

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зодедиаб MR 60 mg таблетки с изменено освобождаване
Zodediab MR 60 mg modified-release tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рвз. № 20140264
Разрешение № 11-26943 / 01-09-2014
Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с изменено освобождаване съдържа 60 mg гликлазид (gliclazide).

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат.

Всяка таблетка от 60 mg съдържа 163,8 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с изменено освобождаване.

Бели, двойно изпъкнали овални таблетки с дълбока линия за счупване от двете страни и гравирани "GLI" и "60" от всяка страна на линията за счупване от двете страни, 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

Зодедиаб MR е предназначен за лечение на неинсулинозависим диабет (тип 2) при възрастни, когато диетата, спортните 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), приемана перорално като еднократен прием по време на закуска.

Ако дадена доза бъде пропусната, дозата, взета на следващия ден, не трябва да се увеличава.

Както при всеки хипогликемичен лекарствен продукт, дозата трябва да се уточни според метаболитния отговор на всеки пациент (глюкоза в кръвта, HbA1c)

Начална доза

Препоръчаната начална доза е 30 mg дневно. Ако глюкозата в кръвта се контролира ефективно, тази доза може да се използва за поддържаща терапия.

Ако глюкозата в кръвта не се контролира ефективно, дозата може да бъде увеличена на 60, 90 или 120 mg дневно на последователни стъпки. Интервалът между всяко увеличаване на дозата трябва да е поне 1 месец, освен при пациенти, чиято глюкоза в кръвта не е намаляла след двуседмично лечение. В такива случаи дозата може да бъде увеличена в края на втората седмица на лечение.



Максималната препоръчвана дневна доза е 120 mg.

Делимостта на таблетката с изменено освобождаване Зодедиаб MR 60 mg позволява да се постигне гъвкавост при дозиране.

Преминаване от друг перорален антидиабетен лекарствен продукт към Зодедиаб MR
Зодедиаб MR може да се използва за замяна на други перорални антидиабетни лекарствени продукти.

При преминаване към Зодедиаб MR трябва да се вземат предвид дозировката и полуживота на предходния антидиабетен лекарствен продукт.

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

При преминаване от сулфанилуреен хипогликемичен лекарствен продукт с удължен полуживот, може да е необходим период без лечение от няколко дни, за да се избегне адитивен ефект от двата продукта, което може да причини хипогликемия. При преминаване към лечение със Зодедиаб MR трябва да се използва описаната процедура за първоначално лечение, т.е. начална доза от 30 mg дневно, последвана от постепенно увеличаване на дозата в зависимост от метаболитния отговор.

Комбинирано лечение с други антидиабетни лекарствени продукти
Зодедиаб MR може да се дава в комбинация с бигуаниди, инхибитори на алфа-глюкозидаза или инсулин.

При пациенти които не са адекватно контролирани със Зодедиаб MR може да бъде започнато едновременно инсулиново лечение под пряко медицинско наблюдение.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Зодедиаб MR трябва да се предписва в същия дозов режим, който се препоръчва за пациенти на възраст под 65 години.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност може да се използва същото дозиране както при пациенти с нормална бъбречна функция с внимателно проследяване на пациента. Тези данни са потвърдени при клинични проучвания.

Пациенти с риск от поява на хипогликемия:

- С недохранване или неправилно хранене.
- Тежки или лошо компенсирани ендокринни заболявания (хипопитуитаризъм, хипотиреоидизъм, адренална недостатъчност).
- Отмяна на продължителна и/или високодозна кортикостероидна терапия.
- Тежко съдово заболяване (тежко коронарно сърдечно заболяване, тежко каротидно увреждане, дифузна съдова болест).

Препоръчва се да се използва минималната дневна начална доза от 30 mg.

Педиатрична популация

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



Начин на приложение

Зодедиаб MR е предназначен за перорална употреба.

Препоръчва се таблетката(ите) да се поглъщат цели, без да се чупят или дъвчат.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, други сулфанилурейни лекарствени продукти или сулфонамиди,
- диабет тип 1,
- диабетна прекома и кома, диабетна кетоацидоза,
- тежка бъбречна или чернодробна недостатъчност: в тези случаи се препоръчва употребата на инсулин,
- лечение с миконазол (вж. точка 4.5),
- кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипогликемия

Това лечение трябва да бъде предписано само ако пациентът се храни редовно (включително закуска). Важно е да има редовен прием на въглехидрати поради повишен риск от хипогликемия: ако приемането на храна се забави, ако се консумира недостатъчно количество храна или ако храната е бедна на въглехидрати. Хипогликемията може да се появи при нискокалорични диети, след продължително или усилено спортуване, прием на алкохол или ако се използва комбинация от хипогликемични лекарствени продукти.

Хипогликемията може да настъпи след прием на сулфанилурейни лекарствени продукти (вж. точка 4.8). Някои случаи могат да бъдат тежки и продължителни. Може да се наложи хоспитализация и може да е необходимо да се прилага глюкоза в продължение на няколко дни.

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

Фактори, които увеличават риска от хипогликемия:

- Пациентът отказва или (особено при пациенти в старческа възраст) не може да сътрудничи на лечението.
- Лошо хранене, нередовно хранене, пропускане на поредно хранене, периоди на гладуване или промени в диетата.
- Липса на баланс между физическите упражнения и приема на въглехидрати.
- Бъбречна недостатъчност.
- Тежка чернодробна недостатъчност.
- Предозиране със Зодедиаб MR.
- Определени ендокринни заболявания: заболявания на щитовидната жлеза, хипопитуитаризъм и адренална недостатъчност.
- Съпътстващо приложение на някои други лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

Бъбречна и чернодробна недостатъчност: фармакокинетиката и/или фармакодинамиката на гликлазид могат да се променят при пациенти с чернодробна недостатъчност или тежка бъбречна недостатъчност. Хипогликемичен епизод при такива пациенти може да продължи дълго време, така че трябва да се започне подходяща терапия.

Информация за пациента



Рискът от хипогликемия, заедно с нейните симптоми (вж. точка 4.8), лечение и предпоставки за развитието ѝ трябва да бъдат обяснени на пациента и членовете на семейството му.

Пациентът трябва да бъде информиран за важноста да спазва хранителния режим, за редовното спортуване и редовното контролиране на нивата на глюкоза в кръвта.

Недостатъчен контрол на глюкозата в кръвта: контролът на глюкозата в кръвта при пациент, на антидиабетично лечение, може да бъде засегнат от някои от следните състояния: температура, травма, инфекция или хирургична интервенция. В някои случаи може да е необходимо да се приложи инсулин.

Хипогликемичният ефект на всеки перорален антидиабетен лекарствен продукт, включително гликлазид, при много пациенти с течение на времето намалява: това може да се дължи на прогресиране на тежестта на диабета или на намален отговор на лечението. Това явление е известно като вторична недостатъчност, за разлика от първичната недостатъчност, когато дадено активно вещество е неефективно като лекарство от първа линия. Преди определяне на състоянието на пациента като вторична недостатъчност трябва да се обмисли подходяща корекция на дозата и спазване на диетата.

Лабораторни изследвания: При оценяване на контрола на глюкозата в кръвта се препоръчва измерване на нивата на гликиран хемоглобин (или кръвна захар на гладно). Може да бъде полезно и проследяването на глюкозата в кръвта от самия пациент.

Лечението на пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа с лекарствени продукти, съдържащи сулфанилурея, може да доведе до хемолитична анемия. Тъй като гликлазид принадлежи към химичния клас на сулфанилурейните продукти, при пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа е необходимо повишено внимание и трябва да се обсъди алтернативно лечение без сулфанилурейни продукти.

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

Следните продукти е вероятно да увеличат риска от хипогликемия:

Противопоказана комбинация

- **Миконазол** (системно приложение, оромукозен гел): увеличава хипогликемичния ефект с евентуално начало на хипогликемични симптоми или дори кома.

Комбинации, които не се препоръчват

- **Фенилбутазон** (системно приложение)

Повишава хипогликемичния ефект на сулфанилурейните продукти (измества ги от местата на свързване с плазмените протеини и/или намалява тяхното елиминирание).

За предпочитане е да се използва друг противовъзпалителен лекарствен продукт; в противен случай пациентът трябва да бъде предупреден и да се подчертае важноста на самоконтрола. Когато е необходимо, коригирайте дозата по време и след лечението с противовъзпалителен лекарствен продукт.



- **Алкохол:** Увеличава хипогликемичната реакция (чрез инхибиране на компенсаторните реакции), което може да доведе до началото на хипогликемична кома.
Да се избягва консумацията на алкохол и алкохол съдържащите лекарствени продукти.

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

Засилване ефекта на понижаване на нивото на глюкоза в кръвта и следователно, в някои случаи, поява на хипогликемия може да настъпи при прием на някои от следните лекарствени продукти: други антидиабетни лекарствени продукти (инсулини, акарбоза, метформин, тиазолидиниони, инхибитори на дипептидил пептидаза-4, агонисти на GLP-1 рецептор), бета блокери, флуконазол, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (каптоприл, еналаприл), H₂-рецепторни антагонисти, MAO инхибитори, сулфонамиди, кларитромицин и нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти.

Следните продукти може да причинят увеличение на нивата на глюкоза в кръвта:

Комбинация, която не се препоръчва

Даназол: диабетогенен ефект на даназол.

Ако употребата на това активно вещество не може да се избегне, предупредете пациента и наблегнете на значението на контрол на глюкозата в кръвта и урината. Може да е необходимо да се коригира дозата на антидиабетния лекарствен продукт по време и след лечението с даназол.

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

Хлорпромазин (невролептичен лекарствен продукт): високи дози (> 100 mg хлорпромазин дневно) увеличават нивата на глюкозата в кръвта (намалено освобождаване на инсулин).

Предупредете пациента и подчертайте значението на наблюдението на нивото на глюкозата в кръвта. Може да е необходимо да се коригира дозата на антидиабетното активно вещество по време и след лечението с невролептичния лекарствен продукт.

Глюкокортикоиди (системно и локално приложение: вътреставни, кожни и ректални препарати) и тетракосактрин: повишават нивата на глюкозата в кръвта с възможна кетоза (намалена поносимост към въглехидратите поради глюкокортикоиди).

Предупредете пациента и подчертайте значението на наблюдението на глюкозата в кръвта, особено в началото на лечението. Може да е необходимо да се коригира дозата на антидиабетното активно вещество по време и след лечението с глюкокортикоиди.

Ротидрин, салбутамол, тербуталин: (интравенозно)

Повишени нива на глюкоза в кръвта поради бета-2 агонистичните ефекти.

Наблегнете на важността на наблюдение на нивата на глюкоза в кръвта. Ако е необходимо, преминете на инсулин.

Комбинация, която трябва да се вземе предвид

Антикоагулантна терапия (напр. варфарин):

Сулфанилурийните лекарствени продукти може да доведат до усилване на антикоагулацията по време на съпътстващо лечение.

Може да е необходима корекция на дозата на антикоагуланта.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене



Бременност

Няма опит с употребата на гликлазид по време на бременност при хората, въпреки че има известни данни с други сулфанилурейни продукти.

При проучвания с животни гликлазид не е показал тератогенен ефект.

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

Пероралните хипогликемични продукти не са подходящи, инсулинът е лекарствен продукт на първи избор за лечение на диабет по време на бременност. Препоръчва се пероралното хипогликемично лечение да се смени с инсулин преди да забременяване или веднага след като бременността е установена.

Кърмене

Не е известно дали гликлазид или метаболитите му се отделят в кърмата. Предвид риска от неонатална хипогликемия, лекарственият продукт е противопоказан по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Зодедиаб MR не оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак пациентите трябва да са наясно със симптомите на хипогликемия и трябва да внимават при шофиране или работа с машини, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Хипогликемия

Както и при другите сулфанилурейни лекарствени продукти, лечението със Зодедиаб MR може да причини хипогликемия, ако храненето е нередовно и особено ако се пропуска хранене. Възможни симптоми на хипогликемия са: главоболие, силен глад, гадене, повръщане, умора, проблеми със съня, безпокойство, агресивност, намалена концентрация, намалено внимание и забавени реакции, депресия, обърканост, говорни или визуални нарушения, афазия, тремор, пареза, сензорни нарушения, замаяност, чувство на безпомощност, загуба на самоконтрол, делир, конвулсии, повърхностно дишане, брадикардия, замаяност и загуба на съзнание, евентуално водеща до кома и летален изход.

Освен това могат да се наблюдават признаци на адренергична контрарегулация: изпотяване, хладна и влажна кожа, тревожност, тахикардия, хипертония, палпитации, стенокардия и сърдечна аритмия.

Обикновено симптомите изчезват след прием на въглехидрати (захар). Изкуствените подсладители обаче нямат ефект. Опитът с другите сулфанилурейни лекарствени продукти показва, че хипогликемията може да се появи отново, дори когато мерките първоначално се окажат ефективни.

Ако даден хипогликемичен епизод е тежък или продължителен, и дори ако бъде временно поставен под контрол чрез прием на захар, е необходимо незабавно медицинско лечение или дори хоспитализация.

Други нежелани лекарствени реакции



Съобщава се за стомашно-чревни нарушения, включително коремна болка, гадене, повръщане, диспепсия, диария и констипация: ако такива реакции се появят, те могат да бъдат избегнати или минимизирани, при приемане на гликлазид със закуската.

По-рядко се съобщава за следните нежелани лекарствени реакции:

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

Нарушения на кръвта и лимфната система

Хематологичните отклонения са редки. Те може да включват анемия, левкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения. Като цяло те са обратими при спиране на лечението.

Хепато-билиарни нарушения

Повишени стойности на чернодробните ензими (АСАТ, АЛАТ, алкална фосфатаза), хепатит (изолирани съобщения). Ако се появи холестатична жълтеница, лечението трябва да бъде прекратено.

Тези симптоми обикновено изчезват след спиране на лечението.

Нарушения на очите

Преходни зрителни смущения могат да се появят, особено в началото на лечението, в резултат на промяна в нивата на глюкозата в кръвта.

Ефекти, свързани с терапевтичния клас

Както при другите сулфанилурейни лекарствени продукти, наблюдавани са следните нежелани реакции: 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 регресират след спирането на сулфанилурейния продукт или водят до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност в изолирани случаи.

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.: +359 28903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Предозирането със сулфанилурейни лекарствени продукти може да предизвика хипогликемия.

Умерени симптоми на хипогликемия, без загуба на съзнание или неврологична симптоматика, трябва да се коригират чрез прием на въглехидрати, коригиране на дозата и/или промяна в диетата. Стриктното наблюдение трябва да продължи, докато лекарят е сигурен, че пациентът е във от опасност.



Възможни са тежки хипогликемични реакции, с кома, конвулсии или други неврологични смущения и трябва да се третира като спешни медицински случаи, изискващи незабавна хоспитализация.

Ако е диагностицирана или се подозира хипогликемична кома, на пациента трябва да бъде направена бърза интравенозна инжекция с 50 ml концентриран разтвор на глюкоза (20 до 30%). Тя трябва да бъде последвана от непрекъсната инфузия на по-разреден глюкозен разтвор (10%) със скорост, която ще поддържа нивата на глюкоза в кръвта над 1 g/l. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани отблизо и в зависимост от тяхното следващо състояние лекарят ще реши дали е необходимо по-нататъшно наблюдение.

Диализата не е от полза за пациентите тъй като гликлазид се свързва здраво с протеините.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: сулфонамиди, производни на уреята, АТС код: A10BB09

Гликлазид е хипогликемично сулфанилурейно перорално антидиабетично активно вещество, което се различава от другите сродни съединения по N-съдържащ хетероцикличесен пръстен с ендоциклично обвързване.

Механизъм на действие

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

Освен тези метаболитни свойства гликлазид има и хемоваскуларни свойства.

Фармакодинамични ефекти:

Ефекти върху инсулиновата секреция

При диабетици с диабет тип 2 гликлазид възстановява първия пик на инсулинова секреция в отговор на глюкозата 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 може да има отношение към усложненията при диабет, посредством два механизма:

- Частично инхибиране на агрегацията и адхезията на тромбоцитите с намаляване на маркерите на тромбоцитно активиране (бета тромбоглобулин, тромбоксан B_2).
- Повлиява фибринолитичната активност на съдовия ендотел, което води до повишаване на активността на tPA.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Плазмените нива се увеличават прогресивно през първите 6 часа, достигайки плато, което се поддържа от шестия до дванадесетия час след приема на лекарствения продукт.

Индивидуалната вариабилност е ниска.



Гликлазид се абсорбира напълно. Приемът на храна не влияе върху скоростта или степента на абсорбция.

Разпределение

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

Еднократен дневен прием на Зодедиаб MR 60 mg поддържа ефективни плазмени концентрации на гликлазид за 24 часа.

Биотрансформация

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

Елиминиране

Времето на полуелиминиране на гликлазид варира между 12 и 20 часа.

Линейност/Нелинейност

Съотношението между прилаганата доза варираща до 120 mg, и площта под кривата концентрация /време е линейно.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не са наблюдавани клинично значими промени във фармакокинетичните параметри при пациенти в старческа възраст.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, базирани на неконвенционални проучвания с повтарящи се дози, не показват токсичност или генотоксичност при хората. Не са провеждани дългосрочни проучвания за канцерогенност. Няма данни за тератогенни изменения при проучванията с животни, но се наблюдава намаляване на телесното тегло на ембриона при животни, получаващи 25 пъти по-високи дози от максималната препоръчителна доза при хората.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните средства

Интрагрануларни:

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

Не е приложимо.



6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

PVC-PVDC/Al или PVC/Al блистерни опаковки, съдържащи 30, 60, 90 или 180 таблетки с изменено освобождаване.

Блистерите са опаковани в картонени кутии.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при употреба

Няма специални изисквания за изхвърляне. Всеки неизползван лекарствен продукт или отпадъчният материал от него трябва да се изхвърля в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alvogen IPCo S.à.r.l.
5 Rue Heienhaff, L-1736, Senningerberg
Люксембург

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

Дата на първо разрешаване: {ДД месец ГГГГ}

Дата на последно подновяване: {ДД месец ГГГГ}

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/УУУУУ}

