

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДІАГЛІЗИД[®] MR
(DIAGLIZID MR)

Склад:

діюча речовина: гліклазид;

1 таблетка містить гліклазиду 30 мг;

допоміжні речовини: гіпромелоза, лактози моногідрат, коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки з модифікованим вивільненням.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з плоскою поверхнею, зі скошеними краями і рискою або без риси, білого або білого зі злегка жовтуватим відтінком кольору. Допускається мармуровість.

Фармакотерапевтична група.

Протидіабетичні засоби. Пероральні цукрознижувальні засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Гліклазид. Код АТХ А10В В09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Гліклазид є похідним сульфанілсечовини, синтетичний пероральний гіпоглікемічний препарат другої генерації, який знижує рівень глюкози в крові шляхом стимуляції β-клітин підшлункової залози. Препарат відновлює ранній пік секреції інсуліну при надходженні глюкози до організму та підсилює другу фазу секреції інсуліну β-клітинами. Гліклазид підвищує ефективність дії інсуліну, знижує інсулінорезистентність шляхом підвищення утилізації та накопичення глюкози у м'язах і зниження її синтезу у печінці. Препарат підсилює стимульований інсуліном обмін глюкози, прискорюючи її транспорт до тканин, а також активуючи глікоген-синтетазу м'язів.

Гліклазид протидіє розвитку діабетичних судинних ускладнень, включаючи мікроангіопатії та атероматозні макроангіопатії. Цей ефект реалізується шляхом зменшення адгезії та агрегації тромбоцитів, нормалізації метаболізму простагландинів (баланс яких порушений при цукровому діабеті), посилення судинної фібринолітичної активності. Крім того, препарат є потужним акцептором вільних радикалів (при цукровому діабеті спостерігається значне збільшення їх продукування), нормалізує проникність судин, протидіє розвитку мікротромбозу та атерогенезу. Гліклазид сповільнює відкладення ліпідів. Препарат сприяє зниженню ваги, нормалізує ліпідний метаболізм (знижує концентрацію холестерину, тригліцеридів, вільних жирних кислот у плазмі крові).

Фармакокінетика. Після внутрішнього прийому гліклазид повністю абсорбується у шлунково-кишковому тракті. Прийом їжі не впливає на швидкість та ступінь його абсорбції. Після прийому таблеток з модифікованим вивільненням концентрація гліклазиду прогресивно зростає протягом перших 6 годин, після чого досягає постійного рівня, який утримується від 6 до 12 годин. Індивідуальні відмінності фармакокінетики у пацієнтів незначні. Зв'язування гліклазиду з білками плазми крові досягає 95 %. Гліклазид метаболізується переважно в печінці та виводиться нирками у вигляді неактивних метаболітів. Період напіввиведення гліклазиду з організму

становить приблизно 16 годин. В осіб літнього віку не виявлено суттєвих відмінностей фармакокінетичних параметрів у порівнянні з молодими людьми. Разова добова доза гліклазиду 30 мг у таблетках з модифікованим вивільненням забезпечує збереження ефективної концентрації препарату в плазмі крові протягом 24 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Цукровий діабет II типу у дорослих:

- зниження та контроль глюкози в крові при неможливості нормалізувати рівень глюкози тільки дієтою, фізичними вправами чи зменшенням маси тіла;
- попередження ускладнень цукрового діабету II типу: зниження ризику макро- та мікросудинних ускладнень, зокрема нових випадків або погіршення нефропатії у пацієнтів з цукровим діабетом II типу, які лікуються за стратегією інтенсивного контролю глікемії.

Противоказання.

- Підвищена чутливість до гліклазиду або до інших препаратів сульфонілсечовини, сульфаніламідів або до будь-якого компонента препарату;
- інсулінзалежний цукровий діабет (I тип);
- діабетична прекома та кома, діабетичний кетоацидоз (у таких випадках рекомендоване застосування інсуліну);
- тяжка печінкова або ниркова недостатність;
- лікування міконазолом;
- період годування груддю;
- лікування хінолонами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При застосуванні препаратів, одночасне призначення з якими може спричинити гіпо- або гіперглікемію, слід попередити пацієнта про необхідність ретельного контролю рівня глюкози в крові під час лікування. Може бути необхідною корекція дози цукрознижувального препарату під час та після лікування цими лікарськими засобами.

Препарати, одночасне призначення з якими може підвищити ризик виникнення гіпоглікемії.

Противоказане одночасне застосування з:

міконазолом (для системного застосування, гель для ротової порожнини), оскільки він посилює гіпоглікемічний ефект з можливим розвитком симптомів гіпоглікемії і навіть коми.

Хінолони посилюють гіпоглікемічний ефект з можливим розвитком тяжкої, глибокої, персистуючої гіпоглікемії, симптоми якої важко контролювати, або навіть з розвитком коми, зокрема у пацієнтів літнього віку з нирковою недостатністю.

Не рекомендоване одночасне застосування з:

фенілбутазоном (для системного застосування) через посилення гіпоглікемічного ефекту похідних сульфонілсечовини (заміщає їх зв'язок з протеїнами плазми та/або зменшує їх виведення);

алкоголем через підвищення ризику виникнення гіпоглікемічних реакцій (внаслідок інгібування компенсаторних реакцій), що може призвести до

гіпоглікемічної коми. Слід уникати вживання алкоголю та препаратів, що містять алкоголь.

Комбінації, що потребують обережності

При одночасному застосуванні з одним із нижчезазначених препаратів іноді може виникнути гіпоглікемія через посилення гіпоглікемічного ефекту: інші цукрознижувальні препарати (інсулін, акарбоза, метформін, тіазолідиндіони, інгібітори дипептидилпептидази-4, агоністи рецепторів глюкагонподібного пептиду-1 (ГПП-1)), β -блокатори (пропранолол, інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл), антагоністи H_2 -рецепторів, інгібітори MAO, сульфаніламід, кларитроміцин та нестероїдні протизапальні препарати.

Препарати, одночасне призначення з якими може підвищити ризик виникнення гіперглікемії.

Не рекомендоване одночасне застосування з:

даназолом, оскільки він чинить діабетогенну дію.

Комбінації, що потребують обережності:

хлорпромазин (нейролептик) при застосуванні високих доз (понад 100 мг на добу) підвищує рівень глюкози в крові (через зменшення вивільнення інсуліну);

глюкокортикоїди (для системного та місцевого застосування: внутрішньосуглобові, на шкірні та ректальні препарати) та тетраозактиди підвищують рівень глюкози в крові з можливим розвитком кетоацидозу (зменшують толерантність до вуглеводів);

ритодрин, сальбутамол, тербуталін (внутрішньовенний) можуть підвищувати рівень глюкози крові внаслідок β_2 -агоністичного ефекту.

Комбінації, які слід брати до уваги:

антикоагулянти (наприклад варфарин тощо) — при одночасному застосуванні з антикоагулянтами похідні сульфонілсечовини можуть потенціювати антикоагулянтну дію останніх. У разі необхідності дозу антикоагулянтів можна відкоригувати.

Препарати звіробою (Hypericum perforatum) знижують концентрацію гліклазиду. Слід наголосити на важливості контролю глюкози в крові.

Особливості застосування.

Гіпоглікемія. Цей препарат слід призначати тільки тим пацієнтам, які мають можливість регулярно харчуватися (включаючи сніданок). Важливо регулярно приймати вуглеводи, оскільки підвищення ризику гіпоглікемії виникає тоді, коли їжа приймається пізно, у неадекватній кількості або якщо ця їжа із низьким вмістом вуглеводів.

Виникнення гіпоглікемії більш вірогідне при низькокалорійному харчуванні, довготривалому або сильному фізичному навантаженні, вживанні алкоголю або застосуванні комбінації гіпоглікемічних препаратів.

При прийомі препаратів сульфанілсечовини може виникати гіпоглікемія (див. розділ «Побічні реакції»). Іноді гіпоглікемія може бути тяжкою та тривалою. В такому випадку може бути необхідною госпіталізація та призначення глюкози на декілька днів.

Для зниження ризику виникнення епізодів гіпоглікемії необхідно брати до уваги індивідуальні особливості пацієнтів, давати їм чіткі пояснення та ретельно підбирати дозу.

Фактори, що підвищують ризик виникнення гіпоглікемії:

- пацієнт відмовляється або не може виконувати рекомендації лікаря (особливо це стосується пацієнтів літнього віку);
- незадовільне, нерегулярне харчування, періоди голодування та зміни дієти;
- дисбаланс між фізичним навантаженням та вживанням вуглеводів;
- вживання алкоголю;
- ниркова недостатність;
- тяжка печінкова недостатність;
- передозування препарату;
- певні порушення ендокринної системи: порушення функції щитовидної залози, гіпопітуїтаризм та адреналова недостатність;
- одночасне застосування певних медичних засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ниркова та печінкова недостатність: фармакокінетика та/або фармакодинаміка гліклазиду може змінюватися у пацієнтів з печінковою та тяжкою нирковою недостатністю. Епізоди гіпоглікемії у таких пацієнтів можуть бути тривалими, тому потребують відповідного лікування.

Пацієнта та членів його родини потрібно проінформувати про фактори ризику та умови, які можуть сприяти виникненню гіпоглікемії, про симптоми гіпоглікемії (див. розділ «Побічні реакції») та способи їх усунення.

Пацієнт має бути проінформований про важливість дотримання рекомендацій лікаря щодо дієти, про важливість регулярного виконання фізичних вправ та регулярного моніторингу глюкози крові.

Погіршення контролю глікемії у пацієнтів, які отримують цукрознижувальні препарати, може бути спричинено: препаратами звіробою (*Hypericum perforatum*) або будь-яким супутнім лікуванням, яке може впливати на метаболізм гліклазиду, інфекцією, пропасницею, травмою або хірургічним втручанням. У деяких випадках може бути необхідним призначення інсуліну.

Гіпоглікемічна ефективність будь-якого перорального цукрознижувального засобу, в тому числі гліклазиду, може з часом змінюватись. Це може бути внаслідок прогресування тяжкості захворювання або через зниження відповіді на лікування. Цей феномен відомий як вторинна недостатність, яка відрізняється від первинної недостатності, коли препарати є неефективними від самого початку лікування. Перш ніж робити висновок щодо розвитку вторинної недостатності у пацієнта, необхідно перевірити коректність призначеної дози та дотримання пацієнтом дієти.

Порушення концентрації глюкози в крові, в тому числі гіпо- та гіперглікемія спостерігалися у хворих на цукровий діабет, особливо у літніх, що одержували супутнє лікування фторхінолонами. Рекомендується ретельний моніторинг рівня глюкози крові у всіх пацієнтів, які отримують одночасно Діаглізид® MR і фторхінолони.

Лабораторні показники. Для оцінки контролю рівня глюкози в крові рекомендовано визначати рівень гліколізованого гемоглобіну (або рівень глюкози в крові натще).

У пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази застосування препаратів сульфанілсечовини може спричинити виникнення гемолітичної анемії. Таким пацієнтам гліклазид слід призначати з обережністю та розглянути

питання щодо призначення альтернативної терапії без застосування препаратів сульфанілсечовини.

До складу препарату входить лактоза, тому пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, синдромом мальабсорбції глюкози та галактози, недостатністю лактази Лаппа не слід призначати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Пероральні цукрознижувальні препарати (включаючи Діаглізид[®] MR) не слід застосовувати у період вагітності. Досвід застосування гліклазиду у період вагітності обмежений (менш ніж 300 випадків застосування вагітними), також обмежені дані щодо застосування інших препаратів сульфанілсечовини. Дослідження на тваринах показали, що гліклазид не чинить тератогенної дії.

Бажано уникати прийому гліклазиду у період вагітності.

Контроль за рівнем глюкози має бути досягнутий ще до планування вагітності для зменшення ризику виникнення аномалій, що пов'язані з неконтрольованим діабетом. При плануванні або одразу після встановлення вагітності необхідно перевести жінку з пероральних цукрознижувальних препаратів на інсулін.

Годування груддю. Відсутні дані щодо проникнення гліклазиду або його метаболітів у грудне молоко. Діаглізид[®] MR протипоказаний у період годування груддю через можливість виникнення неонатальної гіпоглікемії. Не можна виключити ризик для новонароджених та немовлят.

Фертильність. У доклінічних дослідженнях впливу на фертильність або репродуктивну здатність самок та самців щурів встановлено не було.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Діаглізид[®] MR може мати незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами. Пацієнтам слід знати симптоми гіпоглікемії, вміти їх розпізнавати та у разі їх виникнення бути обережними під час керування автомобілем або роботи з іншими механізмами, особливо на початку лікування.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

Призначається тільки дорослим.

Добова доза може змінюватися від 1 до 4 таблеток (від 30 до 120 мг на добу).

Добову дозу слід приймати одноразово під час сніданку.

Таблетки слід ковтати цілими (не роздрібнювати та не жувати).

Якщо хворий забув прийняти таблетки, не слід збільшувати дозу наступного дня.

Як і всі цукрознижувальні засоби, Діаглізид[®] MR потребує індивідуального підбору дози залежно від індивідуальної відповіді пацієнта на лікування (рівень глюкози в крові, глікозильований гемоглобін HbA1c).

Початкова доза та підбір дози. Рекомендована початкова доза становить 30 мг (1 таблетка) на добу. При ефективному контролі рівня глюкози можна продовжувати лікування цією дозою. У разі необхідності посилення контролю рівня глюкози в крові добова доза може послідовно підвищуватись до 60 мг (2 таблетки), 90 мг (3 таблетки) або 120 мг (4 таблетки). Підвищення дози рекомендується проводити поступово, з інтервалом 1 місяць, окрім випадків,

коли не спостерігалось зменшення рівня глюкози крові протягом 2 тижнів лікування. У такому разі дозу можна збільшити наприкінці другого тижня лікування.

Максимальна рекомендована добова доза – 120 мг (4 таблетки).

Переведення пацієнта з препаратів, що містять гліклазид 80 мг, на Діаглізид[®] MR 30 мг, таблетки з модифікованим вивільненням: 1 таблетка, що містить гліклазид 80 мг, відповідає 1 таблетці препарату Діаглізид[®] MR 30 мг. Необхідно ретельно контролювати показники крові під час переведення на Діаглізид[®] MR 30 мг.

Переведення пацієнта з інших пероральних цукрознижувальних препаратів на Діаглізид[®] MR 30 мг: Діаглізид[®] MR 30 мг можна призначити замість іншого перорального цукрознижувального препарату. При цьому потрібно брати до уваги дозування та період напіввиведення останнього. Перехідний період зазвичай не потрібний. Розпочинати слід з дози 30 мг із подальшою корекцією дози (див. «Початкова доза та підбір дози»).

При переведенні з гіпоглікемічних препаратів сульфанілсечовини, що мають триваліший період напіввиведення, ніж Діаглізид[®] MR 30 мг, перерва у лікуванні на кілька днів може бути необхідною для уникнення сумарного ефекту двох препаратів та розвитку гіпоглікемії. Лікування препаратом Діаглізид[®] MR 30 мг розпочинають з дози 30 мг на добу (1 таблетка) з подальшою корекцією дози із дотриманням правил, які описують початок лікування та підбір дози (див. вище).

Одночасне застосування з іншими протидіабетичними препаратами: Діаглізид[®] MR 30 мг можна застосовувати у комбінації з бігуанідами, інгібіторами альфа-глюкозидази та інсуліном. При недосягненні адекватного контролю глюкози крові у пацієнтів, які приймають Діаглізид[®] MR 30 мг, можна розпочати одночасно терапію інсуліном під ретельним медичним наглядом.

Для пацієнтів літнього віку (понад 65 років) режим дозування препарату Діаглізид[®] MR 30 мг є таким самим, як і для пацієнтів віком до 65 років.

Для пацієнтів із нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості режим дозування препарату Діаглізид[®] MR 30 мг є таким самим, як і для пацієнтів з нормальною функцією нирок, але пацієнт має перебувати під ретельним наглядом.

Для пацієнтів, які належать до групи ризику виникнення гіпоглікемії (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), рекомендується мінімальна початкова доза 30 мг на добу.

Для пацієнтів з тяжкими захворюваннями судин (ішемічна хвороба серця, тяжка патологія каротидних судин, дифузні захворювання судин) рекомендується мінімальна початкова доза 30 мг на добу.

Для попередження ускладнень цукрового діабету II типу. Відповідно до досліджень ADVANCE необхідно дотримуватися стратегії інтенсивного контролю глікемії (рівень HbA_{1c} ≤ 6,5 %). Стратегія інтенсивного контролю глікемії передбачає поступове підвищення дози Діаглізиду[®] MR 30 мг до 120 мг на добу. Підвищення дози слід проводити під контролем рівня HbA_{1c} з

дотриманням строгих рекомендацій щодо дієти та фізичних вправ, контролюючи ризик розвитку гіпоглікемії. Також можливе додавання інших цукрознижувальних препаратів, таких як метформін, акарбоза, тіазолідиндіони або інсулін.

Діти. Безпека та ефективність застосування гліклазиду дітям та підліткам (віком до 18 років) не вивчалися. Дані щодо застосування препарату дітям відсутні.

Передозування.

Передозування похідними сульфонілсечовини може спричинити розвиток гіпоглікемії.

Помірно виражені симптоми гіпоглікемії без втрати свідомості чи неврологічних ознак потрібно відкоригувати прийомом вуглеводів, корекцією дозування і/або змінами в дієті. Потрібно продовжувати ретельний моніторинг, поки лікар не впевниться, що стан пацієнта поза небезпекою. Важкі гіпоглікемічні реакції, такі як кома, судоми чи інші неврологічні розлади, є можливими та повинні лікуватись як невідкладні медичні стани, що потребують термінової госпіталізації.

У разі діагностування гіпоглікемічної коми чи її ймовірного розвитку пацієнту потрібно провести швидку внутрішньовенну ін'єкцію 50 мл концентрованого розчину глюкози (20 % чи 30 %). Після цього слід проводити тривалу інфузію менш концентрованого розчину глюкози (10 %) з такою швидкістю, щоб підтримувати рівень глюкози в крові понад 1 г/л. Пацієнти повинні знаходитись під ретельним контролем та залежно від стану пацієнта лікар вирішує, чи подальший моніторинг є необхідним. У зв'язку з тим що гліклазид міцно зв'язується з білками плазми крові, користі від проведення гемодіалізу немає.

Побічні реакції.

При застосуванні гліклазиду повідомлялося про зазначені нижче побічні реакції.

Гіпоглікемія. Як і при застосуванні інших препаратів сульфонілсечовини, прийом гліклазиду може спричинити гіпоглікемію при нерегулярному харчуванні і особливо якщо прийом їжі був пропущений. Виникнення гіпоглікемії може супроводжуватися характерними симптомами, а саме: головний біль, сильне відчуття голоду, нудота, блювання, втомлюваність, порушення сну, збудження, агресивність, зниження концентрації та уваги, уповільнення реакцій, депресія, сплутаність свідомості, порушення зору та мовлення, афазія, тремор, парези, порушення чутливості, запаморочення, відчуття безсилля, втрата самоконтролю, марення, судоми, поверхневе дихання, брадикардія, сонливість та втрата свідомості, що може призвести до коми та летального наслідку.

Крім того, можуть спостерігатися розлади з боку адренергічної системи: пітливість, липка шкіра, тривога, тахікардія, артеріальна гіпертензія, пальпітація, біль за грудиною, аритмія.

Зазвичай симптоми гіпоглікемії зникають після прийому вуглеводів (цукру). Однак прийом цукрозамінників у цьому випадку не буде ефективним. Досвід застосування інших препаратів сульфонілсечовини свідчить про те, що, навіть коли спочатку прийняті заходи були ефективними, гіпоглікемія може виникнути знову.

Якщо епізод гіпоглікемії є тяжким або довготривалим і стан пацієнта тимчасово контролюється завдяки прийому цукру, необхідна невідкладна медична допомога або навіть госпіталізація.

З боку шлунково-кишкового тракту: біль в абдомінальній ділянці, нудота, блювання, диспепсія, діарея та запор. Дотримання рекомендацій щодо приймання препарату під час сніданку допоможе уникнути або мінімізувати виникнення цих проявів.

Рідше спостерігаються такі небажані ефекти:

З боку шкіри та підшкірної тканини: висипання, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, еритема, макулопапульозні висипання, бульозні реакції (такі як синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз).

З боку системи крові та лімфатичної системи (виникають рідко): анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, гранулоцитопенія. Зазвичай ці явища зникають після відміни лікування.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, лужної фосфатази), гепатит (поодинокі випадки). У разі виникнення холестатичної жовтяниці лікування препаратом слід припинити. Зазначені небажані ефекти зазвичай зникають після відміни препарату.

З боку органів зору: через зміни рівня глюкози в крові можливі тимчасові порушення зору, особливо на початку лікування.

Реакції, характерні для класу препаратів сульфонілсечовини: випадки еритроцитопенії, агранулоцитозу, гемолітичної анемії, панцитопенії, алергічного васкуліту, гіпонатріємії, підвищення рівня печінкових ферментів та навіть порушення функції печінки (наприклад з холестазом та жовтяницею), гепатиту з регресією після відміни препаратів сульфонілсечовини або у поодиноких випадках з подальшою печінковою недостатністю, що загрожувала життю.

У групі пацієнтів з цукровим діабетом II типу, які лікувалися за стратегією інтенсивного контролю глікемії, не було виявлено не описаних раніше небажаних реакцій. Кілька пацієнтів перенесли тяжку гіпоглікемію. Більшість епізодів гіпоглікемії спостерігались у пацієнтів, яким застосовували супутню інсулінотерапію.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є дуже важливими. Це дає змогу здійснювати постійний моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичних працівників закликають повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності.

3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в захищеному від світла та недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 3 або 6 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.