

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДІАГЛІЗИД®

(DIAGLIZIDE)

Склад:

діюча речовина: gliclazide;

1 таблетка містить 80 мг гліклазиду у перерахуванні на 100 % речовину;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, повідон, кальцію стеарат, тальк.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого або білого з кремовим відтінком кольору з плоскою поверхнею, рискою та фаскою.

Фармакотерапевтична група.

Гіпоглікемізуючі препарати, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Гліклазид. Код АТХ А10В В09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Гліклазид є похідним сульфонілсечовини і належить до синтетичних пероральних гіпоглікемічних препаратів другої генерації. Препарат відновлює ранній пік секреції інсуліну, впливає на транспортування кальцію у β -клітинах підшлункової залози. Особливість хімічної будови препаратів другої генерації зумовлює їх більшу спорідненість з рецептором сульфонілсечовини на мембрані β -клітин. Ця дія реалізується за таким механізмом: зменшення проникності мембрани β -клітин до іонів калію $\rightarrow$ деполяризація мембрани $\rightarrow$ надходження іонів кальцію через канали, відкриття яких залежить від змін електричного потенціалу мембрани $\rightarrow$ підвищення концентрації внутрішньоклітинного кальцію $\rightarrow$ вивільнення інсуліну з цитоплазматичних гранул. Гліклазид вибірково, з високою спорідненістю та оборотно зв'язується з регуляторною субодиницею КАТФ каналців β -клітин підшлункової залози. Гліклазид підвищує ефективність дії інсуліну, знижує інсулінорезистентність шляхом підвищення утилізації та накопичення глюкози у м'язах і

зниження її синтезу у печінці. Препарат посилює стимульований інсуліном обмін глюкози, прискорюючи її транспортування до тканин, а також активуючи глікоген-синтетазу м'язів. Цукрознижувальний ефект гліклазиду зумовлює стимуляцію секреції ендогенного інсуліну. Цукрознижувальний ефект м'який.

Гліклазид перешкоджає 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), посиленням судинної фібринолітичної активності. Крім того, препарат є потужним акцептором вільних радикалів (при цукровому діабеті спостерігається значне збільшення їх продукування), нормалізує проникність судин, перешкоджає розвитку мікротромбозу та атерогенезу. Гліклазид знижує ступінь вираженості окиснювального стресу. Гліклазид знижує відкладення ліпідів з утворенням атеросклеротичних бляшок. Препарат сприяє зниженню маси тіла, нормалізує ліпідний метаболізм (знижує концентрацію холестерину, тригліцеридів, вільних жирних кислот у плазмі крові).

Фармакокінетика.

Гліклазид швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Прийом їжі та її характер не впливають на швидкість та ступінь його абсорбції. Після перорального застосування 80 мг гліклазиду хворим на інсуліннезалежний цукровий діабет, які отримували цей препарат протягом тижня у цій же дозі, максимальна концентрація у плазмі крові 6-8 мкг/мл – досягалася через 2-3 години. У здорової людини максимальний рівень вмісту препарату –

2-4 мкг/мл – досягається через 4 години після його разового прийому в дозі 80 мг. 87-95 % гліклазиду зв'язується з білками плазми крові. Препарат майже повністю метаболізується, головним чином у печінці. Період напіввиведення гліклазиду з організму становить від 10 до 12 годин. Через 3-6 годин після прийому препарату його метаболіти виявляються в кишечнику. Кліренс плазми крові становить приблизно 13 мл/хв, 60-70 % препарату виводиться з сечею, 10-20 % – з калом.

Клінічні характеристики.

Показання.

Цукровий діабет II типу (інсуліннезалежний) у дорослих при неможливості контролювати концентрацію глюкози в крові тільки дієтою, фізичними вправами або зменшенням маси тіла.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до гліклазиду, інших похідних сульфонілсечовини та до неактивних компонентів препарату;
- цукровий діабет I типу (інсулінозалежний);
- тяжкий кетоацидоз, прекоматозний стан та діабетична кома;

- тяжка ниркова недостатність;
- тяжка печінкова недостатність;
- терапія міконазолом;
- лікування хінолонами;
- період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При застосуванні препаратів, одночасне призначення з якими може спричинити виникнення гіпо- або гіперглікемії, необхідно попередити пацієнта про необхідність ретельного контролю рівня глюкози в крові під час лікування. Може бути необхідною корекція дози цукрознижувального препарату під час і після лікування цими препаратами.

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

Протипоказане одночасне застосування.

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

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

Не рекомендується одночасне застосування.

Фенілбутазон (для системного застосування) посилює гіпоглікемічний ефект похідних сульфонілсечовини (заміщає їхній зв'язок з протеїнами плазми та/або зменшує їх виведення). Рекомендується застосовувати інші нестероїдні протизапальні препарати або попередити пацієнта та підкреслити важливість самостійного контролю глюкози крові. При необхідності дозу цукрознижувального препарату можна відкоригувати під час та після лікування фенілбутозоном.

Алкоголь підвищує ризик виникнення гіпоглікемічних реакцій (через 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 у деяких випадках може виникнути гіпоглікемія через посилення гіпоглікемічного ефекту: інші цукрознижувальні препарати (інсулін, акарбоза, бігуаніди, метформін, тіазолідиндіони, інгібітори дипептидилпептидази-4, агоністи рецепторів глюкагонподібного пептиду-1 (ГПП-1)), β-блокатори, флуконазол, інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл), антагоністи H₂-рецепторів, інгібітори МАО, сульфаніламідні, нестероїдні протизапальні препарати, кларитроміцин.

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

Не рекомендується одночасне застосування.

Даназол має діабетогенну дію. Якщо неможливо уникнути застосування цього препарату, необхідно попередити пацієнта та підкреслити важливість самостійного контролю глюкози крові та сечі. При необхідності доза цукрознижувального препарату може бути відкоригована під час та після лікування даназолом.

Комбінації, що потребують обережності.

Хлорпромазин (нейролептик) при застосуванні високих доз (понад 100 мг на добу) підвищує рівень глюкози в крові (через зменшення вивільнення інсуліну). Необхідно попередити пацієнта та підкреслити важливість самостійного контролю глюкози крові. При необхідності дозу цукрознижувального препарату можна відкоригувати під час та після лікування нейролептиком.

Глюкокортикоїди (для системного та місцевого застосування: внутрішньосуглобні, нашкірні та ректальні препарати) та тетракозактид – підвищують рівень глюкози в крові з можливим розвитком кетоацидозу (зменшують толерантність до вуглеводів). Необхідно попередити пацієнта та підкреслити важливість самостійного контролю глюкози крові, особливо на початку лікування. При необхідності дозу цукрознижувального препарату можна відкоригувати під час та після лікування глюкокортикоїдами.

Ритодрин, сальбутамол, тербуталін (внутрішньовенний) – можуть підвищувати рівень глюкози крові через β_2 -агоністичний ефект.

Препарати звіробоя (*Hypericum perforatum*) знижують концентрацію гліклазиду. Слід підкреслити важливість контролю рівня глюкози крові.

Комбінації, які треба брати до уваги.

Антикоагулянти (наприклад варфарин): при одночасному застосуванні з антикоагулянтами похідні сульфонілсечовини можуть потенціювати антикоагулянтну дію останніх. При необхідності дозу антикоагулянтів можна відкоригувати.

Особливості застосування.

Гіпоглікемія. Цей препарат можна призначати тільки у випадках, якщо пацієнт може дотримуватися регулярного харчування (включаючи сніданок). Регулярний прийом вуглеводів є дуже важливим. У разі затримки прийому їжі, недостатньої кількості їжі або при низькому вмісті вуглеводів підвищується ризик виникнення гіпоглікемії.

Виникнення гіпоглікемії вірогідніше при низькокалорійному або нерегулярному харчуванні, довготривалому або сильному фізичному навантаженні, вживанні алкоголю або одночасному застосуванні інших гіпоглікемічних препаратів.

При прийомі препаратів сульфонілсечовини може виникнути гіпоглікемія. У деяких випадках гіпоглікемія може бути тяжкою та тривалою. У таких випадках може виникнути необхідність у госпіталізації та призначенні глюкози на кілька днів.

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

Фактори ризику, 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, гіпопітуїтизм та адреналова недостатність;
- одночасне застосування певних медичних засобів (див. розділ «Взаємодія лікарських засобів»).

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

Інформація для пацієнта. Пацієнт та члени його родини мають бути проінформованими про фактори ризику та стани, які можуть сприяти виникненню гіпоглікемії, симптоми гіпоглікемії та способи їх усунення. Пацієнта слід проінформувати 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 гіпоглікемічні препарати, може бути спричинено: препаратами звіробою (*Nuregicum 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, у 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 з самого початку лікування. Перед тим як 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 літнього віку, які отримують супутнє лікування фторхінолонами. Рекомендується ретельний моніторинг рівня глюкози крові у всіх пацієнтів, які отримують одночасно Діаглізид® і фторхінолони.

Лабораторні показники: для оцінки контролю рівня глюкози в крові рекомендується визначення рівня гліколізованого гемоглобіну (або рівень глюкози в крові натще).

У пацієнтів із недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази застосування препаратів сульфонілсечовини може спричинити виникнення гемолітичної анемії. Таким пацієнтам гліклазид слід призначати з обережністю та розглянути питання щодо призначення альтернативної терапії.

До складу препарату входить *лактоза*, тому пацієнтам з вродженою непереносимістю галактози, синдромом мальабсорбції глюкози та галактози, недостатністю лактази Лаппа не рекомендується призначати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Пероральні цукрознижувальні препарати (включаючи Діаглізид®) не слід застосовувати у період вагітності. Досвід застосування гліклазиду при вагітності обмежений (менше 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 повинен бути досягнутий ще до планування вагітності для зменшення ризику виникнення аномалій, пов'язаних з неконтрольованим діабетом. При плануванні або одразу після встановлення вагітності необхідно перевести жінку з пероральних цукрознижувальних препаратів на інсулін.

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

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

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

Діаглізид® може незначно впливати на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами.

Пацієнтам необхідно знати симптоми гіпоглікемії, вміти їх розпізнавати та у разі їх виникнення утримуватися від керування автомобілем і роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Призначати дорослим перорально.

Як і всі цукрознижувальні засоби, Діаглізид® потребує індивідуального підбору дози залежно від індивідуальної відповіді пацієнта на лікування. Для пацієнтів, у яких рівень глюкози зазвичай добре контролюється дієтою у випадку тимчасового порушення контролю глюкози, Діаглізид® можна призначати на короткий термін.

Початкова доза. Хворим віком до 65 років – 1 таблетка (80 мг гліклазиду) на добу.

Хворим віком від 65 років слід розпочинати з 40 мг препарату 1 раз на добу (застосовувати препарати гліклазиду з можливістю такого дозування).

Підвищення дози рекомендовано проводити з інтервалом не менше 14 днів з ретельним контролем рівня цукру крові.

Середньодобова доза – 1-3 таблетки Діаглізиду® (таблетки по 80 мг) за два прийоми.

Стандартна доза – 2 таблетки препарату на добу за два прийоми.

Максимальна добова доза – 4 таблетки препарату за два прийоми.

Інші пацієнти високого ризику.

Пацієнтам із недостатнім або нерегулярним харчуванням, або зі значним порушенням загального стану, а також хворим із нирковою або печінковою недостатністю лікування слід розпочинати з мінімальної дози та суворо дотримуватися рекомендацій щодо збільшення дози, щоб уникнути можливості розвитку гіпоглікемічних реакцій.

Пацієнти, які отримують інші пероральні цукрознижувальні препарати:

як і у випадку з іншими цукрознижувальними препаратами сульфонілсечовини, цей препарат може бути призначений замість іншого цукрознижувального препарату без будь-якого перехідного періоду. При переході з іншого препарату сульфонілсечовини, який має триваліший період напіввиведення (наприклад хлорпропамід), на цей препарат пацієнт має бути під ретельним наглядом (більше кількох тижнів), щоб уникнути адитивного ефекту двох препаратів та розвитку гіпоглікемії.

Діти. Безпека та ефективність застосування Діаглізиду® дітям не досліджена, тому препарат не слід застосовувати даній категорії пацієнтів.

Передозування.

Передозування препаратів сульфонілсечовини може спричинити гіпоглікемію.

Симптоми помірної гіпоглікемії (без втрати свідомості та без неврологічних симптомів) необхідно коригувати застосуванням 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 (20-30 %) 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 подальшої тактики.

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

Побічні реакції.

Базуючись на досвіді застосування гліклазиду та інших похідних сульфонілсечовини, можуть спостерігатися нижчезазначені небажані ефекти.

Гіпоглікемія. Як і при застосуванні інших препаратів сульфонілсечовини, прийом гліклазиду може спричинити виникнення гіпоглікемії 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, порушення концентрації уваги та реакції, депресія, сплутаність свідомості, порушення зору та мовлення, афазія, тремор, парези, порушення чутливості, запаморочення, відчуття безсилля, втрата самоконтролю, делірій, судоми, поверхневе дихання, брадикардія, сонливість та втрата свідомості, що може призвести до коми та летального наслідку.

Крім того, можуть мати місце такі ознаки адренергічної контррегуляції як підвищена пітливість, липка шкіра, відчуття тривожності, тахікардія, артеріальна гіпертензія, відчуття серцебиття, напад стенокардії, аритмія.

Зазвичай симптоми гіпоглікемії зникають після прийому вуглеводів (цукру). Проте цукрозамінник є неефективним. Досвід застосування інших препаратів сульфонілсечовини свідчить про те, що стан гіпоглікемії може виникнути знову, навіть якщо спочатку застосовані заходи були ефективними.

Якщо епізод гіпоглікемії є тяжким або довготривалим, пацієнт потребує невідкладної медичної допомоги або госпіталізації, навіть якщо його стан тимчасово контролюється завдяки прийому цукру.

Інші небажані ефекти.

З боку травного тракту: абдомінальний біль, нудота, блювання, диспепсія, діарея та запор. Дотримання рекомендації щодо застосування препарату під час сніданку допоможе уникнути або мінімізувати виникнення цих проявів.

Рідше спостерігаються наступні небажані ефекти.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: висип, свербіж, кропив'янка, еритема, макропапульозні висипання, бульозний висип, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, ангіоневротичний набряк; в поодиноких випадках – медикаментозні висипання з еозинофілією

та системними симптомами (DRESS).

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

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня ферментів печінки (АЛТ, АСТ, лужної фосфатази), гепатит (поодинокі випадки). У разі виникнення жовтяниці лікування препаратом слід припинити.

Зазначені небажані ефекти зазвичай зникають після відміни препарату.

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

Порушення метаболізму: гіпонатріємія.

Порушення, що можуть спостерігатися при застосуванні будь-якого препарату сульфонілсечовини: випадки еритроцитопенії, агранулоцитозу, гемолітичної анемії, панцитопенії та алергічних васкулітів. При застосуванні препаратів сульфонілсечовини були також описані випадки підвищення рівня печінкових ферментів та навіть порушення функції печінки (наприклад з холестазом та жовтяницею) та гепатити, які зменшувалися після відміни цих препаратів або у поодиноких випадках призводили до печінкової недостатності, що загрожувала життю.

Термін придатності.

3 роки.

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

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. 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.