzando una meseta entre seis y doce horas después de la administración oral.

La variabilidad intraindividual es baja.

La gliclazida se absorbe totalmente. La ingesta de alimentos no afecta a la tasa o el grado de absorción.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 95 %. El volumen de distribución es de alrededor de 30 litros. Una administración única diaria de Diamicron 60 mg mantiene concentraciones plasmáticas eficaces de gliclazida durante 24 horas.

Biotransformación

La gliclazida se metaboliza principalmente en el hígado y se excreta por la orina: en orina se detecta menos del 1 % del fármaco sin metabolizar. No se han detectado metabolitos activos en plasma.

Eliminación

La vida media de eliminación de la gliclazida varía entre 12 y 20 horas.

Linealidad/No linealidad

La relación entre la dosis administrada hasta 120 mg y el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) es lineal.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se han observado modificaciones clínicamente significativas en los parámetros farmacocinéticos en los pacientes ancianos.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Sin requisitos especiales.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de julio de 2018.