

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Гліклада

(Gliclada®)

### **Склад:**

*діюча речовина:* гліклазид;

1 таблетка з модифікованим вивільненням містить 60 мг гліклазиду;

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

**Лікарська форма.** Таблетки з модифікованим вивільненням.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки від білого до майже білого кольору, овальної форми, двоопуклі.

**Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні засоби. Цукрознижувальні засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Гліклазид. Код АТХ А10В В09.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Гліклазид – пероральний цукрознижувальний препарат, похідне сульфонілсечовини, яке відрізняється від інших препаратів наявністю гетероциклічного кільця, що містить азот та має ендоциклічні зв'язки.

Гліклазид знижує рівень глюкози у плазмі крові внаслідок стимуляції секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози. Підвищення рівня постпрандіального інсуліну та секреція С-пептиду зберігаються навіть після 2 років застосування препарату. Гліклазид має також гемоваскулярні властивості.

Вплив на інсуліносекрецію.

У хворих на діабет II типу гліклазид відновлює ранній пік інсуліносекреції у відповідь на надходження глюкози та підвищує другу фазу секреції інсуліну. Значне збільшення виділення інсуліну відбувається відповідно до вжитої їжі або навантаження глюкозою.

Гемоваскулярні властивості.

Гліклазид зменшує мікротромбоз завдяки двом механізмам, які можуть бути задіяні у розвитку ускладнень цукрового діабету:

- частково інгібує агрегацію та адгезію тромбоцитів, зменшує кількість маркерів активації тромбоцитів ( $\beta$ -тромбоглобулін, тромбоксан  $B_2$ );
- впливає на фібринолітичну активність ендотелію судин (підвищує активність tPA).

Первинна кінцева точка складалась із основних макроваскулярних (кардіоваскулярна смерть, нелетальний інфаркт міокарда, нелетальний інсульт) і мікроваскулярних (нові випадки або погіршення нефропатії, ретинопатії) подій.

У клінічні дослідження було включено 11140 пацієнтів. Протягом 6 тижнів періоду введення у дослідження пацієнти продовжували приймати звичну для них цукрознижувальну терапію. Далі пацієнтам за рандомізованим принципом був призначений режим стандартного контролю глікемії (n = 5569) або режим із призначенням гліклазиду, таблеток з модифікованим вивільненням, в основі стратегії інтенсивного контролю глікемії (n = 5571). Стратегія інтенсивного контролю глікемії базувалася на призначенні гліклазиду, таблеток з модифікованим вивільненням, із самого початку лікування або на призначенні гліклазиду, таблеток з модифікованим вивільненням, замість стандартної терапії (терапії, яку отримував пацієнт на момент включення), з можливим підвищенням дози до максимальної та потім з додаванням за необхідності інших цукрознижувальних препаратів, таких як метформін, акарбоза, тіазолідиндіони або інсулін. Пацієнти знаходилися під ретельним медичним наглядом та суворо дотримувалися дієти.

Спостереження тривало 4,8 року. Результатом лікування гліклазидом, таблетками з модифікованим вивільненням, що був в основі стратегії інтенсивного контролю глікемії (середній досягнутий рівень HbA1c - 6,5 %), порівняно зі стандартним контролем глікемії (середній досягнутий рівень HbA1c - 7,3 %), було достовірне сумарне зниження на 10 % відносного ризику основних макро- та мікросудинних ускладнень ((HR) 0,90, 95 % CI [0,82; 0,98] p = 0,013; 18,1 % пацієнтів із групи інтенсивного контролю порівняно з 20 % пацієнтів із групи стандартного контролю). Переваги стратегії інтенсивного контролю глікемії з призначенням гліклазиду, таблеток з модифікованим вивільненням, в основі терапії були обумовлені:

- достовірним зниженням відносного ризику основних мікроваскулярних подій на 14 % (HR 0,86, 95 % CI [0,77; 0,97], p = 0,014; 9,4 % проти 10,9 %);
- достовірним зниженням відносного ризику нових випадків або прогресування нефропатії на 21 % (HR 0,79, 95 % CI [0,66-0,93], p = 0,006; 4,1 % проти 5,2 %);
- достовірним зниженням на 8 % відносного ризику мікроальбумінурії, що виникла вперше (HR 0,92, 95 % CI [0,85-0,99], p = 0,030; 34,9 % проти 37,9 %);
- достовірним зниженням відносного ризику ниркових подій на 11 % (HR 0,89, 95 % CI [0,83; 0,96], p = 0,001; 26,5 % проти 29,4 %).

Наприкінці дослідження 65 % та 81,1 % пацієнтів групи інтенсивного контролю (проти 28,8 % та 50,2 % групи стандартного контролю) досягли мети HbA1c  $\leq$ 6,5 % та  $\leq$ 7 % відповідно. 90 % пацієнтів групи інтенсивного контролю приймали гліклазид, таблетки з модифікованим вивільненням (середня добова доза становила 103 мг), 70 % з них приймали максимальну добову дозу 120 мг. У групі інтенсивного контролю глікемії на основі гліклазиду, таблеток з

модифікованим вивільненням, маса тіла пацієнтів залишалася стабільною.

Переваги стратегії інтенсивного контролю глікемії на основі гліклазиду, таблеток з модифікованим вивільненням, не залежали від зниження артеріального тиску.

#### *Фармакокінетика.*

##### *Абсорбція*

Рівень гліклазиду в плазмі крові підвищується впродовж перших 6 годин, досягаючи плато, яке утримується від шести до дванадцяти годин після введення препарату.

Індивідуальні коливання незначні.

Гліклазид повністю всмоктується. Вживання їжі не впливає на швидкість і ступінь всмоктування.

##### *Розподіл*

Зв'язування з білками плазми крові становить приблизно 95 %. Залежність між прийнятою дозою в діапазоні до 120 мг та площею під кривою «концентрація-час» лінійна. Об'єм розподілу становить приблизно 30 літрів.

##### *Метаболізм*

Гліклазид метаболізується переважно в печінці та виводиться із сечею, менше 1 % діючої речовини виводиться із сечею у незміненому вигляді. Активні метаболіти у плазмі крові відсутні.

##### *Виведення*

Період напіввиведення гліклазиду становить 12–20 годин.

У пацієнтів літнього віку не відзначається клінічно значущих змін фармакокінетики препарату.

Разовий прийом препарату Гліклада, таблеток з модифікованим вивільненням, підтримує ефективну концентрацію гліклазиду 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 та зменшенням маси тіла.

##### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до гліклазиду або до інших препаратів сульфонілсечовини,

- сульфаніламідів або до будь-якого компонента препарату;
- цукровий діабет (I тип);
  - діабетична прекома та кома, діабетичний кетоацидоз;
  - тяжка печінкова або ниркова недостатність (у такому разі рекомендується застосування інсуліну);
  - лікування міконазолом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
  - період годування груддю.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

При застосуванні препаратів, одночасне призначення з якими може спричинити гіпо- або гіперглікемію, необхідно 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 препаратами.

#### Лікарські засоби, одночасне призначення з якими може підвищити ризик гіпоглікемії Протипоказана комбінація

**Міконазол** (для системного застосування, гель для ротової порожнини) посилює гіпоглікемічний ефект з можливим розвитком симптомів гіпоглікемії або навіть розвитком коми.

#### Комбінації, які не рекомендовані

**Фенілбутазон** (для системного застосування) посилює гіпоглікемічний ефект сульфонілсечовини (заміщає її зв'язок з білками плазми крові і/або зменшує її виведення).

Бажано застосувати інший протизапальний засіб, а також слід попередити пацієнта та звернути його увагу на важливість самостійного контролю. В разі необхідності дозу препарату корегують під час і після терапії протизапальним засобом.

**Алкоголь** посилює гіпоглікемічну реакцію (шляхом пригнічення компенсаторних реакцій), що може призвести до початку гіпоглікемічної коми. Слід уникати вживання алкоголю та прийому препаратів, що містять алкоголь.

#### Комбінації, що потребують обережності

Посилення гіпоглікемічної дії препарату і в деяких випадках гіпоглікемія може розвинути в результаті одночасного застосування з такими медичними препаратами: інші цукрознижувальні препарати (інсулін, акарбоза, метформін, тіазолідиндіони, інгібітори дипептидилпептидази-4, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)), бета-блокатори, флуконазол, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) (каптоприл, еналаприл), антагоністи H<sub>2</sub>-рецептора, інгібітори MAO, сульфонаміди, кларитроміцин і нестероїдні протизапальні засоби.

#### Лікарські засоби, що можуть спричинити підвищення рівня глюкози в крові

#### Комбінації, які не рекомендовані

**Даназол:** чинить діабетогенну дію. Якщо не можна уникнути застосування цієї активної

речовини, пацієнта слід попередити та звернути його увагу на важливість контролю рівня глюкози в сечі та в крові. Може виникнути потреба у коригуванні дози антидіабетичного засобу під час і після лікування даназолом.

#### Комбінації, що потребують обережності

**Хлорпромазин** (нейролептик): застосування високих доз хлорпромазину (>100 мг на добу) підвищує рівень глюкози у крові (внаслідок зниження секреції інсуліну). Пацієнта слід попередити та звернути його увагу на важливість контролю рівня глюкози в крові. Може виникнути потреба у коригуванні дози антидіабетичної активної речовини під час і після лікування нейролептиком.

**Глюкокортикоїди** (для системного і місцевого застосування: внутрішньосуглобові, на шкірні та ректальні препарати) і **тетракозактрин** підвищують рівень глюкози в крові з можливим розвитком кетоацидозу (внаслідок зменшення толерантності до вуглеводів). Пацієнта слід попередити та звернути його увагу на важливість контролю рівня глюкози в крові, особливо на початку лікування. Може виникнути потреба у коригуванні дози антидіабетичного засобу під час і після лікування глюкокортикоїдами.

**Ритодрин, сальбутамол, тербуталін** (внутрішньовенно) підвищують рівень глюкози в крові внаслідок дії  $\beta$ -2-агоністів. Слід звернути увагу пацієнта на важливість контролю рівня глюкози в крові. Якщо необхідно, слід перевести пацієнта на інсулін.

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

#### Препарати, які можуть спричинити дисглікемію

#### Комбінації, що потребують обережності

**Фторхінолони**: у разі одночасного застосування з гліклазидом пацієнта слід попередити про ризик виникнення дисглікемії та про важливість моніторингу рівня глюкози в крові.

#### Комбінації, щодо яких є застереження

**Терапія антикоагулянтами** (такими як варфарин та ін.) препарати сульфонілсечовини можуть посилювати антикоагулянтну дію під час супутнього лікування. Може бути потрібним коригування дози антикоагулянту.

### **Особливості застосування.**

#### Гіпоглікемія

Лікування призначають пацієнтам, які мають можливість дотримуватися повноцінного та регулярного режиму харчування (включаючи сніданок). Важливим є регулярне вживання вуглеводів через підвищення ризику гіпоглікемії, що виникає у разі, коли їжу приймають пізно, у неадекватній кількості або якщо ця їжа із низьким вмістом вуглеводів. Ризик виникнення гіпоглікемії зростає у разі низькокалорійного харчування, довготривалого та напруженого фізичного навантаження, при вживанні алкоголю або під час застосування комбінації гіпоглікемічних засобів.

Гіпоглікемія може виникати внаслідок одночасного застосування препаратів сульфонілсечовини (див. розділ «Побічні реакції») і в деяких випадках може мати тяжкий і тривалий характер. Іноді потрібна госпіталізація та застосування глюкози протягом кількох днів.

Ретельне обстеження пацієнтів, застосування певної дози препарату і чітке дотримання режиму дозування та застосування є необхідними заходами зниження ризику появи епізодів гіпоглікемії.

Фактори, що підвищують ризик виникнення гіпоглікемії:

- відмова або (особливо у пацієнтів літнього віку) неспроможність пацієнта виконувати рекомендації лікаря;
- низькокалорійне або нерегулярне харчування, пропуски вживання їжі, періоди голодування або зміни у дієті;
- порушення балансу між фізичним навантаженням та рівнем споживання вуглеводів;
- ниркова недостатність;
- тяжка печінкова недостатність;
- передозування препаратом Гліклада;
- певні захворювання ендокринної системи: захворювання щитовидної залози, гіпопітуїтаризм та недостатність надниркових залоз;
- супутнє застосування певних інших медичних препаратів (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 або тяжкою нирковою недостатністю. Епізоди гіпоглікемії, що виникають у таких пацієнтів, можуть бути тривалими і потребують певних заходів.

#### Інформація для пацієнтів

Пацієнта та членів його родини слід попередити про ризик виникнення гіпоглікемії, пояснити її симптоми (див. розділ «Побічні реакції») та способи їх усунення.

Пацієнти повинні усвідомлювати важливість дієти, регулярних фізичних навантажень та регулярного визначення рівня глюкози у крові.

#### Порушення режиму регуляції рівня глюкози у крові

Погіршення контролю глікемії у пацієнтів, які отримують цукрознижувальні препарати, може бути спричинено: препаратами звіробою (*Hypericum perforatum*), інфекцією, пропасницею, травмою або хірургічним втручанням. У деяких випадках може бути необхідним призначення інсуліну. Гіпоглікемічна ефективність будь-якого перорального антидіабетичного препарату, включаючи гліклазид, з часом знижується у багатьох пацієнтів: це може відбуватися внаслідок прогресування тяжкості діабету або зниження реакції на лікування. Це явище відоме як вторинна недостатність, що відрізняється від первинної, коли активна речовина виявляється

неефективною при лікуванні препаратом першого ряду. Потрібне відповідне коригування дози та дотримання дієти, перш ніж віднести пацієнта до групи вторинної відмови.

### Дисглікемія.

Повідомляли про порушення рівня глюкози крові, включаючи гіпоглікемію та гіперглікемію у пацієнтів з діабетом, які отримували одночасну терапію з фторхінолонами, зокрема у пацієнтів літнього віку. Саме тому всім пацієнтам, які одночасно отримують гліклазид та фторхінолони, рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози крові.

### Лабораторні аналізи

Рекомендується визначати рівень гліколізованого гемоглобіну (або рівень цукру в плазмі венозної крові натще). Самостійний контроль рівня глюкози в сироватці крові також може бути доцільним.

Лікування пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази препаратами сульфонілсечовини може призвести до гемолітичної анемії. Оскільки гліклазид належить до хімічного класу препаратів сульфонілсечовини, то пацієнтам із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази слід бути обережними, також слід розглянути питання альтернативного лікування препаратами, які не містять сульфонілсечовини.

*Пацієнти з порфірією:* випадки виникнення гострої порфірії описані при застосуванні деяких інших препаратів сульфонілсечовини у пацієнтів з порфірією.

### *Особливі застереження щодо деяких компонентів*

Гліклада містить лактозу. Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю лактози, з галактоземією або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні приймати цей препарат.

### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Вагітність. Дані щодо застосування гліклазиду під час вагітності відсутні або їх кількість обмежена (менш ніж 300 випадків застосування вагітними), також обмежені дані щодо застосування інших препаратів сульфонілсечовини. Дослідження на тваринах показали, що гліклазид не чинить тератогенної дії.

Як запобіжний захід бажано уникати прийому гліклазиду під час вагітності.

Контроль за рівнем глюкози повинен бути досягнений ще до планування вагітності для зменшення ризику виникнення аномалій, пов'язаних із неконтрольованим діабетом.

Для лікування діабету в період вагітності препаратом першого вибору є інсулін, а пероральні гіпоглікемічні препарати не є прийнятними.

При плануванні або одразу після встановлення вагітності необхідно перевести жінку з пероральних цукрознижувальних препаратів на інсулін.

Період годування груддю. Відсутні дані щодо проникнення гліклазиду або його метаболітів у грудне молоко. Гліклазид протипоказаний під час годування груддю

через можливість виникнення неонатальної гіпоглікемії. Не можна виключити ризику 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 з іншими механізмами.*

Гліклада може мати незначний вплив на здатність керувати автомобілем або працювати зі складними механізмами. Проте пацієнтам слід бути уважними щодо появи симптомів гіпоглікемії та обережними при керуванні автомобілем або роботі зі складними механізмами, особливо на початку лікування.

### **Спосіб застосування та дози.**

Пероральне застосування призначається тільки дорослим.

Добова доза може змінюватися із 30 до 120 мг 1 раз на добу під час сніданку. Рекомендується приймати таблетку цілою, не розжовуючи.

У разі пропущення прийому таблетки наступного дня не слід збільшувати дозу.

Як і при застосуванні будь-яких цукрознижувальних засобів, дозування потребує підбору залежно від індивідуальної відповіді пацієнта на лікування (рівень глюкози у крові, гліколізований гемоглобін HbA<sub>1c</sub>).

#### Початкова доза та підбір дози.

Рекомендована початкова доза становить 30 мг на добу. При ефективному контролі рівня глюкози можна продовжувати лікування цією дозою. У разі необхідності посилення контролю рівня глюкози у крові добову дозу можна послідовно підвищувати до 60 мг, 90 мг або 120 мг. Підвищення дози рекомендується проводити з інтервалом в 1 місяць (це не стосується пацієнтів, у яких зменшення рівня глюкози крові не спостерігалось протягом 2 тижнів лікування). У такому разі дозу можна збільшити наприкінці другого тижня лікування.

Максимальна рекомендована добова доза – 120 мг (2 таблетки).

1 таблетка з модифікованим вивільненням препарату Гліклада 60 мг еквівалентна 2 таблеткам гліклазиду 30 мг з модифікованим вивільненням.

Переведення пацієнта з препаратів негайного вивільнення, що містять гліклазид у дозі 80 мг, на Глікладу, таблетки з модифікованим вивільненням по 60 мг.

1 таблетка, що містить гліклазид у дозі 80 мг, відповідає 1 таблетці з модифікованим вивільненням 30 мг. Необхідно ретельно контролювати показники крові під час переведення на Глікладу, таблетки з модифікованим вивільненням по 60 мг.

Переведення пацієнта з інших пероральних цукрознижувальних препаратів на Глікладу,



#### таблетки з модифікованим вивільненням.

Гліклазид 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, як описано вище («Початкова доза та підбір дози»).

При переведенні з гіпоглікемічних препаратів сульфанілсечовини, що мають триваліший період напіввиведення, ніж гліклазид, перерва у лікуванні на кілька днів може бути необхідною для уникнення сумарного ефекту двох препаратів та розвитку гіпоглікемії. При переведенні пацієнта з інших пероральних цукрознижувальних препаратів на гліклазид, таблетки з модифікованим вивільненням, лікування розпочинають, як описано вище («Початкова доза та підбір дози»).

#### Одночасне застосування з іншими протидіабетичними препаратами.

Гліклазид можна застосовувати у комбінації з бігуанідами, інгібіторами  $\alpha$ -глюкозидази та інсуліном. При недосягненні адекватного контролю глюкози крові у пацієнтів, які приймають гліклазид, можна розпочати одночасне лікування інсуліном під ретельним медичним наглядом.

#### Пацієнти літнього віку.

Для пацієнтів віком від 65 років корекція дози не потрібна.

#### Пацієнти зі порушеннями функції нирок.

Для пацієнтів із нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня корекція дози не потрібна. Пацієнт повинен перебувати під ретельним медичним наглядом.

#### Пацієнти групи ризику виникнення гіпоглікемії:

- пацієнти, які страждають від недоїдання або неповноцінного харчування;
- пацієнти з тяжкими захворюваннями ендокринної системи або її порушенням (гіпопітуїтаризм, гіпотиреоз, адренкортикотрофічна недостатність);
- пацієнти після відміни тривалої і/або високодозованої кортикостероїдної терапії;
- пацієнти з тяжкими судинними захворюваннями (тяжка ішемічна хвороба серця, тяжка каротидна недостатність, дифузна хвороба судин).

Рекомендується застосовувати мінімальну початкову добову дозу 30 мг.

Пацієнти 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.

Необхідно дотримуватися стратегії інтенсивного контролю глікемії (рівень HbA<sub>1c</sub>  $\leq$  6,5 %). Стратегія інтенсивного контролю глікемії передбачає поступове підвищення дози від 60 до 120 мг на добу. Підвищення дози слід проводити під контролем рівня HbA<sub>1c</sub> із суворим

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

*Діти.*

Не рекомендовано призначати препарат Гліклада дітям через відсутність даних щодо застосування препарату цієї категорії пацієнтів.

### ***Передозування.***

Передозування похідними сульфонілсечовини може призвести до розвитку гіпоглікемії.

Симптоми помірної гіпоглікемії (без втрати свідомості або ознак неврологічних розладів) потрібно усунути шляхом прийому вуглеводів, корекції дози і/або зміни дієти. Необхідно забезпечити ретельний нагляд за пацієнтом до нормалізації стану хворого.

У разі розвитку тяжкої гіпоглікемії з комою, судомами або іншими неврологічними розладами хворого слід негайно госпіталізувати та провести заходи невідкладної медичної допомоги.

При діагностуванні або при підозрі на розвиток гіпоглікемічної коми пацієнту необхідно швидко внутрішньовенно ввести 50 мл концентрованого розчину глюкози (20-30 %). Далі слід ввести шляхом тривалої інфузії менш концентрований розчин глюкози (10 %) при швидкості, яка підтримуватиме рівень глюкози в крові більше 1 г/л. Лікар повинен забезпечити ретельний нагляд за хворим і залежно від стану пацієнта прийняти рішення про необхідність подальшого спостереження за ним.

Внаслідок сильного зв'язування гліклазиду з білками плазми крові діаліз не є ефективним для таких пацієнтів.

### ***Побічні реакції.***

На основі досвіду застосування гліклазиду та похідних сульфонілсечовини повідомляли про нижчезазначені побічні ефекти.

#### Гіпоглікемія

Нерегулярне харчування, особливо пропуск прийомів їжі під час терапії препаратами сульфонілсечовини, в тому числі й препаратом Гліклада, може призвести до розвитку гіпоглікемії. Ймовірні симптоми гіпоглікемії: головний біль, сильне відчуття голоду, нудота, блювання, стомленість, порушення сну, відчуття тривоги, дратівливість, зниження концентрації та уваги, уповільнення реакцій, депресія, сплутаність свідомості, порушення зору і мови, афазія, тремор, парез, порушення чутливості, запаморочення, відчуття безсилля, втрата самоконтролю, марення, судоми, поверхневе дихання, брадикардія, сонливість, втрата свідомості і навіть розвиток коми з летальним наслідком.

Крім того, можуть спостерігатися прояви розладу адренергічної системи: підвищена пітливість,

липкість шкіри, відчуття тривоги, тахікардія, артеріальна гіпертензія, пальпітація, біль за грудиною, аритмія.

Зазвичай симптоми зникають після прийому вуглеводів (цукру). Проте штучні підсолоджувачі ефекту не дають. Досвід застосування інших препаратів сульфонілсечовини демонструє, що гіпоглікемія може виникати повторно, навіть якщо ефективних заходів було вжито одразу.

Якщо епізоди гіпоглікемії мають тяжкий і тривалий характер, навіть стан пацієнта тимчасово контролюється завдяки прийому цукру, необхідна негайна госпіталізація.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* абдомінальний біль, нудота, блювання, диспепсія, діарея та запор. Ці симптоми можна усунути або звести до мінімуму, якщо приймати гліклазид під час сніданку.

Нижче зазначено небажані ефекти, які зустрічаються рідше.

*З боку шкіри та підшкірної тканини:* висипання, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, еритема, макулопапульозні висипання, бульозні реакції (наприклад, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та аутоімунні бульозні розлади), дуже рідко – медикаментозні висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS).

*З боку кровоносної та лімфатичної систем:* зміни гематологічних показників, включаючи анемію, лейкопенію, тромбоцитопенію, гранулоцитопенію. Ці явища є рідкими та зазвичай проходять після припинення застосування препарату.

*З боку печінки та жовчовивідних шляхів:* збільшення рівня ферментів печінки (АСТ, АЛТ, лужної фосфатази), гепатит (окремі випадки). У разі виникнення холестатичної жовтяниці застосування препарату слід припинити.

Зазначені небажані ефекти зазвичай зникають після відміни препарату.

*З боку органів зору:* тимчасове порушення зору. Через зміну рівня глюкози в крові виникають тимчасові порушення зору, особливо на початку лікування.

#### Ефекти, які притаманні препаратам сульфонілсечовини:

Як і з іншими препаратами сульфонілсечовини, спостерігалися випадки еритроцитопенії, агранулоцитозу, гемолітичної анемії, панцитопенії, алергічного васкуліту, гіпонатріємії, підвищення рівня ферментів печінки та навіть порушення функції печінки (наприклад, із холестазом та жовтяницею) і гепатит, які зникають після припинення прийому сульфонілсечовини або в окремих випадках призводять до загрозової для життя печінкової недостатності.

#### Клінічні дослідження.

Під час дослідження ADVANCE проводився моніторинг серйозних побічних реакцій. У групі пацієнтів із 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 із супутньою інсулінотерапією.

#### Звітування про підозрювані побічні реакції.

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити безперервний нагляд співвідношення між користю і ризиками, пов'язаними із застосуванням лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я повинні подавати інформацію про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

**Термін придатності.**

*Блістери з фольги ламінованої ОПА/Ал/ПВХ та фольги алюмінієвої*

3 роки.

**Умови зберігання.**

*Блістери з фольги ламінованої ОПА/Ал/ПВХ та фольги алюмінієвої*

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 15 таблеток у блістері, по 2, 4 або 6 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Шмар'ешка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.