

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diazidan, 80 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 80 mg gliklazylu (*Gliclazidum*).
Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna 32,1 mg.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Tabletki białe lub lekko kremowe, okrągłe, obustronnie płaskie ze ściętym obrzeżem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Cukrzyca typu 2 (niezależna od insuliny) u pacjentów, u których przestrzeganie diety, ćwiczenia fizyczne oraz zmniejszenie masy ciała nie wystarczają do utrzymania prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Ściśle według wskazań lekarza.

Dorośli i osoby w podeszłym wieku: Doustnie, od 40 do 320 mg na dobę. Dawka dobową do 160 mg może być podawana jednorazowo, natomiast większe dawki należy stosować w 2 dawkach podzielonych. Leczenie świeżo rozpoznanej cukrzycy rozpoczyna się zwykle od dawki 80 mg na dobę. Dawka ta jest zwiększana o 40 do 80 mg na dobę co kilka dni (zwykle co tydzień), aż do unormowania stężenia glukozy we krwi. Dawka maksymalna wynosi 320 mg na dobę. Preparat należy przyjmować razem z posiłkami.

Dzieci: nie stosować.

Niewydolność wątroby: należy zmniejszyć dawkę leku.

W przypadku ominięcia dawki, należy ją jak najszybciej przyjąć, chyba, że zbliża się już pora przyjęcia kolejnej dawki – wówczas należy przyjąć kolejną dawkę, a następnie przyjmować preparat według dotychczasowego schematu.

Tabletki można dzielić.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Powikłania cukrzycy (stany przedśpiączkowe, śpiączka cukrzycowa, ketonuria, kwasica).
Ciężka niewydolność nerek i wątroby.
Okres ciąży i karmienia piersią.

Stany znacznie zwiększonego zapotrzebowania na insulinę (wysoka gorączka, ciężkie: zakażenia, urazy i zabiegi chirurgiczne).

Cukrzyca typu 1 (insulinozależna, cukrzyca typu młodzieńczego).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie gliklazydu nie zwalnia z konieczności zachowania diety, regularnych ćwiczeń fizycznych i kontroli lekarskiej.

W przypadku zmiany diety zająć może potrzeba modyfikacji dawki gliklazydu.

Gliklazyd nie jest skuteczny w leczeniu cukrzycy typu 1 (insulinozależnej).

U pacjentów z niewydolnością nerek i wątroby oraz u osób w podeszłym wieku leczenie należy rozpoczynać od małych dawek, a kontrola stężenia glukozy we krwi w trakcie leczenia powinna być szczególnie uważna. U osób z ciężką niewydolnością nerek i wątroby preparatu nie należy stosować (patrz punkt 4.3).

W przypadku spożycia zbyt małej ilości pokarmu, u osób przyjmujących lek dojść może do zmniejszenia się stężenia glukozy we krwi. Objawy takiego stanu to m.in.: nadmierne pocenie się, zblednięcie skóry, złe samopoczucie i skurcze głodowe żołądka. Jeśli pojawią się powyższe objawy, należy zjeść pokarm zawierający dużo glukozy (cukierki, cukier, miód) lub wypić słodzony sok, posłodzoną wodę lub herbatę oraz skontaktować się z lekarzem.

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- Inhibitory konwertazy – niekiedy nasilają działanie hipoglikemizujące gliklazydu. Nie należy unikać stosowania tych leków razem, choć może zaistnieć konieczność modyfikacji dawkowania gliklazydu.
- Leki przeciwzakrzepowe (pochodne kumaryny i indandionu) – nasilają działanie hipoglikemizujące gliklazydu, przy czym mechanizm tego działania nie jest do końca poznany (częściowo wynika on ze zmniejszania metabolizmu wątrobowego gliklazydu); gliklazyd najczęściej nasila działanie przeciwzakrzepowe. Należy monitorować efekty działania leków oraz ewentualnie zmodyfikować ich dawkowanie.
- Asparaginaza, kortykosteroidy, diuretyki tiazydowe, lit, guanetydyna, inhibitory MAO, chinina, chinidyna, salicylany – leki te wykazują aktywność hipoglikemiczną, w związku z tym nasilają działanie gliklazydu. Stosując te leki równocześnie należy szczególnie uważnie monitorować glikemię oraz ewentualnie zmodyfikować dawkę gliklazydu.
- Barbiturany – wydłużają działanie gliklazydu, zaś gliklazyd może wydłużać czas działania barbituranów. Konieczne może być dostosowanie dawek obu leków.
- Leki blokujące receptory β -adrenergiczne – mogą zmniejszać działanie hipoglikemizujące gliklazydu, głównie poprzez hamowanie uwalniania insuliny, modyfikację metabolizmu węglowodanów oraz zwiększanie oporności obwodowej na insulinę (przy czym wpływ β -blokerów kardioselektywnych jest słabszy). Mogą one również maskować objawy hipoglikemii. Należy unikać stosowania tych leków razem. Jeśli nie jest to możliwe, należy uważnie monitorować glikemię i dostosować dawkowanie gliklazydu.
- Cymetydyna i ranitydyna – mogą znacznie zmniejszać poposiłkowy wzrost stężenia glukozy we krwi i w ten sposób nasilać hipoglikemizujące działanie gliklazydu. Należy unikać stosowania tych leków razem. Jeśli nie jest to możliwe, należy (szczególnie w początkowym okresie

stosowania antagonisty receptora H_2) uważnie monitorować glikemię i dostosować dawkowanie gliklazydu.

- Leki indukujące enzymy wątrobowe, takie jak ryfabutyna czy ryfampicyna, nasilają metabolizm gliklazydu i osłabiają jego działanie hipoglikemizujące. Konieczne może być dostosowanie dawki gliklazydu podczas i po leczeniu tymi lekami.
- Leki hamujące enzymy wątrobowe (np. chloramfenikol), poprzez hamowanie metabolizmu gliklazydu, nasilają jego działanie. Konieczne może być dostosowanie dawki gliklazydu podczas i po leczeniu tymi lekami.
- Leki wypierające gliklazyd z jego połączeń z białkami osocza – niesteroidowe leki przeciwzapalne, klofibrat, probenecyd, sulfonamidy, sulfinpirazon – wypierając gliklazyd z jego połączeń z białkami zwiększają frakcję leku niezwiązanego i nasilając w ten sposób jego działanie hipoglikemizujące. Konieczne może być dostosowanie dawki gliklazydu podczas i po leczeniu tymi lekami.
- Leki, które zmniejszają glikemię: insulina, steroidy anaboliczne, bromokryptyna, dyzopiramid, pirydoksyna, tetracykliny, teofilina – nasilają działanie gliklazydu. W trakcie stosowania tych leków razem z gliklazydem należy systematycznie sprawdzać glikemię i modyfikować dawkowanie leku hipoglikemizującego, jeśli zajdzie taka potrzeba.
- Leki, które zwiększają glikemię: blokery kanału wapniowego, klonidyna, danazol, estrogen i estrogenowo-progesteronowe środki antykoncepcyjne, diazoksyd, furosemid, glukagon, hormon wzrostu, izoniazyd, kwas nikotynowy, hormony tarczycy, morfina, pochodne fenotiazyny (takie jak chloropromazyna), sympatykomimetyki – mogą wywoływać hiperglikemię u pacjentów leczonych gliklazydem. W trakcie stosowania tych leków razem z gliklazydem należy systematycznie sprawdzać glikemię i ewentualnie modyfikować dawkowanie gliklazydu.
- Leki przeciwgrzybicze (mikonazol) – stosowane razem z pochodnymi sulfonilomocznika wywoływać mogą hipoglikemię. Należy monitorować glikemię (szczególnie na początku i bezpośrednio po zakończeniu leczenia mikonazolem) oraz dostosować dawkowanie gliklazydu, jeśli zajdzie taka potrzeba.
- Alkohol – może wystąpić efekt disulfiramowy (uderzenia gorąca do twarzy, karku, ramion z zaczerwienieniem skóry tych okolic), oraz nasilenie działania hipoglikemicznego gliklazydu. Nie należy pić alkoholu, zwłaszcza w dużych ilościach, w trakcie leczenia gliklazydem.
- Pokarm – opóźnia wchłanianie gliklazydu. Produkt leczniczy należy przyjmować 30 minut przed posiłkiem lub z posiłkiem.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu Diazidan w ciąży jest przeciwwskazane.

Cukrzyca u kobiet w ciąży nie kontrolowana prawidłowo może powodować zwiększenie częstości występowania wad wrodzonych i śmiertelności okołoporodowej. Dlatego u kobiet w ciąży z cukrzycą należy stosować insulinę, a nie doustne leki przeciwcukrzycowe.

Karmienie piersią

Dotychczas nie przeprowadzono badań dotyczących przenikania gliklazydu do mleka kobiecego.

Jednakże, biorąc pod uwagę, że wszystkie inne zbadane pochodne sulfonilomocznika przenikają do mleka, produktu Diazidan nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Należy pamiętać, że do czasu normalizacji stężenia glukozy we krwi nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać maszyn, gdyż zarówno zbyt duże i zbyt małe stężenie glukozy we krwi powoduje ograniczenie sprawności psychofizycznej.

4.8. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z konwencją MedDra: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki.

Często występujące objawy niepożądane:

- hipoglikemia – pojawia się u ok. 5% pacjentów leczonych gliklazylem. Zwykle jest ona łagodna i ustępuje po zmniejszeniu dawki, choć opisywano przypadki, w których, w celu jej opanowania konieczne było odstawienie leku;
- zwiększanie masy ciała – szczególnie częste u pacjentów przyjmujących równocześnie gliklazyl i insulinę;
- objawy żołądkowo-jelitowe: pojawiają się u ok. 1,7% pacjentów i obejmują: nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunkę, zaburzenia smaku.

Niezbyt często występujące objawy niepożądane:

- reakcje skórne: pojawiają się u ok. 0,7% pacjentów i obejmują wysypki skórne, świąd, zaczerwienienie skóry.

Rzadko występujące objawy niepożądane:

- zawroty głowy, bóle głowy, senność;
- hiponatremia i retencja wody, zaburzenia hematologiczne (nie mający znaczenia klinicznego spadek liczby erytrocytów i leukocytów), zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, zmniejszenie masy ciała.

Bardzo rzadko występujące objawy niepożądane:

- ciężka hipoglikemia prowadząca do śpiączki, zapalenie wątroby, uczulenie na światło.

Reakcje skórne i zaburzenia hematologiczne pojawiają się zwykle w trakcie pierwszych 6 tygodni leczenia.

4.9. Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania gliklazylu pojawiają się objawy hipoglikemii, tj. niepokój, trudności w koncentracji, senność, bóle głowy, nudności, niewyraźna mowa, zmiany zachowania podobne do obserwowanych po nadużyciu alkoholu, niewyraźne widzenie, szybkie bicie serca, głód, błądliwość i chłód skóry, zmęczenie, osłabienie, a w skrajnych przypadkach drgawki i śpiączka.

Jeśli dojdzie do łagodnej lub umiarkowanej hipoglikemii należy pacjentowi podać pokarm zawierający dużo glukozy (cukierki, cukier, miód) lub podać do wypicia słodzony sok, posłodzoną wodę lub herbatę. Po opanowaniu hipoglikemii należy stwierdzić jej przyczynę, przez kilka kolejnych dni ściśle monitorować glikemię oraz ewentualnie zmodyfikować dawkowanie gliklazylu lub leków przyjmowanych razem z nim.

W przypadku ciężkiej hipoglikemii lub śpiączki hipoglikemicznej należy zastosować płukanie żołądka i wyrównać zaburzenia metaboliczne: podać dożylnie 50 ml 50% dekstrozy, a następnie 5 do 10% dekstrozę w postaci ciągłego wlewu dożylnego, ewentualnie zastosować glukagon (1 do 2 mg i.m.), diazoksyd (200 mg co 4 godz. doustnie lub 300 mg w ciągu 30 minut dożylnie co 4 godziny), wodorowęglan sodu, a w razie konieczności również inne leki. Należy badać co 1 do 3 godzin glikemię i stężenie elektrolitów oraz gazometrię. Powinno się też kontrolować stężenia mocznika i kreatyniny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, pochodne sulfonilomocznika, kod ATC: A 10 BB 09.

Gliklazyd jest doustnym lekiem hipoglikemicznym należącym do grupy pochodnych sulfonilomocznika drugiej generacji. Zmniejsza stężenie glukozy we krwi dzięki bezpośredniemu pobudzaniu uwalniania insuliny z czynnych komórek beta wysp trzustki, głównie w fazie pierwszej wydzielania (stąd też jego działanie hipoglikemizujące ujawnia się tylko u osób, u których istnieją wydolne komórki beta). Mechanizm zwiększania wydzielania insuliny nie jest jeszcze całkowicie znany. Wiadomo, że po związaniu leku przez receptor dochodzi do zahamowania czynności kanałów ATP/K^+ w błonie komórkowej komórek beta oraz wypływu potasu z komórki. Powoduje to depolaryzację, napływ wapnia do wnętrza komórki, następnie związanie wapnia z kalmoduliną, aktywację kinazy oraz uwolnienie ziarnistości zawierających insulinę w wyniku egzocytozy. Za działanie hipoglikemizujące gliklazydu, szczególnie po dłuższym okresie stosowania tego leku, odpowiedzialne jest też uwrażliwianie przez niego wątroby i tkanek obwodowych na insulinę. Gliklazyd zapobiega tworzeniu zakrzepów w mikrowłośniczkach, dzięki zmniejszaniu agregacji i adhezji płytek krwi (poprzez zwiększanie wytwarzania prostaglandyn i zmniejszanie wytwarzania tromboksanu A_2), oraz dzięki zwiększaniu uwalniania aktywatora plazminogenu (co nasila procesy fibrynolityczne).

U pacjentów z cukrzycą będących na czczo, po podaniu doustnym gliklazydu w dawce 80 mg maksymalne obniżenie stężenia glukozy we krwi (z około 135 do 100 mg/dl) obserwuje się po 4–6 godzinach. Działanie terapeutyczne utrzymuje się do 24 godzin od chwili podania leku.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Gliklazyd dobrze, choć w zmiennym stopniu, wchłania się z jelit. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki leku wynoszącej 80 mg maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 4 godzin (T_{max}) i wynosi u większości pacjentów od 3 do 8 $\mu\text{g/ml}$ (C_{max}).

Pokarm opóźnia jego wchłanianie o maksymalnie 187 minut.

Biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 80%.

Gliklazyd wiąże się z białkami w około 85% - 99%. Objętość dystrybucji u pacjentów z cukrzycą wynosi od 13 do 24 litrów.

Metabolizm i eliminacja

Lek jest intensywnie metabolizowany w wątrobie, choć w osoczu obecna jest przede wszystkim postać niezmetyabolizowana (ponad 90%).

Okres półtrwania eliminacji gliklazydu z osocza wynosi 8-12 godzin. Gliklazyd wydalany jest głównie z moczem, przy czym od 66 do 80% podanej dawki wydalone jest w ciągu 96 godzin od momentu podania. W moczu obecne są głównie metabolity (przede wszystkim karboksy- i hydroksymetylo pochodne).

Metabolity gliklazydu nie wywierają działania hipoglikemizującego.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono dotychczas szczegółowych badań rakotwórczości u zwierząt, jednak długookresowe badania mutagenności gliklazydu nie wykazały działania rakotwórczego.

Mutagenność

Test Amesa, badanie na limfocytach ludzkich i inne nie wykazały działania mutagennego gliklazydu.

Płodność

Nie przeprowadzono dotychczas odpowiednich badań u ludzi. Badania na samicach szczurzych oraz na pierwszej generacji szczurów, których rodzicom podawano gliklazyd, nie wykazały zaburzenia płodności przez ten lek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE**6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna, celuloza mikrokryształiczna (E 460), powidon, karboksymetyloskrobia sodowa (typ A), magnezu stearynian (E 572).

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.
60 szt. – 3 blistry po 20 tabletek

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2
35-959 Rzeszów

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9111

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

21.12.2001

05.02.2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**