

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Гликлазид Зентива 60 mg таблетки с изменено освобождаване
Гликлазид Зентива 60 mg modified-release tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20140311
Разрешение №	27353 / 21-10-2014
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Гликлазид Зентива 60 mg: Всяка таблетка с изменено освобождаване съдържа 60 mg гликлазид.

Помощни вещества с известно действие: Лактоза.

Гликлазид Зентива 60 mg: Всяка таблетка от 60 mg съдържа 163.8 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с изменено освобождаване.

60 mg: Бели, двойноизпъкнали таблетки с овална форма, с дълбока делителна черта от двете страни и гравирани с "GLI" и "60" от двете страни на делителната черта и на таблетката, с размери 15,0 x 7,0 mm. Таблетката от 60 mg може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Гликлазид Зентива е показан при възрастни за лечение на неинсулино-зависим диабет (тип 2), когато само диетичните мерки, физическите упражнения и намаляването на телесното тегло не са достатъчни за постигане на гликемичен контрол.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дневната доза може да варира от 30 до 120 mg (т.е. 1 до 4 таблетки от 30 mg дневно или половин до 2 таблетки от 60 mg дневно) приети перорално като еднократен прием на закуска.

Ако се пропусне приемането на доза, то приеманата доза на следващия ден не трябва да се увеличава.

Както при всички хипогликемични лекарствени продукти, дозата трябва да се коригира според индивидуалния метаболитен отговор на пациента (кръвна захар, HbA1c)



Начална доза

Препоръчваната начална доза е 30 mg дневно

Ако кръвната захар се контролира ефективно, тази доза може да се използва за поддържаща терапия.

Ако кръвната захар не бъде адекватно контролирана, дозата може да бъде повишена в последователни стъпки до 60, 90 или 120 mg дневно. Интервалът между всяко повишаване на дозата трябва да бъде най-малко 1 месец, като изключение правят пациентите, чиято кръвна захар не се понижава след двуседмична терапия. При такива случаи, дозата може да бъде повишена в края на втората седмица от лечението.

Максималната препоръчвана дневна доза е 120 mg.

Възможността за разделяне на таблетките с изменено освобождаване Гликлазид Зентива 60 mg позволява да се постигне гъвкавост при дозирането.

Преминаване от друг орален антидиабетен лекарствен продукт към Гликлазид Зентива

Гликлазид Зентива може да замести други перорални антидиабетни лекарствени продукти.

При преминаване към Гликлазид Зентива трябва да се вземат под внимание дозировката и плазмения полуживот на предхождания антидиабетен препарат. .

Обикновено не е необходим преходен период. Трябва да се прилага начална доза от 30 mg и тя трябва да се коригира според промените на кръвната захар на пациента, както е описано по-горе.

Когато се преминава от сулфанилуреев хипогликемичен препарат с удължен полуживот, е необходим период от няколко дни без лечение, за да се избегне адитивен ефект на двата продукта, който може да причини хипогликемия. Описаната процедура за въвеждащо лечение трябва да се използва също и когато се преминава към лечение с Гликлазид Зентива, т.е. начална доза от 30 mg/дневно, последвана от поетапно повишаване на дозата, в зависимост от метаболитния отговор.

Комбинирано лечение с други антидиабетни лекарствени продукти

Гликлазид Зентива може да се назначава в комбинация с бигванидини, инхибитори на алфа-глюкозидазата или инсулин.

При пациенти, които не са адекватно контролирани с Гликлазид Зентива, може да бъде започнато едновременно лечение с инсулин под внимателно медицинско наблюдение.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Гликлазид Зентива трябва да се предписва в същия дозов режим, препоръчван за пациенти на възраст под 65 години.



Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност може да се използва същия дозов режим, препоръчван за пациенти с нормална бъбречна функция, при внимателно проследяване на пациента. Тези данни са потвърдени при клинични проучвания.

Пациенти с риск от поява а на хипогликемия:

- с недохранване или неправилно хранене.
- с тежки или лошо компенсирани ендокринни заболявания (хипопитуитаризъм, хипотиреоидизъм, адренокортикотропна недостатъчност).
- при отмяна на продължителна и/или кортикостероидна терапия във високо дози.
- тежко съдово заболяване (тежка исхемична болест на сърцето, тежки каротидни увреждания, системно съдово заболяване).

Препоръчва се минималната дневна стартова доза да е 30 mg.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на гликлазид при деца и юноши не е установена. Няма налични данни при деца.

Начин на приложение

Гликлазид Зентива е предназначен за перорално приложение.

Препоръчва се таблетките да се преглъщат цели, без да се чупят или дъвчат.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към гликлазид или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, друг сулфанилуреен препарат, сулфонамиди,
- Диабет тип 1,
- Диабетна прекома и кома, диабетна кетоацидоза,
- Тежка бъбречна или чернодробна недостатъчност: при тези случаи се препоръчва прилагането на инсулин,
- Терапия с миконазол (вж. точка 4.5),
- Кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипогликемия:

Лечението следва да се предписва само на пациенти, които се хранят редовно (включително закусват). Важно е пациентите редовно да приемат въглехидрати поради повишения риск от хипогликемия, ако яденето се приема късно, когато се консумира недостатъчно количество храна или когато храната е бедна на въглехидрати. Най-вероятно е да се появи хипогликемия по време на нискокалорични диети, след продължително или усилено физическо



натоварване, употреба на алкохол или в случай на комбинирано прилагане на хипогликемични преопарати.

Хипогликемия може да се появи след прилагане на сулфанилуреен препарат (вж. точка 4.8). Някои случаи могат да бъдат тежки и продължителни. Може да се наложи хоспитализация и прилагането на глюкоза да продължи няколко дни.

За да бъде намален риска от хипогликемични епизоди е необходим внимателен подбор на пациентите, на използваната доза и точни указания към пациентите.

Фактори, които увеличават риска от хипогликемия:

- пациентът отказва или (особено при индивиди в напреднала възраст) не е способен да сътрудничи на лечението,
- недोхранване, нередовно хранене, пропускане на поредно хранене, периоди на гладуване или промени в диетата,
- несъответствие между физическото натоварване и приема на въглехидрати,
- бъбречна недостатъчност,
- тежка чернодробна недостатъчност,
- предозиране с Гликлазид Зентива,
- някои ендокринни заболявания: болести на щитовидната жлеза, хипопитуитаризъм и надбъбречна недостатъчност,
- комбинирано прилагане с определени други лекарства (вж. точка 4.5).

Бъбречна и чернодробна недостатъчност: фармакокинетиката и/или фармакодинамиката на гликлазид може да се промени при пациенти с чернодробна недостатъчност или тежка бъбречна недостатъчност. Хипогликемичният епизод, възникващ при такива пациенти може да е продължителен, така че е необходимо провеждането на съответно лечение.

Информация за пациента:

На пациента и на членовете на семейството му, трябва да бъдат обяснени рисковете за хипогликемия, както и нейните симптоми (вж. точка 4.8), лечение и фактори, предразполагащи за нейното развитие.

Пациентът трябва да бъде информиран за важността да следва указанията за диета, редовно физическо натоварване и редовно контролиране на стойностите на кръвната захар.

Недостатъчен контрол на кръвната захар: контролът на кръвната захар при пациенти, приемащи антидиабетно лечение, може да се повлияе при някои от следните: повишена температура, травма, инфекция или хирургична интервенция. В някои случаи може да се наложи прилагането на инсулин.

Хипогликемичният ефект на всеки перорален антидиабетен препарат, включително на гликлазид, при много пациенти намалява с времето: това може да се дължи на прогресиране на диабета или на намаляване на терапевтичния отговор. Този феномен е известен като вторична недостатъчност, която се различава от т.н. първична недостатъчност, при която при начално прилагане на активната субстанция не се наблюдава ефект.



Преди да се определи дали пациентът е с вторична недостатъчност, трябва да се обсъди правилния избор на дозата и спазването на диетичния режим..

Лабораторни показатели: За оценка на кръвно-захарния контрол се препоръчва измерване на нивата на гликиран хемоглобин (или кръвната захар на гладно). Може да бъде полезно и проследяването на кръвната захар от самия пациент.

Лечението на пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназата със сулфанилурейни препарати може да доведе до хемолитична анемия. Тъй като гликлазид принадлежи към химичната група на сулфанилурейните препарати, при пациентите с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназата, е необходимо повишено внимание и трябва да се обсъди алтернативно лечение с несулфанилурейни препарати.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени заболявания като непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

1) Следните продукти могат да повишат риска от хипогликемия

Комбинации, които са противопоказани

- *Миконазол* (системно приложение, оромукозен гел): повишава хипогликемичния ефект с възможна поява на симптоми на хипогликемия или дори кома.

Комбинации, които не се препоръчват

- *Фенилбутазон* (системно приложение): повишава хипогликемичния ефект на сулфанилурейните препарати (измества ги от местата на свързване към плазмените протеини и/или намалява тяхното елиминиране).

За предпочитане е да се използва друг противовъзпалителен препарат или в противен случай да се предупреди пациентът и да се подчертае важността от самоконтрол на кръвната захар. Когато е необходимо, по време на лечението и след лечението с противовъзпалителното лекарство, дозата на антидиабетния препарат може да се коригира.

- *Алкохол:* повишава хипогликемичното действие (чрез инхибиране на компенсаторни механизми), което може да доведе до поява на хипогликемична кома.

Да се избягва консумацията на алкохол и на лекарства, съдържащи алкохол.

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба



Засилване на ефекта на понижаване на кръвната захар и по тази причина в някои случаи може да настъпи хипогликемия при приемане на някой от следните лекарствени продукти: други антидиабетни препарати (инсулини, акарбоза, метформин, тиазолидиндиони, дипептидил пептидаза-4-инхибитори, GLP-1 рецепторни агонисти), бета блокери, флуконазол, инхибитори на ангиотензин-конвертирация ензим (каптоприл, еналаприл), H2-рецепторни антагонисти, MAO инхибитори, сулфонамиди, кларитромицин и нестероидни противовъзпалителни средства.

2) Следните продукти могат да предизвикат повишаване на стойностите на кръвната захар

Комбинации, които не се препоръчват

- *Даназол*: диабетогенен ефект на даназол.
Ако това лечение се налага, пациентът трябва да е предупреден и информиран за системен контрол на глюкозата в урината и кръвната захар. Може да се наложи да се коригира дозата на антидиабетния препарат по време на и след лечението с даназол.

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

- *Хлорпромазин* (невролептик): високи дози (>100 mg дневно хлорпромазин) повишава нивата на кръвната захар (намалено освобождаване на инсулин). Пациентът трябва да е предупреден и информиран за системен контрол на кръвната захар. Може да се наложи да се коригира дозата на антидиабетния препарат по време на и след лечението с невролептик.
- *Глюкокортикоиди* (системно и локално приложение: вътреставни, кожни и ректални препарати) и *тетракоксатрин*: повишава нивата на кръвната захар с възможна кетоза (понижена толерантност към въглехидрати, предизвикана от глюкокортикоидите). Пациентът трябва да е предупреден и информиран за системен контрол на кръвната захар, особено в началото на лечението. Може да се наложи да се коригира дозата на антидиабетното активно вещество по време на и след лечение с глюкокортикоиди.
- *Ритодрин, салбутамол, тербуталин: (I.V.)*
Повишени нива на кръвната захар поради ефектите на бета-2 агонистите. .
Да се подчертае, че е важно контролирането на нивата на кръвната захар.
Ако е необходимо да се премине към инсулин.

3) Комбинации, които трябва да се вземат под внимание

- *Антикоагулантна терапия* (напр. варфарин):
Сулфанилурейните препарати могат да доведат до засилване на антикоагулантния ефект по време на едновременното лечение.
Може да е необходимо коригиране на дозата на антикоагуланта.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност



Няма опит с употребата на гликлазид по време на бременност при хора, въпреки че има малко данни за други сулфанилурейни препарати.

При проучвания с животни, гликлазид не е показал тератогенност.

Контролирането на диабета трябва да бъде постигнато преди бременността, за да се намали риска от конгенитални аномалии, свързани с неконтролиран диабет.

Пероралните хипогликемични препарати не са подходящи. Инсулин е лекарство на първи избор за лечение на диабет по време на бременност.

Препоръчва се пероралната хипогликемична терапия да се смени с инсулин преди забременяването или възможно най-скоро след установяване на бременност.

Кърмене

Не е известно дали гликлазид или метаболитите му се екскретират в кърмата. Поради наличието на риск от неонатална хипогликемия, продуктът е противопоказан при майки, които кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Гликлазид Зентива няма известно влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак пациентите трябва да бъдат предупредени за симптомите на хипогликемия и трябва да бъдат внимателни, ако шофират или работят с машини, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Въз основа на опита с гликлазид, следните нежелани лекарствени реакции са били съобщени.

Хипогликемия

Както другите сулфанилурейни препарати, така и лечението с Гликлазид Зентива може да предизвика хипогликемия, ако храненето е нередовно и особено ако се пропусне някое хранене. Възможни симптоми на хипогликемия са: главоболие, силен глад, гадене, повръщане, отпадналост, разстройство на съня, възбуда, агресивност, намалена концентрация, намалена бдителност и забавени реакции, депресия, обърканост, разстройство на зрението и говора, афазия, тремор, пареза, сензорни нарушения, замайване, безсилие, загуба на самоконтрол, делириум, конвулсии, повърхностно дишане, брадикардия, сънливост и загуба на съзнание, които могат да доведат до кома и летален изход.

В допълнение могат да се наблюдават симптоми на адренергична контрарегулация: изпотяване, хладна и влажна кожа, безпокойство, тахикардия, палпитации, ангина пекторис и сърдечна аритмия.

Обикновено симптомите изчезват след приемане на въглехидрати (захар). Изкуствени подсладители обаче, нямат ефект. Опитът с други сулфанилурейни



препарати показва, че хипогликемията може да се появи отново, дори когато взетите мерки в началото се оказват ефективни.

Ако хипогликемичният епизод е тежък или продължителен, дори ако е временно контролиран чрез приемане на захар, са необходими спешна медицинска помощ или хоспитализация.

Други нежелани лекарствени реакции:

Съобщавани са стомашно-чревни нарушения, включително коремна болка, гадене, повръщане, диспепсия, диария и запек: ако се появят такива, те могат да се избегнат или минимизират при приемане на гликлазид със закуската.

По рядко са съобщавани следните нежелани реакции:

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Обрив, сърбеж, уртикария, ангиоедем, еритема, макуло-папуларни обриви, булозни реакции (като например синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Хематологичните отклонения са редки. Те могат да включват анемия, левкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения. Те обикновено изчезват след прекъсване на лечението.

Хепато-билиарни нарушения

Повишени стойности на чернодробните ензими (AST, ALT, алкална фосфатаза), хепатит (единични съобщения). Лечението трябва да се прекъсне, ако се появи холестатична жълтеница.

Тези симптоми обикновено изчезват след прекратяване на лечението.

Нарушения на очите

Преходни зрителни нарушения могат да се появят особено в началото на лечението, поради промени в нивата на кръвната захар.

Ефекти, свързани с терапевтичния клас

Както при другите сулфанилурейни препарати, следните нежелани реакции са били наблюдавани :случаи на еритроцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия, панцитопения, алергичен васкулит, хипонатриемия, повишени нива на чернодробните ензими и дори нарушение на чернодробната функция (напр. с холестаза и жълтеница) и хепатит , които са отчетени след спиране на сулфанилурейния препарат , или в изолирани случаи са довели до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране



Предозиране със сулфанилурееен препарат може да причини хипогликемия.

Умерени по тежест симптоми на хипогликемия без загуба на съзнанието или неврологична симптоматика, трябва да се коригират чрез прием на въглехидрати, коригиране на дозата и/или промяна в диетата. Стриктното мониториране трябва да продължи докато лекарят е сигурен, че пациентът е извън опасност.

Възможни са тежки хипогликемични реакции с кома, конвулсии или други неврологични нарушения и трябва да се третират като спешни медицински случаи, налагащи незабавна хоспитализация..

Ако е диагностицирана или се подозира хипогликемична кома, на пациента трябва да се въведе бързо i.v. 50 ml концентриран разтвор на глюкоза (20 до 30 %). Следва непрекъснатата инфузия на по-разреден глюкозен разтвор (10 %) със скорост която ще поддържа стойностите на кръвната захар над 1 g/L. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно и в зависимост от тяхното следващо състояние, лекарят ще прецени дали е необходимо по-нататъшно наблюдение.

Тъй като гликлазид се свързва с плазмените протеини диализата не води до подобрене на пациентите..

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: сулфонамиди, урейни производни
АТС код: A10BB09

Гликлазид е хипогликемизиращо сулфанилурейно перорално антидиабетно активно вещество. Различава се от сродните съединения по наличието на N-съдържащ хетероцикличен пръстен с ендоциклична връзка.

Механизъм на действие

Гликлазид намалява нивата на глюкозата чрез стимулиране на инсулиновата секреция от β -клетките на Лангерхансовите острови. Повишаването на постпрандиалния инсулин и C-пептидната секреция продължават две години след лечението.

Освен метаболитни ефекти, гликлазид притежава и свойства повлияващи хемостазата и съдовата система.

Фармакодинамични ефекти

Ефекти върху инсулиновата секреция

При диабетици с диабет тип 2, гликлазид възстановява първия пик на инсулинова секреция в отговор на глюкоза и повишава втората фаза на инсулинова секреция. Значимо увеличаване на инсулиновия отговор се наблюдава след стимулация, предизвикана от храна или глюкоза.



Хемоваскуларни свойства

Гликлазид намалява микротромбозата, която е от значение за усложненията на диабета, посредством два механизма:

- частично потискане на тромбоцитната агрегация и адхезия, с понижение в маркерите на тромбоцитна активация (бета тромбоглобулин, тромбоксан В₂).
- Въздействие върху съдовата ендотелна фибринолитична активност с повишение на tPA активността.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

През първите 6 часа плазмената концентрация прогресивно нараства и достига плато, което се поддържа от шестия до дванайсетия час след приема.

Индивидуалната вариабилност е ниска.

Гликлазид се резорбира напълно. Приемът на храна не влияе върху скоростта и степента на абсорбция.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е около 95%. Обемът на разпределение е около 30 литра.

Еднократен дневен прием на Гликлазид Зентива 60 mg поддържа ефективни плазмени концентрации на гликлазид до 24 часа.

Биотрансформация

Гликлазид се метаболизира главно в черния дроб и се екскретира с урината: в урината се открива по-малко от 1% в непроменена форма. В плазмата не са открити активни метаболити.

Елиминиране

Полуживот на елиминиране на гликлазид варира от 12 до 20 часа.

Линейност/ нелинейност

Връзката между приложената доза в диапазон до 120 mg и площта под кривата концентрация време е линейна.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не са наблюдавани клинично значими промени във фармакокинетичните параметри.

Еднократна дневна доза от Гликлазид Зентива 30 mg поддържа ефективни плазмени концентрации на гликлазид до 24 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност



Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно приложение и генотоксичност. Не са провеждани дългосрочни проучвания за канцерогенност. Няма данни за тератогенни изменения при проучванията с животни, получаващи 25 пъти по-високи дози от максимално-препоръчаната доза при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Интрагарнуларни:

Лактоза монохидрат
Хипромелоза (HPMC K100 LV) E464
Хипромелоза (HPMC K4M CR) E464

Екстрагрануларни:

Хипромелоза (HPMC K100 LV) E464
Хипромелоза (HPMC K4M CR) E464
Магнезиев стеарат E572

6.2 Несъвместимости

Няма

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетките се доставят в PVC/алуминий или PVC/PVDC/алуминий блистери.

Гликлазид Зентива 60 mg таблетки с изменено освобождаване се доставят в опаковки по 30, 90 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.



U Kabelovny 130, 102 37
Praha 10
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

60 mg

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

