

2008-06-17, EG

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DIABREZIDE

(*Gliclazidum*)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 tabletka zawiera 80 mg gliklazylu oraz 33 mg laktozy jednowodnej, substancji pomocniczej biologicznie czynnej

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Biała, okrągła, podzielona w środku rowkiem. Linia podziału na tabletkę tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podzielenia na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cukrzyca typu 2 (insulinoniezależna) u osób dorosłych, kiedy przestrzeganie diety, ćwiczenia fizyczne oraz zmniejszenie masy ciała nie wystarczają do utrzymania prawidłowego stężenia glukozy we krwi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki do przyjmowania doustnie.

Oczekiwany poziom glukozy we krwi i dawkowanie DIABREZIDE muszą być dobrane indywidualnie, w zależności od zaawansowania cukrzycy.

DOROŚLI: zwykle początkowa dawka wynosi 40-80 mg/dzień (połowa do jednej tabletki na dzień) przed śniadaniem.

Jeśli to konieczne dawkę można zwiększyć o 40 do 80 mg co 7 do 14 dni, aż do osiągnięcia zadowalającej kontroli metabolicznej.

Maksymalna dawka wynosi 320 mg/dzień.

Dawka podtrzymująca wynosi zwykle 80 do 160 mg w dwóch dawkach podzielonych (przed śniadaniem i przed kolacją).

Większe dawki (do 320 mg/dzień) można stosować, chociaż nie wykazano aby zwiększenie dawki powyżej 160 mg/dzień prowadziło do poprawy kontroli glikemicznej.

OSOBY W PODESZŁYM WIEKU:

zwykle początkowa dawka wynosi 40 mg (pół tabletki) przed śniadaniem, z możliwością zwiększenia dawki o 40 mg co 7 do 14 dni.

Należy ostrożnie stosować dawki powyżej 160 mg/dzień, szczególnie w razie zaburzeń czynności nerek.

DZIECI:

Diabrezide nie wolno stosować u dzieci.

Gliklazyd nie jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 1.

DIABREZIDE w postaci tabletek należy połykać bez rozgryzania popijając wodą, najlepiej 30 minut przed posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- stwierdzona nadwrażliwość na gliklazyd lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, inne pochodne sulfonilomocznika, sulfonamidy,
- cukrzyca typu 1,
- stan przedśpiączkowy lub śpiączka cukrzycowa,
- ketoza i kwasica cukrzycowa,
- ciężka niewydolność nerek lub wątroby: w tych przypadkach zaleca się zastosowanie insuliny,
- leczenie mikonazolem (patrz punkt 4.5),
- okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Ostrzeżenia specjalne oraz środki ostrożności dotyczące stosowania

Hipoglikemia:

Doustne preparaty hipoglikemizujące można stosować jedynie u pacjentów regularnie i prawidłowo odżywiających się z uwagi na ryzyko hipoglikemii. Hipoglikemia częściej pojawia się podczas stosowania diet niskokalorycznych, w następstwie długotrwałego lub forsownego wysiłku fizycznego, picia alkoholu lub w przypadku, gdy zastosowano leczenie skojarzone lekami przeciwcukrzycowymi.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 16

Hipoglikemia może wystąpić w następstwie stosowania pochodnych sulfonilomocznika (patrz punkt 4.8). Niektóre przypadki hipoglikemii mogą wymagać leczenia szpitalnego i podawania roztworu glukozy dożylnie.

Aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii, należy indywidualnie ustalać sposób leczenia oraz odpowiednią dawkę. Pacjenta należy poinformować o objawach hipoglikemii oraz o tym jak ich uniknąć.

Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia hipoglikemii:

- brak współpracy ze strony pacjenta,
- zastosowanie leku u osób, u których właściwe stężenie glukozy w surowicy utrzymywane jest tylko za pomocą diety,
- niedożywienie, nieregularne pory spożywania posiłków, opuszczanie posiłków, okresy poszczenia lub zmiany w diecie,
- długotrwałe nudności i wymioty,
- niewłaściwie dobrana dawka lub przedawkowanie,
- brak równowagi pomiędzy wysiłkiem fizycznym a podażą węglowodanów,
- niewydolność nerek,
- ciężka niewydolność wątroby,
- niektóre zaburzenia endokrynologiczne: zaburzenia czynności tarczycy, niedoczynność przysadki oraz niewydolność nadnerczy,
- przedawkowanie gliklazydu,
- równoczesne podawanie innych preparatów wpływających na glikemię (patrz punkt 4.5).

Niewydolność nerek i wątroby: farmakokinetyka i/ lub farmakodynamika gliklazydu może być zmieniona u pacjentów z niewydolnością wątroby lub ciężką niewydolnością nerek.

U tych pacjentów hipoglikemia może się przedłużać, co może wymagać specjalnego postępowania.

Informowanie pacjenta:

Ryzyko hipoglikemii, objawy, leczenie i czynniki predysponujące do jej wystąpienia, należy wyjaśnić pacjentowi oraz członkom jego rodziny.

Pacjent powinien być poinformowany o istotnej roli, jaką spełniają zalecenia dietetyczne, regularne uprawianie ćwiczeń oraz regularne oznaczanie stężenia glukozy we krwi.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Mińska 16

Słaba kontrola glikemii: na kontrolę glikemii u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwcukrzycowe mogą mieć wpływ następujące sytuacje: gorączka, uraz, infekcja lub zabieg chirurgiczny.

W niektórych przypadkach może być konieczne podanie insuliny.

Skuteczność działania hipoglikemizującego z preparatów przeciwcukrzycowych, z gliklazydem włącznie, z czasem ulega osłabieniu: może to wynikać ze stopniowego nasilenia się cukrzycy lub ze zmniejszenia reakcji na leczenie. Zjawisko to, znane jest jako wtórne niepowodzenie terapeutyczne, w odróżnieniu od pierwotnego, kiedy to substancja czynna jest nieskuteczna jako leczenie pierwszego rzutu. Przed stwierdzeniem wystąpienia u pacjenta wtórnego niepowodzenia terapeutycznego należy rozważyć odpowiednie dostosowanie dawki oraz opracowanie diety.

Badania laboratoryjne: oznaczanie stężeń glikozylowanej hemoglobiny (lub pomiar glukozy w osoczu na czczo) zaleca się do oceny kontroli glikemii. Użyteczna jest również samokontrola stężenia glukozy we krwi.

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 lekami i inne rodzaje interakcji

1) Następujące produkty zazwyczaj zwiększają ryzyko hipoglikemii:

Równoczesne stosowanie przeciwwskazane:

- **Mikonazol** (stosowany ogólnie, żel do stosowania w jamie ustnej): nasila działanie hipoglikemizujące z możliwością wywołania objawów hipoglikemii, lub nawet śpiączki.

Równoczesne stosowanie niezalecane

- **Fenylbutazon** (stosowany ogólnie): nasila działanie hipoglikemizujące sulfonamidów (rozerwanie połączeń z białkami osocza i/ lub zmniejszenie ich wydalania).

Jeżeli nie jest możliwe zastosowanie innego preparatu, o ryzyku należy poinformować pacjenta i podkreślić istotną rolę samokontroli.

W razie konieczności należy dostosować dawkę w trakcie i po zakończeniu leczenia preparatem przeciwzapalnym.

- **Alkohol:** nasila działanie hipoglikemizujące (przez blokowanie reakcji kompensacyjnych), co może prowadzić do wystąpienia śpiączki hipoglikemicznej.

Należy unikać spożywania alkoholu oraz leków zawierających alkohol.

Równoczesne stosowanie z ostrożnością

Hipoglikemia może wystąpić podczas jednoczesnego przyjmowania następujących preparatów: inne leki przeciwcukrzycowe (insulina, akarboza, biguanidy), leki blokujące receptory adrenergiczne,

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej
00-952 Warszawa
ul. Mińska 10

flukonazol, inhibitory konwertazy angiotensyny (kaptopryl, enalapryl), leki blokujące receptory H₂, inhibitory MAO, sulfonamidy i niesteroidowe leki przeciwzapalne.

2) Następujące środki mogą zwiększać stężenie glukozy we krwi

Równoczesne stosowanie niezalecane:

- **Danazol:** wpływ diabetogeny danazolu.

Jeżeli zastosowanie tego leku jest konieczne, pacjent powinien być pod ścisłą obserwacją z kontrolą stężenia glukozy we krwi i w moczu. W razie konieczności należy dostosować dawkę gliklazu w trakcie i po zakończeniu leczenia danazolem.

Równoczesne stosowanie z ostrożnością:

- **Chlorpromazyna** w dużych dawkach (> 100 mg/ dobę) zwiększa poziom glukozy we krwi (obniżenie wydzielania insuliny).

Należy uprzedzić pacjenta i podkreślić istotność monitorowania stężenia glukozy we krwi i, jeżeli to konieczne, odpowiednio dostosować dawkę.

- **Glikokortykosteroidy** oraz tetrakozaktyd mogą powodować hiperglikemię. Pacjenci otrzymujący kortykosteroidy mogą wymagać zwiększenia dawki leków przeciwcukrzycowych.
- **Ritodryna, salbutamol, terbutalina** (dożylnie).

Zwiększenie stężenia glukozy następuje w związku z pobudzeniem receptorów beta-2. Należy zwiększyć kontrolę stężenia glukozy we krwi i w moczu. W razie konieczności należy zastosować insulinoterapię.

Równoczesne stosowanie po rozważeniu ryzyka:

- leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna). Pochodne sulfonilomocznika mogą nasilać działanie przeciwzakrzepowe. Może być konieczna zmiana preparatu przeciwzakrzepowego.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Nie ma doświadczeń związanych ze stosowaniem gliklazu u kobiet w ciąży, aczkolwiek istnieją nieliczne dane dotyczące innych pochodnych sulfonilomocznika.

W badaniach na zwierzętach gliklazu nie wykazywał działania teratogennego.

Normoglikemię należy uzyskać przed poczęciem, w celu zmniejszenia niebezpieczeństwa wystąpienia wad wrodzonych u płodu w wyniku niewyrównanej cukrzycy u matki.

Stosowanie doustnych preparatów hipoglikemizujących jest niewłaściwe. Lekiem pierwszego wyboru w leczeniu cukrzycy u kobiet w ciąży jest insulina.

MINISTERSTWO ZDRAWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 10

Zaleca się odstawienie doustnych leków hipoglikemizujących i rozpoczęcie insulinoterapii przed próbą zajścia w ciążę, lub niezwłocznie po jej stwierdzeniu.

Laktacja:

Nie ustalono czy gliklazyd lub jego metabolity przenikają do mleka. Zważywszy na niebezpieczeństwo wystąpienia hipoglikemii u dziecka stosowanie leku jest przeciwwskazane u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Należy poinformować pacjenta o ryzyku wystąpienia hipoglikemii i jej objawach oraz konieczności zachowania ostrożności w czasie prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, zwłaszcza na początku leczenia (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane opisuje się na podstawie doświadczenia ze stosowaniem gliklazydu oraz innych pochodnych sulfonilomocznika.

- Hipoglikemia

Tak jak w przypadku innych pochodnych sulfonilomocznika leczenie preparatem Diabrezide może powodować hipoglikemię, zwłaszcza w razie nieregularnego odżywiania się.

Objawy hipoglikemii to: ból głowy, silny głód, nudności, wymioty, zmęczenie, senność, zaburzenia snu, pobudzenie, agresja, osłabiona koncentracja, zaburzenia świadomości oraz spowolnienie reakcji, depresja, uczucie splątania, zaburzenia widzenia i mowy, ośpienie, drżenie, niedowłady, zaburzenia czucia, zawroty głowy, uczucie bezsilności, utrata samokontroli, drgawki, konwulsje, płytki oddech, bradykardia, senność i utrata świadomości, co może prowadzić do śpiączki oraz zgonu.

Dodatkowo mogą być obserwowane objawy pobudzenia adrenergicznego takie jak: poty, wilgotność skóry, agresja, tachykardia, kołatanie serca, zwiększenie ciśnienia tętniczego, bóle w klatce piersiowej oraz zaburzenia rytmu serca.

Zazwyczaj objawy ustępują po podaniu węglowodanów (cukier). Należy jednak pamiętać, że sztuczne substancje słodzące nie wywołują żadnego efektu. Doświadczenia z innymi pochodnymi sulfonilomocznika pokazują, że hipoglikemia może wystąpić ponownie nawet, jeśli pomiary początkowo wskazują na skuteczność leczenia.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 10

W przypadku ciężkiej lub długotrwałej hipoglikemii, nawet jeśli jest okresowo kontrolowana poprzez spożycie cukru, niezwłocznie należy rozpocząć leczenie lub nawet może być konieczna hospitalizacja.

Zaburzeń żołądkowo-jelitowych takich jak: ból brzucha, nudności, wymioty, niestrawność, biegunka oraz zaparcia, można uniknąć lub można je zminimalizować przyjmując gliklazyd w trakcie śniadania.

Następujące działania niepożądane są rzadziej obserwowane:

- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, świąd, pokrzywka, rumień, wykwity plamkowo-grudkowe, odczyny pęcherzowe,
- zaburzenia krwi: zmiany w obrazie hematologicznym krwi występują rzadko, mogą one obejmować: niedokrwistość, leukopenię, małopłytkowość, granulocytopenię. Zmiany te przemijają po zaprzestaniu leczenia.
- zaburzenia wątroby: zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, fosfatazy zasadowej), zapalenie wątroby (odosobnione przypadki). Należy przerwać leczenie w przypadku pojawienia się żółtaczki cholestatycznej. Objawy te zazwyczaj przemijają po odstawieniu leku.
- zaburzenia oka: przemijające zaburzenia widzenia mogą pojawiać się szczególnie na początku leczenia na skutek zmian stężenia glukozy we krwi.

Działania niepożądane danej grupy leków:

W przypadku stosowania preparatów należących do grupy pochodnych sulfonilomocznika opisywano następujące działania niepożądane: niedokrwistość, agranulocytozę, niedokrwistość hemolityczną, pancytopenię i alergiczne zapalenie naczyń; obserwowano także przypadki zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, a nawet zaburzenia czynności wątroby (np. z zastojem żółci i żółtaczką) oraz zapalenie wątroby, które przemijało po odstawieniu pochodnej sulfonilomocznika lub w odosobnionych przypadkach prowadziło do zagrażającej życiu niewydolności wątroby.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie pochodnych sulfonilomocznika może wywołać hipoglikemię.

Nieznaczne objawy hipoglikemii, bez utraty przytomności i objawów neurologicznych mogą być korygowane poprzez podanie węglowodanów, dostosowanie dawki i/lub zmianę diety.

Pacjent powinien być pod ściłą obserwacją, aż do momentu, gdy lekarz nie upewni się, że zagrożenie minęło.

Ciężkie objawy hipoglikemii ze śpiączką, drgawkami oraz innymi zaburzeniami neurologicznymi powinny być leczone w ramach natychmiastowej pomocy medycznej z niezwłoczną hospitalizacją włącznie.

W razie rozpoznania lub podejrzenia śpiączki hipoglikemicznej należy podać pacjentowi szybki wlew dożylny 50 ml hipertonicznego roztworu glukozy (20–30%). Następnie należy podać wlew ciągły 10% roztworu glukozy wystarczający do utrzymania stężenia glukozy we krwi powyżej 1 g/l. Pacjenci powinni być pod ścisłą obserwacją i w zależności od późniejszego stanu lekarz zadecyduje, czy dalsza obserwacja jest konieczna. Dializa nie jest skuteczna ze względu na silne wiązanie się gliklazydu z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Własności farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: sulfonamidy, pochodne mocznika.

kod ATC: A10 BB09

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Mechanizm działania:

Aktywność hipoglikemiczna

Gliklazyd, podobnie jak inne pochodne sulfonylomocznika, powoduje zmniejszenie poziomu glukozy we krwi u zdrowych ochotników, jak i u osób chorych na cukrzycę insulinoniezależną.

Następuje to przez zwiększenie niedostatecznego wydzielania insuliny oraz redukcję oporności tkanek obwodowych na insulinę.

Podstawowe i po stymulacji wydzielanie insuliny przez komórki beta trzustki wzrasta po podaniu gliklazydu w pierwszej oraz drugiej fazie wydzielania.

Działanie pozatrzustkowe polega na przywróceniu wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę poprzez np. zmniejszenie wytwarzania glukozy w wątrobie, wzrost klirensu glukozy i zwiększenie aktywności syntazy glikogenu w mięśniach szkieletowych.

Nie wydaje się, by wymienione efekty mogły być następstwem działania na liczbę, powinowactwo oraz funkcję receptorów insulinowych.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 14

Działanie hematologiczne

Gliklazyd wykazuje określone działania hematologiczne — powoduje zmniejszenie przylegania i agregacji płytek krwi, zwiększa uwalnianie aktywatorów plazminogenu w komórkach ścian naczyń oraz zmniejsza poziom wolnych rodników, powodując wzrost aktywności dysmutazy nadtlenkowej.

Mikroangiopatia

Dane kliniczne wskazują, że długotrwałe stosowanie gliklazydu może spowalniać rozwój retinopatii cukrzycowej w większym stopniu niż inne pochodne sulfonilomocznika lub dieta.

Gliklazyd jest aktywnie wchłaniany z przewodu pokarmowego (żołądka i jelit), jednak szybkość absorpcji różni się znacznie u różnych osób, które mogą być sklasyfikowane jako wolno lub szybko absorbujące.

Nasze badania biorównoważności wykonano na 20 zdrowych ochotnikach płci męskiej w wieku 33 ± 7 lat otrzymujących dawkę 80 mg.

Uzyskano $C_{\max}$ $2,652 \pm 0,651$ mg/l (osoby badane) i $2,647 \pm 0,542$ mg/l (wartość odniesienia) oraz $t_{\max}$ odpowiednio 9 (3-9) godz. i 7,5 (3-12) godz.

Stężenie stacjonarne ustala się po 2 dniach stosowania.

Średni okres półtrwania w osoczu jest równy 10 godz., a objętość dystrybucji wynosi około 25 l.

W niewydolności nerek w przebiegu cukrzycy dochodzi do niewielkiego, nieznamiennego wydłużenia okresu półtrwania w osoczu.

Tak więc u pacjentów z niewydolnością nerek zwykle nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

W około 95% gliklazyd jest związany z białkami osocza, głównie z albuminami.

W badaniach na szczurach z użyciem węgla znakowanego radioaktywnie (^{14}C) wykazano, że gliklazyd podawany doustnie bądź dożylnie gromadzi się głównie w wątrobie i nerkach, niewielkie ilości są odkładane w trzustce i nadnerczach oraz śladowe ilości — w ośrodkowym układzie nerwowym.

W żadnych badaniach nie stwierdzono obecności gliklazydu w mleku karmiącej matki.

Gliklazyd jest intensywnie metabolizowany przez utlenianie do nieaktywnych metabolitów.

Mniej niż 20% dawki jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej.

Gliklazyd i jego nieaktywne metabolity wydalone są przez nerki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie na podstawie konwencjonalnych badań toksyczności i genotoksyczności z zastosowaniem powtórzonej dawki wykazały brak istotnego zagrożenia dla ludzi.

Długoterminowe badania dotyczące wpływu karcynogennego nie zostały przeprowadzone.

W badaniach na zwierzętach nie zaobserwowano zmian o podłożu teratogennym, natomiast niska masa ciała płodów była obserwowana u zwierząt otrzymujących 25 razy większą dawkę niż maksymalna dawka terapeutyczna zalecana do stosowania u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna PH101, poliwinylpirolidon K30, sodowy glikolan skrobi typu A, magnezu stearynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Lek Diabrezide w postaci tabletek jest pakowany w blistrach Al/PVC+PE+PVDC.

Każdy blister zawiera 20 tabletek.

W tekturowym pudełku znajdują się 2 blistry - 40 tabletek.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-902 Warszawa
ul. Miodowa 14

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

L. Molteni & C. dei F.lli Alitti Società di Esercizio S.p.A.

Strada Statale 67, Località Granatieri

50018 Scandicci (Florencja)

Włochy

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

Nr - R/3599

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

09.06.1995 / 13.06.2000 / 20.05.2005 / 29.06.2006.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -12- 16

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 14