

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 ендоциклічні 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 В₂);
- 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.

Противоказання.

- 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.

Противоказане 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, тіазолідиндіони, інгібітори дипептидилпептидази-4, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)), β -блокатори, флуконазол, інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл), антагоністи H_2 -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, на шкірні 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.

Повідомляли 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 визначити 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 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. 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 HbA1c, дотримуючись рекомендацій щодо дієти та фізичних вправ, контролюючи ризик розвитку гіпоглікемії. Також можливе додавання інших цукрознижувальних препаратів, таких як метформін, акарбоза, тіазолідиндіони 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 гепатобілярної 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 °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 виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

Дата останнього перегляду. 21.03.2019.

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
21.03.2019 № 629
Регистрационное удостоверение
№ UA/6986/01/02

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ДИАГЛИЗИД MR
(DIAGLIZID® MR)

Состав:

действующее вещество: гликлазид;

1 таблетка содержит гликлазида 60 мг;

вспомогательные вещества: гипромеллоза, лактозы моногидрат, коповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки с модифицированным высвобождением.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы с плоской поверхностью с риской и фаской, белого или белого со слегка желтоватым оттенком цвета. На поверхности таблеток допускается мраморность.

Фармакотерапевтическая группа. Противодиабетические средства. Пероральные сахароснижающие средства, за исключением инсулинов. Сульфонамиды, производные мочевины. Гликлазид. Код АТХ А10В В09.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Механизм действия. Действующее вещество гликлазид – это пероральное сахароснижающее средство, которое является производным сульфонилмочевины и отличается от других препаратов наличием гетероциклического кольца, содержащего азот и имеющего эндоциклические связи.

Гликлазид снижает уровень глюкозы в плазме крови вследствие стимуляции секреции инсулина β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. Повышение уровня постпрандиального инсулина и секреция С-пептида сохраняются даже после 2 лет применения препарата. Кроме указанных метаболических свойств, гликлазид имеет также гемоваскулярные свойства.

Фармакодинамические эффекты.

Влияние на инсулиносекрецию. У больных диабетом II типа гликлазид восстанавливает ранний пик инсулиносекреции в ответ на поступление глюкозы и повышает вторую фазу секреции инсулина. Увеличение выделения инсулина происходит в соответствии с принятой пищей или нагрузкой глюкозы.

Гемоваскулярные свойства. Гликлазид уменьшает микротромбоз благодаря двум механизмам, которые могут быть задействованы в развитии осложнений сахарного диабета:

- частично ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, уменьшает количество маркеров активации тромбоцитов (β -тромбоглобулин, тромбоксан В₂)
- влияет на фибринолитическую активность эндотелия сосудов (повышает активность tPA).

Фармакокинетика.

Всасывание. Концентрация гликлазида в плазме крови прогрессивно возрастает в течение первых 6 часов после приема, после чего достигает постоянного уровня (плато), который удерживается с 6-го до 12-го часа после применения. Индивидуальные колебания незначительны. Гликлазид полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Прием пищи не влияет на скорость и степень абсорбции.

Распределение. Связывание гликлазида с протеинами плазмы крови составляет приблизительно 95 %. Объем распределения составляет около 30 л. Однократный прием суточной дозы гликлазида 60 мг обеспечивает эффективную концентрацию гликлазида в плазме крови в течение 24 часов.

Биотрансформация. Гликлазид метаболизируется преимущественно в печени и выводится с мочой, менее 1 % действующего вещества выводится с мочой в неизменном виде. Активные метаболиты в плазме крови отсутствуют.

Выведение. Период полувыведения гликлазида составляет примерно 12-20 часов.

Линейность/нелинейность. При применении препарата в дозе до 120 мг отмечается линейная зависимость между принятой дозой и концентрацией в плазме крови.

Особые группы пациентов.

Пациенты пожилого возраста. У пациентов пожилого возраста не отмечается клинически значимых изменений фармакокинетики препарата.

Клинические характеристики.

Показания.

Сахарный диабет II типа у взрослых:

- снижение и контроль глюкозы в крови при невозможности нормализовать уровень глюкозы только диетой, физическими упражнениями и снижением массы тела;
- предупреждение осложнений сахарного диабета II типа: снижение риска макро- и микрососудистых осложнений, в частности новых случаев или ухудшения нефропатии у пациентов с сахарным диабетом II типа, которые лечатся по стратегии интенсивного контроля гликемии.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к гликлазиду или к другим препаратам сульфонилмочевины, сульфаниламидам, или к любому компоненту препарата;
- сахарный диабет I типа;
- диабетическая прекома и кома, диабетический кетоацидоз (в таких случаях рекомендовано применение инсулина);
- тяжелая печеночная или почечная недостаточность;
- лечение миконазолом;
- период кормления грудью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

При назначении препаратов, одновременное применение с которыми может привести к гипо- или гипергликемии (см. ниже), необходимо предупредить пациента о необходимости тщательного контроля уровня глюкозы в крови во время лечения. Может потребоваться коррекция дозы сахароснижающего препарата во время и после лечения этими препаратами.

Препараты, одновременное назначение с которыми может повысить риск гипогликемии.

Противопоказано одновременное применение

Миконазол (для системного применения, гель для полости рта) усиливает гипогликемический эффект с возможным развитием симптомов гипогликемии и даже развитием комы.

Не рекомендуется одновременное применение

Фенилбутазон (для системного применения) усиливает гипогликемический эффект препаратов сульфонилмочевины (замещает их связь с протеинами плазмы и/или уменьшает их выведение).

Алкоголь повышает риск возникновения гипогликемических реакций (вследствие ингибирования компенсаторных реакций), что может привести к гипогликемической коме. Следует избегать употребления алкоголя и приема препаратов, содержащих алкоголь.

Комбинации, требующие осторожности

При одновременном применении с одним из нижеприведенных препаратов в некоторых случаях может возникнуть гипогликемия вследствие усиления гипогликемического эффекта: другие сахароснижающие препараты (инсулины, акарбоза, метформин, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

(ГПП-1)), β блокаторы, флуконазол, ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл), антагонисты H₂-рецепторов, ингибиторы MAO, сульфонамиды, кларитромицин и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Препараты, одновременное назначение с которыми может повысить риск возникновения гипергликемии

Не рекомендуется одновременное применение

Даназол оказывает диабетогенное действие.

Комбинации, требующие осторожности

Хлорпромазин (нейролептик) при применении в высоких дозах (более 100 мг в сутки) повышает уровень глюкозы в крови (вследствие уменьшения высвобождения инсулина).

Глюкокортикоиды (для системного и местного применения: внутрисуставные, накожные и ректальные препараты) и *тетракозактид* повышают уровень глюкозы в крови с возможным развитием кетоацидоза (уменьшают толерантность к углеводам).

Внутривенные: ритодрин, салбутамол, тербуталин повышают уровень глюкозы крови вследствие β₂-агонистического эффекта.

Препараты зверобоя (Hypericum perforatum) снижают концентрацию гликлазида. Следует подчеркнуть важность контроля глюкозы крови.

Препараты, которые могут вызвать дисгликемию.

Комбинации, требующие осторожности

Фторхинолоны. В случае одновременного применения с Диаглизидом MR 60 мг пациента следует предупредить о риске возникновения дисгликемии и о важности мониторинга уровня глюкозы крови.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

Антикоагулянты (например варфарин и др.). При одновременном применении с антикоагулянтами препараты сульфонилмочевины могут потенцировать антикоагулянтное действие последних. В случае необходимости дозу антикоагулянтов можно откорректировать.

Особенности применения.

Гипогликемия. Этот препарат следует назначать только тем пациентам, которые имеют возможность регулярно питаться (включая завтрак). Важно регулярно принимать углеводы, поскольку повышение риска гипогликемии возникает в случаях, когда пища принимается поздно, в неадекватном количестве или если эта пища с низким содержанием углеводов. Возникновение гипогликемии более вероятно при низкокалорийном питании, длительной или сильной физической нагрузке, употреблении алкоголя или применении комбинации гипогликемических препаратов.

При приеме препаратов сульфонилмочевины может возникать гипогликемия (см. раздел «Побочные реакции»). Иногда гипогликемия может быть тяжелой и продолжительной. В таком случае может потребоваться госпитализация и назначение глюкозы на несколько дней.

Для снижения риска возникновения эпизодов гипогликемии необходимо принимать во внимание индивидуальные особенности пациентов, давать им четкие пояснения и тщательно подбирать дозу.

Факторы, повышающие риск возникновения гипогликемии:

- пациент отказывается или не может выполнять рекомендации врача (особенно это касается пациентов пожилого возраста);
- неудовлетворительное, нерегулярное питание, пропуски приема пищи, периоды голодания или изменения диеты;
- дисбаланс между физической нагрузкой и употреблением углеводов;
- почечная недостаточность;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- передозировка препарата;
- определенные нарушения эндокринной системы: нарушение функции щитовидной железы, гипопитуитаризм и адреналовая недостаточность;
- одновременное применение определенных лекарственных средств (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Почечная и печеночная недостаточность. Фармакокинетика и/или фармакодинамика

гликлазида может меняться у пациентов с печеночной и тяжелой почечной недостаточностью. Эпизоды гипогликемии у таких пациентов могут быть длительными, поэтому требуют соответствующего лечения.

Пациента и членов его семьи нужно проинформировать о факторах риска и условиях, которые могут способствовать возникновению гипогликемии, о симптомах гипогликемии (см. раздел «Побочные реакции») и способах их устранения.

Пациент должен быть проинформирован о важности соблюдения рекомендаций врача относительно диеты, о важности регулярного выполнения физических упражнений и регулярного мониторинга глюкозы крови.

Ухудшение контроля гликемии у пациентов, получающих сахароснижающие препараты, может быть вызвано препаратами зверобоя (*Hypericum perforatum*), инфекцией, лихорадкой, травмой или хирургическим вмешательством. В некоторых случаях может потребоваться назначение инсулина.

Гипогликемическая эффективность любого перорального сахароснижающего средства, в том числе гликлазида, может со временем меняться. Это может быть следствием прогрессирования тяжести заболевания или следствием снижения ответа на лечение. Этот феномен известен как вторичная недостаточность, которая отличается от первичной недостаточности, когда препараты неэффективны с самого начала лечения. Перед тем как делать вывод по развитию вторичной недостаточности у пациента, необходимо проверить корректность назначенной дозы и соблюдение пациентом диеты.

Дисгликемия.

Сообщали о нарушении уровня глюкозы в крови, включая гипогликемию и гипергликемию у пациентов (особенно пожилого возраста) с диабетом, получающих сопутствующее лечение фторхинолонами. Всем пациентам, получающим одновременно гликлазид и фторхинолоны, рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови.

Лабораторные показатели. Для оценки контроля уровня глюкозы в крови рекомендуется определять уровень гликированного гемоглобина (или уровень глюкозы в крови натощак). Может также быть полезным самостоятельный контроль пациентами уровня сахара в крови.

У пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) применение препаратов сульфонилмочевины может вызвать возникновение гемолитической анемии. Поскольку гликлазид относится к классу препаратов сульфонилмочевины химического происхождения, следует быть осторожными и рассмотреть вопрос о назначении пациентам с Г6ФДГ-недостаточностью альтернативной терапии другого класса.

В состав препарата входит *лактоза*, поэтому пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы, недостаточностью лактазы Лаппа не рекомендовано назначать этот препарат.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. Пероральные сахароснижающие препараты (включая Диаглизид MR) не следует применять в период беременности. Опыт применения гликлазида в период беременности ограничен (менее 300 случаев применения беременным), также ограничены данные по применению других препаратов сульфонилмочевины. Исследования на животных показали, что гликлазид не оказывает тератогенного действия. Желательно избегать приема гликлазида в период беременности.

Контроль за уровнем глюкозы должен быть достигнут еще до планирования беременности для уменьшения риска возникновения аномалий, связанных с неконтролируемым диабетом. При планировании или сразу после установления беременности необходимо перевести женщину с пероральных сахароснижающих препаратов на инсулин.

Кормление грудью. Отсутствуют данные о проникновении гликлазида или его метаболитов в грудное молоко. Диаглизид MR противопоказан в период кормления грудью из-за возможности возникновения неонатальной гипогликемии. Нельзя исключить риск для новорожденных и младенцев.

Фертильность. В доклинических исследованиях влияния на фертильность или репродуктивную способность самок и самцов крыс установлено не было.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Диаглизид MR может иметь незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с другими автоматизированными системами. Пациентам следует знать симптомы гипогликемии, уметь их распознавать и в случае их возникновения быть осторожными во время управления автомобилем или работы с механизмами, особенно в начале лечения.

Способ применения и дозы.

Для перорального применения. Назначать только взрослым.

Суточная доза может меняться от 30 до 120 мг в сутки. Суточную дозу следует принимать однократно во время завтрака.

Таблетки следует глотать целиком (не раздавливать и не жевать).

Если пациент забыл принять таблетки, не следует увеличивать дозу на следующий день.

Как и все сахароснижающие средства, Диаглизид MR требует индивидуального подбора дозы в зависимости от ответа пациента на лечение (уровень глюкозы в крови, гликированный гемоглобин HbA1c).

Начальная доза и подбор дозы.

Рекомендованная начальная доза составляет 30 мг (1 таблетка Диаглизид MR таблетки по 30 мг) в сутки. При эффективном контроле уровня глюкозы можно продолжать лечение этой дозой. В случае необходимости усиления контроля уровня глюкозы в крови суточная доза может последовательно повышаться до 60 мг, 90 мг или 120 мг. Повышение дозы рекомендуется проводить постепенно, с интервалом в 1 месяц, кроме случаев, когда не наблюдалось снижения уровня глюкозы крови в течение 2 недель лечения. В таком случае дозу можно увеличить в конце второй недели лечения.

Максимальная рекомендованная суточная доза – 120 мг (2 таблетки).

Таблетка препарата Диаглизид MR не подлежит делению.

Перевод пациента с других пероральных сахароснижающих препаратов на Диаглизид.

Диаглизид MR можно назначить вместо другого перорального сахароснижающего препарата. При этом надо учитывать дозировку и период полувыведения последнего. Переходный период обычно не требуется. Начинать следует с дозы 30 мг (Диаглизид MR 30 мг) с последующей коррекцией дозы (см. «Начальная доза и подбор дозы»).

При переводе с гипогликемических препаратов сульфонилмочевины, имеющих более длительный период полувыведения, чем Диаглизид MR, перерыв в лечении на несколько дней может потребоваться для предотвращения суммарного эффекта двух препаратов и развития гипогликемии. Лечение препаратом начинать с дозы 30 мг (Диаглизид MR таблетки по 30 мг) в сутки с последующей коррекцией дозы, как описано выше.

Одновременное применение с другими противодиабетическими препаратами.

Диаглизид MR можно применять в комбинации с бигуанидами, ингибиторами альфа-глюкозидазы и инсулином. При недостижении адекватного контроля глюкозы крови у пациентов, принимающих Диаглизид MR, может быть начата одновременная терапия инсулином под тщательным медицинским наблюдением.

Для пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) режим дозирования препарата Диаглизид MR является таким же, как и для пациентов до 65 лет.

Для пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени режим дозирования препарата Диаглизид MR является таким же, как и для пациентов с нормальной функцией почек, но пациент должен находиться под тщательным наблюдением.

Для пациентов, относящихся к группе риска по возникновению гипогликемии (см. раздел «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), рекомендуется минимальная начальная доза 30 мг в сутки (Диаглизид MR таблетки по 30 мг).

Для пациентов с тяжелыми заболеваниями сосудов (ишемическая болезнь сердца, тяжелая патология каротидных сосудов, диффузные заболевания сосудов) рекомендуется минимальная начальная доза – 30 мг в сутки (Диаглизид MR таблетки по 30 мг).

Для предупреждения осложнений сахарного диабета II типа.

Стратегия интенсивного контроля гликемии предусматривает постепенное повышение дозы Диаглизида MR до 120 мг в сутки. Повышение дозы следует проводить, контролируя уровень HbA_{1c}, следуя рекомендациям относительно диеты и физических упражнений, контролируя риск развития гипогликемии. Также возможно добавление других сахароснижающих препаратов, таких как метформин, акарбоза, тиазолидиндионы или инсулин.

Дети.

Не рекомендуется назначать Диаглизид MR детям из-за отсутствия данных по применению препарата этой категории пациентов.

Передозировка.

Передозировка препаратов сульфонилмочевины может вызвать гипогликемию.

Симптомы умеренной гипогликемии (без потери сознания и без неврологических симптомов) необходимо корректировать приемом углеводов (сахара), коррекцией дозы сахароснижающего препарата и/или диеты. Тщательное наблюдение за пациентом следует продолжать, пока врач не будет уверен, что пациент в безопасности.

Тяжелая гипогликемия с развитием комы, конвульсий или других неврологических расстройств требует неотложной медицинской помощи с немедленной госпитализацией.

При установлении диагноза гипогликемической комы или при подозрении на развитие комы пациенту необходимо быстро внутривенно ввести 50 мл концентрированного раствора глюкозы (от 20 % до 30 %) с последующим постоянным введением менее концентрированного раствора глюкозы (10 %) с частотой, которая будет поддерживать уровень глюкозы в крови более 1 г/л. Необходимо обеспечить постоянное наблюдение за пациентом. В зависимости от состояния пациента врач принимает решение о дальнейшем мониторинге.

Гликлазид имеет высокий уровень связывания с белками плазмы, поэтому применение диализа неэффективно.

Побочные реакции.

Наиболее частой побочной реакцией при применении гликлазида является *гипогликемия*. Как и при применении других препаратов сульфонилмочевины, прием гликлазида может вызвать гипогликемию при нерегулярном питании и особенно в случае пропуска приема пищи. Возникновение гипогликемии может сопровождаться характерными симптомами, такими как головная боль, сильное чувство голода, тошнота, рвота, утомляемость, нарушение сна, возбуждение, агрессивность, снижение концентрации и внимания, замедление реакций, депрессия, спутанность сознания, нарушение зрения и речи, афазия, тремор, парезы, нарушение чувствительности, головокружение, ощущение бессилия, потеря самоконтроля, бред, судороги, поверхностное дыхание, брадикардия, сонливость и потеря сознания, что может привести к коме и летальному исходу.

Кроме того, возможны расстройства со стороны адренергической системы: потливость, липкая кожа, тревожность, тахикардия, артериальная гипертензия, пальпитация, боль за грудиной, аритмия.

Обычно симптомы гипогликемии исчезают после приема углеводов (сахара). Однако прием сахарозаменителей в этом случае не будет эффективным. Опыт применения других препаратов сульфонилмочевины свидетельствует о том, что даже в случае эффективности принятых мер гипогликемия может возникнуть снова.

Если эпизод гипогликемии тяжелый или длительный и состояние пациента временно под контролем благодаря приему сахара, необходима неотложная медицинская помощь или даже госпитализация.

Желудочно-кишечные расстройства, включая боль в абдоминальной области, тошноту, рвоту, диспепсию, диарею и запор. Соблюдение рекомендаций по приему препарата во время завтрака поможет избежать или минимизировать возникновение этих проявлений.

Реже наблюдаются нижеприведенные побочные эффекты.

Со стороны кожи и подкожной ткани: сыпь, зуд, крапивница, ангионевротический отек, эритема, макулопапулезная сыпь, буллезные реакции (синдром Стивенса-Джонсона и

токсический эпидермальный некролиз) и очень редко – медикаментозные высыпания с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

Со стороны системы крови и лимфатической системы: гематологические расстройства возникают редко и могут включать анемию, тромбоцитопению, лейкопению, гранулоцитопению. Обычно эти явления исчезают после отмены лечения.

Со стороны гепатобилиарной системы: повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы), гепатит (единичные случаи). В случае возникновения холестатической желтухи лечение препаратом следует прекратить. Указанные побочные эффекты обычно исчезают после отмены препарата.

Со стороны органов зрения: из-за изменений уровня глюкозы в крови могут возникнуть временные нарушения зрения, особенно в начале лечения.

Реакции, характерные для класса препаратов сульфонилмочевины: случаи эритроцитопении, агранулоцитоза, гемолитической анемии, панцитопении, аллергического васкулита, гипонатриемии, повышения уровня печеночных ферментов и даже нарушения функции печени (например с холестазом и желтухой), гепатита с регрессией после отмены препаратов сульфонилмочевины или в единичных случаях с последующей печеночной недостаточностью, угрожающей жизни.

Клинические исследования. Во время исследования ADVANCE проводили мониторинг серьезных побочных реакций. В группе пациентов с сахарным диабетом II типа, которые лечились по стратегии интенсивного контроля гликемии, не было обнаружено неописанных ранее нежелательных реакций. Несколько пациентов перенесли тяжелую гипогликемию. Большинство эпизодов гипогликемии наблюдались у пациентов с сопутствующей инсулинотерапией.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях. Сообщать о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства важно. Это позволит продолжать мониторинг соотношения польза/риск. Просьба к медицинским работникам сообщать о подозреваемых побочных реакциях через национальную систему сообщений.

Срок годности. 2 года.

Не применять препарат после окончания срок годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере. По 3 или 6 блистеров в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Дата последнего пересмотра. 21.03.2019.