

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Нормодиаб 80 mg таблетки
Normodiab 80 mg tablets

САНКЦИИ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Лъч №	20030 689
Разрешение №	36051 / 12-01-2017
Министерство на здравеопазването	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 80 mg гликлавид (*glyclazide*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели, плоски, кръгли таблетки, с диаметър 8,0 mm със скосени ръбове и централна делителна черта от двете страни. На едната страна е гравиран знака "GZ" от двете страни на делителната черта.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Неинсулинозависим диабет (тип 2) при възрастни, когато само диетата, физическото натоварване и намаляването на телесното тегло не са достатъчни за постигане на гликемичен контрол.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Както при всички хипогликемични лекарствени продукти, дозата трябва да се адаптира според индивидуалния метаболитен отговор на пациента (кръвната захар, HbA_{1c}).

Начин на приложение

Таблетки за перорално приложение

Нормодиаб 80 mg таблетки трябва да се погълнат с чаша вода, за предпочитане 30 минути преди хранене.

Дозировка

Възрастни

Обичайната начална доза е 40-80 mg дневно (половин до една таблетка) преди хранене. Ако е необходимо, дозата може да бъде повишена с 40-80 mg до постигане на задоволителен метаболитен контрол. Еднократната доза не трябва да надвишава 160 mg (2 таблетки). При необходимост от по-високи дози, Нормодиаб 80 mg таблетки трябва да се приема два пъти дневно, в съответствие с основните хранения за деня. Максималната дневна доза е 320 mg. Обичайната поддържаща доза е 80-160 mg в два дневни приема (преди закуска и преди вечеря); могат да се прилагат по-високи дози (до 320 mg дневно), въпреки че не е доказано, че



повишаването на дозите над 160 mg/ден непременно води до подобряване на гликемичния контрол.

За пациенти със затлъстяване или тези, които не показват адекватен отговор към гликлазид, приложен самостоятелно, може да е необходима допълнителна терапия.

Пациенти в старческа възраст

Обичайната начална доза е 40 mg (половин таблетка) преди закуска, като дозата от 40 mg може да се увеличи, ако е необходимо. Трябва да се подхожда внимателно, когато се предписват дози над 160 mg/ден, особено ако е нарушена бъбречната функция. Плазменият клирънс на гликлазид не се променя при пациенти в старческа възраст и поради това се очаква плазмените концентрации в равновесно състояние да бъдат подобни на тези при пациенти на възраст под 65 години. Клиничният опит при пациенти в старческа възраст до този момент показва, че гликлазид е ефективен и се понася добре. Въпреки това, трябва да се внимава, когато се предписват сулфанилурейни лекарствени продукти при пациенти в старческа възраст, тъй като е възможен повишен риск от хипогликемия, свързан с възрастта.

Пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност

При тези пациенти се препоръчва ниска начална доза и внимателно проследяване на пациента, за да се намали риска от хипогликемия (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Нормодиаб 80 mg таблетки не трябва да се прилага при деца, тъй като липсват данни за безопасност и ефикасност.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Свръхчувствителност към други сулфанилурейни лекарствени продукти или към 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 мионазол (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 повишен риск от хипогликемия, ако храната се приема късно, ако се консумира неадекватно количество храна или ако храната е бедна на въглехидрати. По-вероятно е хипогликемия да възникне при нискокалорична диета, след продължително или усилено физическо натоварване, употреба на алкохол или ако се използва комбинация от хипогликемични лекарствени продукти.

Хипогликемия може да възникне след прилагане на сулфанилурейни лекарствени продукти (вж. точка 4.8). Някои случаи могат да бъдат тежки и продължителни. Възможно е да е необходима хоспитализация и може да се наложи прилагането на глюкоза да продължи няколко дни.

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



Фактори, повишаващи риска от хипогликемия:

- Пациентът отказва (особено при пациенти в старческа възраст) или не е способен да сътрудничи на лечението
- Недохранване, нередовно хранене, пропускане на поредно хранене, периоди на гладуване или промени в режима на хранене
- Несъответствие между физическото натоварване и приема на въглехидрати
- Бъбречна недостатъчност
- Тежка чернодробна недостатъчност
- Предозиране на Нормодиаб 80 mg таблетки
- Някои ендокринни заболявания: болести на щитовидната жлеза, хипопитуитаризъм и надбъбречна недостатъчност
- Едновременен прием с алкохол или някои други лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

Бъбречна и чернодробна недостатъчност

Фармакокинетиката и/или фармакодинамиката на гликлазид може да се измени при пациенти с чернодробна недостатъчност или тежка бъбречна недостатъчност. Хипогликемичните епизоди, възникващи при такива пациенти, могат да бъдат продължителни, така че е необходимо провеждането на съответно лечение.

Информация за пациента

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

Пациентът трябва да бъде информиран колко е важно да спазва указанията за хранителния режим, редовно да се натоварва физически и редовно да контролира стойностите на кръвната захар.

Недостатъчен контрол на кръвната захар

Контролът на кръвната захар при пациенти, приемащи антидиабетно лечение, може да се влоши при следните обстоятелства: висока температура, травма, инфекции или хирургична интервенция. В някои случаи се налага прекъсване на лечението с гликлазид и използването на инсулин.

Хипогликемичната ефикасност на всеки перорален антидиабетичен лекарствен продукт, включително на гликлазид, при много пациенти намалява с времето. Това може да се дължи на прогресирането на тежестта на диабета или на намаляването на терапевтичния отговор. Този феномен е известен като вторична недостатъчност, която се различава от първичната недостатъчност, когато след първоначалното прилагане на активната субстанция не се наблюдава ефект. Преди да се определи дали пациентът е с вторична недостатъчност, трябва да се обсъди въпросът за адекватния избор на дозата и диетичния режим.

Лабораторни показатели

Измерването на нивата на гликирания хемоглобин (или на венозната кръвна захар на гладно) се препоръчва за оценка на контрола на кръвната захар. Проследяване на нивата на кръвната захар от пациента може също да бъде полезно.

Глюкозо-б фосфатен (G6PD) дефицит

Лечението на пациенти с глюкозо-б-фосфатен (G6PD) дефицит със сулфанилурейни лекарствени продукти може да доведе до хемолитична анемия. Тъй като гликлазид принадлежи към групата на сулфанилурейните лекарствени продукти, трябва да се внимава при пациенти с G6PD дефицит, като се обмисли алтернативно приложение на лекарствени продукти, които не са от сулфанилурейната група.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Следните лекарствени продукти повишават риска от хипогликемия

Комбинации, които са противопоказани

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

Комбинации, които не се препоръчват

- **Фенилбутазон** (системно приложение): повишава хипогликемичния ефект на сулфанилурейните лекарствени продукти (измества ги от местата на свързване към плазмените протеини и/или намалява тяхното елиминиране). За предпочтение е да се използват други противовъзпалителни средства, а също и да се предупреди пациентът и да се подчертава важността на самоконтрола. Когато е необходимо, по време и след лечението с противовъзпалителното средство, дозата може да се коригира.
- **Алкохол**: повишава хипогликемичното действие (чрез инхибиране на компенсаторни механизми), което може да доведе до появление на хипогликемична кома. Да се избягва приемането на алкохол и на лекарствени продукти, съдържащи алкохол. Непоносимост към алкохол (дисулфирам-подобна реакция: зачервяване, усещане за топлина, виене на свят, гадене и понякога тахикардия) може да се наблюдава при пациенти, лекувани със сулфанилурейни лекарствени продукти. Тази реакция може да бъде предотвратена, като се избягва употребата на алкохол.

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

Засилване на хипогликемичния ефект и по този начин в някои случаи може да настъпи хипогликемия, когато се приема едно от следните лекарства: други антидиабетни лекарствени продукти (инсулин, акарбоза, метформин, тиазолидиниони, инхибитори на дипептил пептидаза-4, GLP-1 рецепторни агонисти), бета-блокери, флуконазол, инхибитори на аngiotenzin-конвертиращия ензим (катоприл, еналаприл), H₂-рецепторни антагонисти, МАО инхибитори, сулфонамиди, кларитромицин и нестероидни противовъзпалителни средства.

Следните лекарствени продукти могат да предизвикат повишаване на стойностите на кръвната захар

Комбинации, които не се препоръчват

- **Даназол**: диабетогенен ефект на даназол.
Ако използването на даназол не може да се избегне, пациентът трябва да се предупреди, като се подчертава значението на контролирането на стойностите на глукозата в кръвта и урината. По време на лечение с даназол или след това е възможно да се наложи да се адаптира дозата на антидиабетния лекарствен продукт.

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

- **Хлорпромазин** (невролептик): високи дози (хлорпромазин > 100 mg дневно) повишават нивото на кръвната захар (намалено освобождаване на инсулин).
Да се предупреди пациентът и да се подчертава, че е важно контролирането на стойностите на кръвната захар. При необходимост, да се коригира дозата на антидиабетичния лекарствен продукт по време и след лечението с невролептичното средство.
- **Глюкокортикоиди** (продукти за системно и локално приложение: интраартикуларно, върху кожата и ректално) и **тетракозактрин**: повишава нивата на кръвната захар с възможна кетоза (понижена поносимост към въглехидрати, предизвикана от глюкокортикоидите). Да се предупреди пациентът и да се подчертава, че особено в началото на лечението е важно контролирането на стойностите на кръвната захар. При необходимост, да се коригира дозата на антидиабетния лекарствен продукт по време и след лечение с глюкокортикоиди.



- **Ритодрин, салбутамол, тербуталин:** Интравенозно приложение
Повишени стойности на кръвната захар във връзка с ефектите на бета-2 агонисти. Да се подчертава, че е важно контролирането на стойностите на кръвната захар. Ако е необходимо, да се премине към инсулин.
- **Рифамицин:** намалява понижаващия кръвната захар ефект на гликлазид чрез индукция на цитохром P450 2C9 ензим. Да се наблюдават внимателно нивата на кръвната захар. Ако е необходимо, да се коригира дозата на антидиабетния лекарствен продукт.

Комбинации, които трябва да се вземат под внимание

- **Антикоагулантна терапия (напр. варфарин):**
Сулфанилурейните лекарствени продукти могат да доведат до засилване на антикоагулантния ефект при едновременното прилагане. При необходимост, трябва да се коригира дозата на антикоагуланта.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

При хора няма опит за употребата на гликлазид по време на бременност, въпреки че има малко данни за други сулфанилурейни лекарствени продукти.

При проучвания върху животни гликлазид не е показал тератогенен ефект.

Контролирането на диабета трябва да започне преди периода на зачеване, за да се намали рисъкът от контгенитални увреждания, свързани с неконтролирания диабет.

Пероралните хипогликемични средства не са подходящи. Инсулинът е лекарствен продукт на първи избор за лечението на диабет по време на бременността. Препоръчва се пероралната хипогликемична терапия да се замени с инсулин преди забременяване или възможно най-скоро след като бременността е установена.

Кърмене

Не е известно дали гликлазид или неговите метаболити се екскретират в майчиното мляко.

Открити са други сулфанилурейни лекарствени продукти в млякото. Като се има предвид рисъкът от възникване на неонатална хипогликемия, лекарственият продукт е противопоказан за употреба при майки, които кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат запознати със симптомите на хипогликемия и трябва да бъдат внимателни при шофиране или при работа с машини, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Въз основа на опита с гликлазид са съобщавани следните нежелани лекарствени реакции.

Честотата е дефинирана, като е използвана следната конвенция:

- Много чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)
- Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)
- Много редки ($< 1/10\,000$)
- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Чести: Хипогликемия

Както другите сулфанилурейни лекарствени продукти, така и лечението с Нормодиаб 80 mg таблетки може да предизвика хипогликемия, ако храненето е нередовно и особено ако се пропусне някое основно хранене. Възможни симптоми на хипогликемия са: главоболие, бледост, глад, гадене, повръщане, отпадналост, разстройство на съня, възбуда, агресивност, намалена концентрация, намалена бдителност и забавени реакции, депресия, обърканост, разстроеност.



зрението и говора, афазия, трепор, пареза, сензорни нарушения, световъртеж, чувство на безсилие, загуба на самоконтрол, делириум, конвулсии, повърхностно дишане и брадикардия, сънливост и загуба на съзнание, които могат да доведат до кома и летален изход.

Допълнително могат да се наблюдават признания на адренергична контрарегулация: силно изпотяване, лепкава кожа, беспокойство, тахикардия, хипертония, палпитации, стенокардия и сърдечна аритмия.

Обикновено симптомите отзучават след приемане на въглехидрати (захар). Изкуствените подсладители обаче нямат ефект. Опитът с други сулфанилурейни средства показва, че хипогликемията може да рецидивира дори, когато първоначалните мерки са ефективни.

Ако хипогликемичният епизод е тежък или продължителен, дори ако е временно овладян чрез приемането на захар, е необходима спешна медицинска помощ или дори хоспитализация.

Други нежелани лекарствени реакции

Нечести: Гастроинтестинални нарушения: дискомфорт в областта на корема, гадене, повръщане, диспепсия, диария и констипация. Те могат да се избегнат или минимизират, ако гликлазид се приема по време на хранене

С неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни):

- **Нарушения на кръвната и лимфната система:** Хематологични отклонения, които могат да включват анемия, левкопения, тромбоцитопения и гранулоцитопения, които обикновено отзучават след прекратяване на терапията с гликлазид.
- **Нарушения на очите:** Преходни зрителни нарушения могат да се появят особено в началото на лечението, поради промяна в стойностите на кръвната захар
- **Стомашино-чревни нарушения:** подуване на корема
- **Хепатобилиарни нарушения:** Повишени стойности на чернодробните ензими (AST, ALT, алкална фосфатаза), хепатит (изолирани съобщения). Лечението трябва да се прекъсне, ако се появи холестатична жълтеница. Тези симптоми обикновено отзучават след прекратяване на лечението.
- **Нарушения на кожата и подкожната тъкан:** обрив, сърбеж, уртикария, ангиоедем, еритема, макулопапулозни обриви, булозни реакции (като синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза)

Ефекти, свързани с терапевтичния клас

Както и при другите сулфанилурейни продукти, са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции: случаи на еритроцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия, панцитопения, алергичен васкулит, хипонатриемия, повишени нива на чернодробните ензими и дори увреждане на чернодробната функция (например с холестаза и жълтеница) и хепатит, който регресира след прекратяване на лечението със сулфанилурейния продукт или в изолирани случаи може да доведе 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/рисък 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.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Предозирането на сулфанилурейните лекарствени продукти може да предизвика хипогликемия. Умерени симптоми на хипогликемия, без загуба на съзнание или неврологична симптоматика трябва да се коригират с приемането на въглехидрати, коригиране на дозата и/или промяна в диетата. **Стриктното мониториране** трябва да продължи докато лекарят се увери, че **бъдещият извън опасност**.

Възможни са тежки хипогликемични реакции с кома, конвулсии или други неврологични нарушения, които трябва да се третират като спешни медицински случаи, изискващи **недалечна хоспитализация**.



Ако е диагностицирана или се подозира хипогликемична кома, на пациента трябва бързо да се въведе интравенозно 50 ml концентриран разтвор на глюкоза (20 до 30%). Това трябва да бъде последвано от непрекъсната инфузия на по-разреден глюкозен разтвор (10%) със скорост, която ще поддържа стойностите на кръвната захар над 1 g/l. Пациентите трябва внимателно да се наблюдават и в зависимост от тяхното състояние след това, лекарят ще прецени дали е необходимо по-нататъшно проследяване.

Диализата не води до подобреие на пациентите, тъй като гликлазид се свързва здраво с плазмените протеини.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Сулфанилурейни продукти, ATC код: A10BB09

Гликлазид е хипогликемичен сулфанилуреен перорален антидиабетичен лекарствен продукт, който се различава от сродните съединения по наличието на N-съдържащ хетероцикличен пръстен с ендоциклична връзка.

Механизъм на действие

Гликлазид понижава стойностите на кръвната захар чрез стимулиране на инсулиновата секреция от бета-клетките на Лангерхансовите острови. Повишаването на постпрандиалния инсулин и С-пептидната секреция продължава две години след лечението.

Допълнително към тези метаболитни ефекти, гликлазид притежава и хемоваскуларни свойства.

Фармакодинамични ефекти

Ефекти върху инсулиновата секреция

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

Хемоваскуларни свойства

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

- частично инхибира агрегацията и адхезията на тромбоцитите чрез намаляване активаторите на тромбоцитите (бета тромбоглобулин, тромбоксан B₂).
- влияе върху васкуларната ендотелна фибринолитична активност, като повишава активността на tPA.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Гликлазид се абсорбира екстензивно от stomашно-чревния тракт, но скоростта на абсорбцията варира значително, а индивидите се класифицират като бавни или бързи абсорбенти.

Разпределение

Проучването за биоеквивалентност извършено с доза от 80 mg при 20 здрави доброволци от мъжки пол на възраст 33 ± 7 години, показва C_{max} от 2,652 ± 0,651 mg/l (тест) и 2,647 ± 0,542 mg/l (референтен), а t_{max} е 9 часа (3-9) и съответно 7,5 часа (3-12). Равновесни концентрации се достигат след приложение от 2 дни.

Средният плазмен полуживот е 10 часа, а обемът на разпределение е около 25 l.

Около 95% от гликлазид се свързва с плазмените протеини, предимно с албумин.

Проучвания върху пътхове с ¹⁴C-белязан маркер са показали, че гликлазид, прилаган перорално или интравенозно, проявява склонност да се концентрира в черния дроб и бъбреците, известни като



количество е намерено в панкреаса и надбъбречните жлези, а много малко в централната нервна система. Няма изследвания, в които се съобщава за наличието му в кърмата при хора.

Биотрансформация и елиминиране

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните изпитвания за токсичност при многократно приложение и генотоксичност. Не са провеждани продължителни проучвания за канцерогенност. В проучвания при животни не са наблюдавани тератогенни изменения, но е наблюдавано по-ниско фетално телесно тегло при животни, получаващи дози до 25 пъти по-високи от максимално препоръчваната доза при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Целулоза, микрокристална (тип 101)
Прежелатинизирано царевично нишесте
Царевично нишесте
Стеаринова киселина
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Непрозрачни PVC/алуминиеви блистери.

Видове опаковки:

Блистери: 10, 30, 60 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður



Исландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20030689

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

Дата на първо разрешаване: 31.03.2010 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

