

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДІАГЛІЗИД® MR

(DIAGLIZID® MR)

Склад:

діюча речовина: гліклазид;

1 таблетка містить гліклазиду 60 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 з рискою і фаскою, білого або білого зі злегка жовтуватим відтінком кольору. На поверхні таблеток допускається мармуровість.

Фармакотерапевтична група. Протидіабетичні засоби. Пероральні цукрознижувальні засоби, крім інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Гліклазид. Код АТХ А10В В09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Діюча речовина гліклазид– це пероральний цукрознижувальний засіб, який є похідним сульфонілсечовини та відрізняється від інших препаратів наявністю гетероциклічного кільця, що містить азот та має ендоециклічні зв'язки.

Гліклазид знижує рівень глюкози у плазмі крові внаслідок стимуляції секреції інсуліну β-клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози. Підвищення рівня постпрандіального інсуліну та секреція С-пептиду зберігаються навіть після 2 років застосування препарату. Окрім вказаних метаболічних властивостей, гліклазид має також гемоваскулярні властивості.

Фармакодинамічні ефекти.

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. Збільшення виділення інсуліну відбувається відповідно до прийнятої їжі чи 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 (β -тромбоглобулін, тромбоксан B_2);
- впливає на фібринолітичну активність ендотелію судин (підвищує активність tPA).

Фармакокінетика.

Всмоктування. Концентрація гліклазиду у плазмі крові прогресивно зростає протягом перших 6 годин після прийому, після чого досягає постійного рівня (плато), що утримується з 6-ої до 12-ої години після застосування. Індивідуальні коливання є незначними. Гліклазид повністю всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Прийом їжі не впливає на швидкість і ступінь абсорбції.

Розподіл. Зв'язування гліклазиду з протеїнами плазми крові становить приблизно 95 %. Об'єм розподілу становить приблизно 30 л. Одноразовий прийом добової дози гліклазиду 60 мг забезпечує ефективну концентрацію гліклазиду у плазмі крові протягом 24 годин.

Біотрансформація. Гліклазид метаболізується переважно у 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 приблизно 12-20 годин.

Лінійність/нелінійність. При застосуванні препарату в дозі до 120 мг відзначається лінійна залежність між прийнятою дозою та концентрацією в плазмі крові.

Особливі групи пацієнтів.

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

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;
- попередження ускладнень цукрового діабету II типу: зниження ризику макро- та мікросудинних ускладнень, зокрема нових випадків або погіршення нефропатії у пацієнтів із

цукровим діабетом II типу, які лікуються за стратегією інтенсивного контролю глікемії.

Протипоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При призначенні препаратів, одночасне застосування з якими може спричинити гіпо- або гіперглікемію (див. нижче), 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.

Препарати, одночасне призначення з якими може підвищити ризик гіпоглікемії.

Протипоказане одночасне застосування

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

Не рекомендоване одночасне застосування

Фенілбутазон (для системного застосування) посилює гіпоглікемічний ефект препаратів сульфонілсечовини (заміщає їх зв'язок з протеїнами плазми та/або зменшує їх виведення).

Алкоголь підвищує ризик виникнення гіпоглікемічних реакцій (внаслідок інгібування компенсаторних реакцій), що може призвести до гіпоглікемічної коми. Слід уникати вживання алкоголю та прийому препаратів, що містять алкоголь.

Комбінації, що потребують обережності

При одночасному застосуванні з одним із нижчезазначених препаратів у деяких випадках може виникнути гіпоглікемія внаслідок посилення гіпоглікемічного ефекту: інші цукрознижувальні препарати (інсуліни, акарбоза, метформін, тiazолідиндіони, інгібітори дипептидилпептидази-4, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)), β-блокатори, флуконазол, інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл), антагоністи H₂-рецепторів, інгібітори MAO, сульфонаміди, кларитроміцин та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).

Препарати, одночасне призначення з якими може підвищити ризик виникнення гіперглікемії

Не рекомендоване одночасне застосування

Даназол чинить діабетогенну дію.

Комбінації, що потребують обережності

Хлорпромазин (нейролептик) при застосуванні у високих дозах (понад 100 мг на добу) підвищує рівень глюкози в крові (внаслідок зменшення вивільнення інсуліну).

Глюкокортикоїди (для системного та місцевого застосування: внутрішньосуглобові, наскірні та ректальні препарати) та тетракозактид підвищують рівень глюкози в крові з можливим розвитком кетоацидозу (зменшують толерантність до вуглеводів).

Внутрішньовенні: ритодрин, сальбутамол, тербуталін підвищують рівень глюкози крові через β_2 -агоністичний ефект.

*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 Діаглізидом MR 60 мг пацієнта слід попередити про ризик виникнення дисглікемії та про важливість моніторингу рівня глюкози крові.

Комбінації, які слід брати до уваги

Антикоагулянти (наприклад варфарин та ін.). При одночасному застосуванні з антикоагулянтами препарати сульфонілсечовини можуть потенціювати антикоагулянтну дію останніх. У разі необхідності дозу антикоагулянтів можна відкоригувати.

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 у випадках, коли їжа приймається пізно, в 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 сульфонілсечовини може виникати гіпоглікемія (див. розділ «Побічні реакції»). Іноді гіпоглікемія може бути тяжкою та тривалою. У 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, пропуски прийому їжі, періоди голодування або зміни дієти;
- дисбаланс між фізичним навантаженням та вживанням вуглеводів;
- ниркова недостатність;
- тяжка печінкова недостатність;
- передозування препарату;
- певні порушення ендокринної системи: порушення функції щитовидної залози, гіпопітуїтаризм та адреналова недостатність;
- одночасне застосування певних лікарських 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 із 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*), 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 змінюватися. Це може бути наслідком прогресування тяжкості захворювання або наслідком зниження відповіді на лікування. Цей феномен відомий як вторинна недостатність, яка відрізняється від первинної недостатності, коли препарати є неефективними від самого початку лікування. Перед тим як робити висновок щодо розвитку вторинної недостатності у пацієнта, необхідно перевірити коректність призначеної дози та дотримання пацієнтом дієти.

Дисглікемія.

Повідомляти про порушення рівня глюкози в крові, включаючи гіпоглікемію і гіперглікемію, у

пацієнтів (особливо літнього віку) з діабетом, які отримують супутнє лікування фторхінолонами. Усім пацієнтам, які отримують одночасно гліклазид і фторхінолони, рекомендується ретельний моніторинг рівня глюкози в крові.

Лабораторні показники. Для оцінки контролю рівня глюкози в крові рекомендовано визначати рівень глікованого гемоглобіну (або рівень глюкози в крові натще). Може також бути корисним самостійний контроль пацієнтами рівня цукру в крові.

У пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ) застосування препаратів сульфонілсечовини може спричинити виникнення гемолітичної анемії. Оскільки гліклазид належить до класу препаратів сульфонілсечовини хімічного походження, слід бути обережними та розглянути питання щодо призначення пацієнтам із Г6ФДГ-недостатністю альтернативної терапії іншого класу.

До складу препарату входить *лактоза*, тому пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, синдромом мальабсорбції глюкози та галактози, недостатністю лактази Лаппа не рекомендовано 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 вагітним), також обмежені дані щодо застосування інших препаратів сульфонілсечовини. Дослідження на тваринах показали, що гліклазид не чинить тератогенної дії. Бажано уникати прийому гліклазиду у період вагітності.

Контроль за рівнем глюкози має бути досягнений ще до планування вагітності для зменшення ризику виникнення аномалій, що пов'язані з неконтрольованим діабетом. При плануванні або одразу після визначення 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 ризику для новонароджених та немовлят.

Фертильність. У доклінічних дослідженнях впливу на фертильність або репродуктивну здатність самок та самців шурів 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. Призначати тільки дорослим.

Добова доза може змінюватися від 30 до 120 мг на добу. Добову дозу слід приймати одноразово під час сніданку.

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

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

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

Початкова доза та підбір дози.

Рекомендована початкова доза становить 30 мг (1 таблетка Діаглізид® MR таблетки по 30 мг) 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, 90 мг або 120 мг. Підвищення дози рекомендується проводити поступово, з інтервалом в 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 (2 таблетки).

Таблетка препарату Діаглізид® MR не підлягає розподілу.

Переведення пацієнта з інших пероральних цукрознижувальних препаратів на Діаглізид®.

Діаглізид® MR можна призначити замість іншого перорального цукрознижувального препарату. При цьому треба брати до уваги дозування та період напіввиведення останнього. Перехідний період зазвичай не потрібний. Розпочинати слід з дози 30 мг (Діаглізид® MR 30 мг) із послідувальною корекцією дози (див. «Початкова доза та підбір дози»).

При переведенні з гіпоглікемічних препаратів сульфонілсечовини, що мають триваліший період напіввиведення, ніж Діаглізид® MR, перерва у лікуванні на кілька днів може бути необхідною для уникнення сумарного ефекту двох препаратів та розвитку гіпоглікемії. Лікування препаратом розпочинати з дози 30 мг (Діаглізид® MR таблетки по 30 мг) на добу з подальшою корекцією дози, як описано вище.

Одночасне застосування з іншими протидіабетичними препаратами.

Діаглізид® MR можна застосовувати у комбінації з бігуанідами, інгібіторами альфа-глюкозидази та інсуліном. При недосягненні адекватного контролю глюкози крові у пацієнтів, які приймають Діаглізид® MR, може бути розпочата одночасна терапія інсуліном під ретельним медичним наглядом.

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

Для пацієнтів із нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня режим дозування

препарату Діаглізид® MR 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 з виникнення гіпоглікемії (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), рекомендується мінімальна початкова доза 30 мг на добу (Діаглізид® MR таблетки по 30 мг).

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

Для попередження ускладнень цукрового діабету II типу.

Стратегія інтенсивного контролю глікемії передбачає поступове підвищення дози Діаглізиду® MR до 120 мг на добу. Підвищення дози слід проводити, контролюючи рівень HbA_{1c}, дотримуючись рекомендацій щодо дієти та фізичних вправ, контролюючи ризик розвитку гіпоглікемії. Також можливе додавання інших цукрознижувальних препаратів, таких як метформін, акарбоза, тіазолідиніони або інсулін.

Діти.

Не рекомендовано призначати Діаглізид® MR дітям через відсутність даних щодо застосування препарату цієї категорії пацієнтів.

Передозування.

Передозування препаратів сульфонілсечовини може спричинити гіпоглікемію.

Симптоми помірної гіпоглікемії (без втрати свідомості та без неврологічних симптомів) необхідно коригувати прийманням вуглеводів (цукру), корекцією дози цукрознижувального препарату та/або дієти. Ретельний нагляд за пацієнтом слід продовжувати, поки лікар не буде впевнений, що пацієнт у безпеці.

Тяжка гіпоглікемія з розвитком коми, конвульсій або інших неврологічних розладів потребує невідкладної медичної допомоги з негайною госпіталізацією.

При встановленні діагнозу гіпоглікемічної коми або при підозрі на розвиток коми пацієнту необхідно швидко внутрішньовенно ввести 50 мл концентрованого розчину глюкози (від 20 % до 30 %) з подальшим постійним введенням менш концентрованого розчину глюкози (10 %) з частотою, яка буде підтримувати рівень глюкози в крові понад 1 г/л. Необхідно забезпечити постійний нагляд за пацієнтом. Залежно від стану пацієнта лікар приймає рішення щодо подальшого моніторингу.

Гліклазид має високий рівень зв'язування з білками плазми, тому застосування діалізу є неефективним.

Побічні реакції.

Найчастішою побічною реакцією при застосуванні гліклазиду є *гіпоглікемія*. Як і при застосуванні інших препаратів сульфонілсечовини, прийом гліклазиду може спричинити гіпоглікемію при нерегулярному харчуванні і особливо у разі пропуску прийому їжі. Виникнення гіпоглікемії може супроводжуватися характерними симптомами, такими як 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 летальних наслідків.

Крім того, можливі розлади з боку адренергічної системи: пітливість, липка шкіра, тривожність, 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 у разі ефективності вжитих заходів гіпоглікемія може виникнути знову.

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

Шлунково-кишкові розлади, включаючи біль в абдомінальній ділянці, нудоту, блювання, диспепсію, діарею та запор. Дотримання рекомендацій щодо прийому препарату під час сніданку допоможе уникнути або мінімізувати виникнення цих проявів.

Рідше спостерігаються нижчезазначені 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) та дуже рідко – медикаментозні висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS).

З боку системи крові та лімфатичної системи: гематологічні розлади виникають рідко та можуть включати анемію, тромбоцитопенію, лейкопенію, гранулоцитопенію. 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 можуть виникнути 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.

Клінічні дослідження. Під час дослідження ADVANCE проводили моніторинг серйозних побічних реакцій. У групі пацієнтів з цукровим діабетом II типу, які лікувалися за стратегією інтенсивного контролю глікемії, не було виявлено неописаних раніше небажаних реакцій. Кілька пацієнтів перенесли тяжку гіпоглікемію. Більшість епізодів гіпоглікемії спостерігались у пацієнтів із супутньою інсулінотерапією.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу важливо. Це дасть змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик. Прохання до медичних працівників повідомляти про підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 2 роки.

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

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

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.