

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 A10B B09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Гліклазид – пероральний цукрознижувальний препарат, похідне сульфанілсечовини, яке 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 островків 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 прийнятої їжі чи навантаження глюкозою.

Гемоваскулярні властивості. Гліклазид зменшує мікротромбоз шляхом двох механізмів, 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).

Попередження ускладнень цукрового діабету II типу.

Переваги стратегії інтенсивного контролю глікемії з призначенням Гліклазиду MR в основі терапії були обумовлені:

- достовірним зниженням відносного ризику основних макроваскулярних ускладнень на 14 %;
- достовірним зниженням відносного ризику нових випадків або прогресуванням нефропатії на 21 % ;
- достовірним зниженням відносного ризику мікроальбумінурії, що виникла вперше, на 8 % ;
- достовірним зниженням відносного ризику ниркових подій на 11 %.

Наприкінці дослідження 65 % та 81,1 % пацієнтів групи інтенсивного контролю (28,8 % та 50,2 % групи стандартного контролю) досягли мети $HbA_{1c} \leq 6,5 \%$ та $\leq 7 \%$ відповідно.

90 % пацієнтів групи інтенсивного контролю приймали Гліклазид MR (середня добова доза складала 103 мг), 70 % з них приймали максимальну добову дозу 120 мг. У групі інтенсивного контролю глікемії на основі Гліклазиду MR маса тіла пацієнтів залишалася стабільною.

Переваги стратегії інтенсивного контролю глікемії на основі Гліклазиду MR не залежали від зниження артеріального тиску.

Фармакокінетика.

Концентрація гліклазиду у плазмі крові прогресивно наростає протягом перших 6 годин після прийому, після чого досягає постійного рівня (плато), який утримується з 6-ої до 12-ої години після застосування. Індивідуальні коливання є незначними.

Гліклазид повністю всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Приймання їжі не впливає на швидкість і ступінь абсорбції.

Зв'язування гліклазиду з протеїнами плазми крові становить приблизно 95 %. Об'єм розподілу становить приблизно 30 л.

Одноразовий прийом добової дози препарату Діаглізид® MR, 60 мг забезпечує ефективну концентрацію гліклазиду у плазмі крові протягом 24 годин.

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

Період напіввиведення гліклазиду становить приблизно 12-20 годин.

Відзначається лінійна залежність між прийнятою дозою препарату до 120 мг і концентрацією у плазмі. У пацієнтів літнього віку не відзначається клінічно значущих змін фармакокінетики препарату.

Клінічні характеристики.

Показання.

Цукровий діабет II типу:

– 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 посилення наявної нефропатії, у пацієнтів з цукровим діабетом II типу.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до гліклазиду або до інших препаратів сульфанілсечовини, сульфаніламідів або до будь-якого компонента препарату;
- інсулінозалежний цукровий діабет (I тип);
- діабетична прекома та кома, діабетичний кетоацидоз;
- тяжка печінкова або ниркова недостатність;
- лікування міконазолом.

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 та після лікування цими препаратами.

Препарати, одночасне призначення з якими підвищує ризик виникнення гіпоглікемії.

Протипоказано одночасне застосування:

міконазол (для системного застосування, гель для ротової порожнини) посилює гіпоглікемічний ефект, можливий розвиток симптомів гіпоглікемії і навіть коми.

Не рекомендовано одночасне застосування:

фенілбутазон (для системного застосування) посилює гіпоглікемічний ефект похідних сульфанілсечовини (заміщає їх зв'язок з протеїнами плазми та/або зменшує їх виведення);

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, метформін, тіазолідиндіони, інгібітори дипептидилпептидази-4, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)), β-блокатори, інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл), флуконазол, антагоністи H₂-рецепторів, сульфаніламід, кларитроміцин, нестероїдні протизапальні препарати, інгібітори MAO.

Препарати, одночасне призначення з якими підвищує ризик виникнення гіперглікемії.

Не рекомендовано одночасне застосування:

даназол 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 *тетракозактид* – підвищують рівень глюкози в крові, можливий розвиток кетоацидозу (зменшують толерантність до вуглеводів);

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

Комбінації, які треба брати до уваги:

антикоагулянти (наприклад *варфарин* та ін.): при одночасному застосуванні з антикоагулянтами похідні сульфанілсечовини можуть потенціювати антикоагулянтну дію останніх. У разі необхідності доза антикоагулянтів може бути відкоригована.

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, у неадекватній кількості або якщо ця їжа із низьким вмістом вуглеводів. 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 таких пацієнтів можуть бути тривалими, тому потребують відповідного лікування.

Погіршення контролю глікемії у пацієнтів, які отримують цукрознижувальні препарати, може бути спричинено 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. Перед тим як робити висновок щодо розвитку вторинної недостатності у пацієнта, необхідно перевірити коректність призначеної дози та дотримання пацієнтом дієти.

Лабораторні показники: для оцінки контролю рівня глюкози в крові рекомендовано визначення рівня 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 рекомендовано призначати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Пероральні цукрознижувальні препарати не слід застосовувати під час вагітності.

Досвід застосування препарату Діаглізид® MR під час вагітності відсутній.

При плануванні або при встановленні вагітності необхідно перевести жінку з пероральних гіпоглікемічних препаратів на інсулін.

Діаглізид® MR протипоказаний під час годування груддю через можливість виникнення гіпоглікемії у дитини.

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

Пацієнтам слід знати симптоми гіпоглікемії, вміти їх розпізнавати та у разі їх виникнення бути обережними під час керування автомобілем або роботи з різними механізмами особливо на початку лікування.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування. Призначається 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 хворий 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, глікозильований 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® MR: 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 таблетки по 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, перерва у лікуванні на кілька днів може бути необхідною для уникнення сумарного ефекту двох препаратів та розвитку гіпоглікемії. Лікування препаратом розпочинають 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 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 HbA1c, 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.

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

Передозування.

Передозування препаратів сульфанілсечовини 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 із 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 %) із 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, тому застосування діалізу є неефективним.

Побічні реакції.

При застосуванні гліклазиду та інших похідних сульфанілсечовини можуть спостерігатися нижчезазначені небажані ефекти.

Гіпоглікемія. Як і при застосуванні інших препаратів сульфанілсечовини, 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, втомленість, 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, поверхнєве 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 сульфанілсечовини 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 під контролем тільки завдяки прийому цукру, необхідна невідкладна медична допомога або навіть госпіталізація.

З боку шлунково-кишкового тракту: абдомінальний біль, нудота, блювання, диспепсія, діарея та запор.

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 (синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз);
- **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 холестатичної жовтяниці лікування препаратом слід припинити.

Зазначені нижче небажані ефекти зазвичай зникали 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 сульфанілсечовини:* 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.

Термін придатності. 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного 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. ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження. Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.