

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель директора
Департамента лекарственного
обеспечения и медицинской техники
Министерства Здравоохранения
Кыргызской Республики
Джанкорозова М.К. _____
«_10_»__декабря__2018 г.

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДИАГЛИЗИД MR (DIAGLIZID® MR)

Торговое название
ДИАГЛИЗИД MR
(DIAGLIZID® MR)

Международное непатентованное название
Гликлазид.

Состав

1 таблетка содержит

Действующее вещество: гликлазида 30 мг;

Вспомогательные вещества: гипромеллоза, лактозы моногидрат, коповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Лекарственная форма

Таблетки с модифицированным высвобождением.

Описание

Таблетки круглой формы с плоской поверхностью, со скошенными краями и риской или без риской, белого или белого со слегка желтоватым оттенком цвета. Допускается мраморность.

Фармакотерапевтическая группа

Противодиабетические средства. Пероральные сахароснижающие средства, за исключением инсулинов. Сульфонамиды, производные мочевины. Гликлазид.

Код АТХ А10В В09.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. Гликлазид является производным сульфаниламочевина, синтетический пероральный гипогликемический препарат второй генерации, который снижает уровень глюкозы в крови путем стимуляции β -клеток поджелудочной железы. Препарат восстанавливает ранний пик секреции инсулина при поступлении глюкозы в организм и усиливает вторую фазу секреции инсулина β -клетками. Гликлазид повышает эффективность действия инсулина, снижает инсулинорезистентность путем повышения утилизации и накопления глюкозы в мышцах и снижения ее синтеза в печени. Препарат усиливает стимулированный инсулином обмен глюкозы, ускоряя ее транспорт к тканям, а также активируя гликоген-синтазу мышц.

Гликлазид препятствует развитию диабетических сосудистых осложнений, включая

микроангиопатии и атероматозные макроангиопатии. Этот эффект реализуется путем уменьшения адгезии и агрегации тромбоцитов, нормализации метаболизма простагландинов (баланс которых нарушен при сахарном диабете), усиления сосудистой фибринолитической активности. Кроме того, препарат является мощным акцептором свободных радикалов (при сахарном диабете наблюдается значительное увеличение их продуцирования), нормализует проницаемость сосудов, препятствует развитию микротромбоза и атерогенеза. Гликлазид замедляет отложение липидов. Препарат способствует снижению веса, нормализует липидный метаболизм (снижает концентрацию холестерина, триглицеридов, свободных жирных кислот в плазме крови).

Фармакокинетика. После приема внутрь гликлазид полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Прием пищи не влияет на скорость и степень его абсорбции. После приема таблеток с модифицированным высвобождением концентрация гликлазида прогрессивно возрастает на протяжении первых 6 часов, после чего достигает постоянного уровня, который удерживается от 6 до 12 часов. Индивидуальные отличия фармакокинетики у пациентов незначительны. Связывание гликлазида с белками плазмы крови достигает 95 %. Гликлазид метаболизируется преимущественно в печени и выводится почками в виде неактивных метаболитов. Период полувыведения гликлазида из организма составляет приблизительно 16 часов. У лиц пожилого возраста не выявлено существенных отличий фармакокинетических параметров по сравнению с молодыми людьми. Разовая суточная доза гликлазида 30 мг в таблетках с модифицированным высвобождением обеспечивает сохранение эффективной концентрации препарата в плазме крови на протяжении 24 часов.

Показания

Сахарный диабет II типа у взрослых:

- снижение и контроль глюкозы в крови при невозможности нормализовать уровень глюкозы только диетой, физическими упражнениями или уменьшением массы тела;
- предупреждение осложнений сахарного диабета II типа: снижение риска макро- и микрососудистых осложнений, в частности новых случаев или ухудшения нефропатии у пациентов с сахарным диабетом II типа, которые лечатся по стратегии интенсивного контроля гликемии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к гликлазиду или к другим препаратам сульфаниламочевины, сульфаниламидам или к любому из компонентов препарата;
- инсулинзависимый сахарный диабет (I тип);
- диабетическая прекома и кома, диабетический кетоацидоз (в таких случаях рекомендовано применение инсулина);
- тяжелая печеночная или почечная недостаточность;
- лечение миконазолом;
- период кормления грудью;
- лечение хинолонами.

Способ применения и дозы

Для перорального применения.

Назначается только взрослым.

Суточная доза может меняться от 1 до 4 таблеток (от 30 до 120 мг в сутки).

Суточную дозу следует принимать однократно во время завтрака.

Таблетки следует глотать целиком (не измельчать и не жевать).

Если больной забыл принять таблетки, не следует увеличивать дозу на следующий день.

Как и все сахароснижающие средства, Диаглизид MR требует индивидуального подбора дозы в зависимости от индивидуального ответа пациента на лечение (уровень глюкозы в

крови, гликозилированный гемоглобин HbA1c).

Начальная доза и подбор дозы. Рекомендованная начальная доза составляет 30 мг (1 таблетка) в сутки. При эффективном контроле уровня глюкозы можно продолжать лечение этой дозой. В случае необходимости усиления контроля уровня глюкозы в крови суточная доза может последовательно повышаться до 60 мг (2 таблетки), 90 мг (3 таблетки) или 120 мг (4 таблетки). Повышение дозы рекомендуется проводить постепенно, с интервалом в 1 месяц, кроме случаев, когда не наблюдалось уменьшение уровня глюкозы крови в течение 2 недель лечения. В таком случае дозу можно увеличить в конце второй недели лечения.

Максимальная рекомендованная суточная доза – 120 мг (4 таблетки).

Перевод пациента с препаратов, содержащих гликлазид 80 мг, на Диаглизид MR 30 мг, таблетки с модифицированным высвобождением: 1 таблетка, содержащая гликлазид 80 мг, соответствует 1 таблетке препарата Диаглизид MR 30 мг. Необходимо тщательно контролировать показатели крови во время перевода на Диаглизид MR 30 мг.

Перевод пациента с других пероральных сахароснижающих препаратов на Диаглизид MR 30 мг: Диаглизид MR 30 мг можно назначать вместо другого перорального сахароснижающего препарата. При этом надо принимать во внимание дозировку и период полувыведения последнего. Переходный период обычно не нужен. Начинать следует с дозы 30 мг с последующей коррекцией дозы (см. «Начальная доза и подбор дозы»).

При переводе с гипогликемических препаратов сульфанилмочевины, имеющих более длительный период полувыведения, чем Диаглизид MR 30 мг, перерыв в лечении на несколько дней может быть необходим во избежание суммарного эффекта двух препаратов и развития гипогликемии. Лечение препаратом Диаглизид MR 30 мг начинают с дозы 30 мг в сутки (1 таблетка) с последующей коррекцией дозы с соблюдением правил, описывающих начало лечения и подбор дозы (см. выше).

Одновременное применение с другими противодиабетическими препаратами: Диаглизид MR 30 мг можно применять в комбинации с бигуанидами, ингибиторами альфа-глюкозидазы и инсулином. При недостижении адекватного контроля глюкозы крови у пациентов, принимающих Диаглизид MR 30 мг, может быть начата одновременная терапия инсулином под тщательным медицинским наблюдением.

Для пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) режим дозирования препарата Диаглизид MR 30 мг такой же, как для пациентов до 65 лет.

Для пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести режим дозирования препарата Диаглизид MR 30 мг такой же, как и для пациентов с нормальной функцией почек, но пациент должен находиться под тщательным наблюдением.

Для пациентов, которые относятся к группе риска возникновения гипогликемии (см. раздел «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), рекомендуется минимальная начальная доза 30 мг в сутки.

Для пациентов с тяжелыми заболеваниями сосудов (ишемическая болезнь сердца, тяжелая патология каротидных сосудов, диффузные заболевания сосудов) рекомендуется минимальная начальная доза 30 мг в сутки.

Для предупреждения осложнений сахарного диабета II типа. В соответствии с исследованиями ADVANCE необходимо придерживаться стратегии интенсивного контроля гликемии (уровень HbA1c \leq 6,5 %). Стратегия интенсивного контроля гликемии предусматривает постепенное повышение дозы Диаглизида MR 30 мг до 120 мг в сутки. Повышение дозы следует проводить под контролем уровня HbA1c с соблюдением строгих рекомендаций относительно диеты и физических упражнений, контролируя риск развития гипогликемии. Также возможно добавление других сахароснижающих препаратов, таких как метформин, акарбоза, тиазолидиндионы или инсулин.

Дети.

Безопасность и эффективность применения гликлазида детям и подросткам (до 18 лет) не

изучались. Данные по применению препарата детям отсутствуют.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

При применении препаратов, одновременное назначение с которыми может вызвать гипогликемию, следует предупредить пациента о необходимости тщательного контроля уровня глюкозы в крови во время лечения. Может потребоваться коррекция дозы сахароснижающего препарата во время и после лечения этими лекарственными средствами.

Препараты, одновременное назначение с которыми может повысить риск возникновения гипогликемии.

Противопоказано одновременное применение с:

миконазолом (для системного применения, гель для полости рта), поскольку он усиливает гипогликемический эффект с возможным развитием симптомов гипогликемии и даже комы.

Хинолоны усиливают гипогликемический эффект с возможным развитием тяжелой, глубокой, персистирующей гипогликемии, симптомы которой трудно контролировать, или даже с развитием комы, в частности у пациентов пожилого возраста с почечной недостаточностью.

Не рекомендуется одновременное применение с:

фенилбутазоном (для системного применения) из-за усиления гипогликемического эффекта производных сульфаниламочевина (замещает их связь с протеинами плазмы и/или уменьшает их выведение);

алкоголем из-за повышения риска возникновения гипогликемических реакций (вследствие ингибирования компенсаторных реакций), что может привести к гипогликемической коме. Следует избегать употребления алкоголя и препаратов, содержащих алкоголь.

Комбинации, требующие осторожности

При одновременном применении с одним из нижеприведенных препаратов иногда может возникнуть гипогликемия из-за усиления гипогликемического эффекта: другие сахароснижающие препараты (инсулин, акарбоза, метформин, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1)), β -блокаторы, флуконазол, ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл), антагонисты H_2 -рецепторов, ингибиторы МАО, сульфаниламиды, кларитромицин и нестероидные противовоспалительные препараты.

Препараты, одновременное назначение с которыми может повысить риск возникновения гипергликемии.

Не рекомендуется одновременное применение с:

даназолом, поскольку он оказывает диабетогенное действие.

Комбинации, требующие осторожности:

хлорпромазин (нейролептик) при применении высоких доз (более 100 мг в сутки) повышает уровень глюкозы в крови (из-за уменьшения высвобождения инсулина);

глюкокортикоиды (для системного и местного применения: внутрисуставные, кожные и ректальные препараты) и *тетракозактид* повышают уровень глюкозы в крови с возможным развитием кетоацидоза (уменьшают толерантность к углеводам);

ритодрин, сальбутамол, тербуталин (внутривенный) могут повышать уровень глюкозы крови вследствие β_2 -агонистического эффекта.

Комбинации, которые следует принимать во внимание:

Антикоагулянты (например *варфарин* и т.д.) — при одновременном применении с антикоагулянтами производные сульфаниламочевина могут потенцировать антикоагулянтное действие последних. В случае необходимости дозу антикоагулянтов можно откорректировать.

Препараты зверобоя (*Hypericum perforatum*) снижают концентрацию гликлазида. Следует

подчеркнуть важность контроля глюкозы в крови.

Особые указания

Гипогликемия. Этот препарат следует назначать только тем пациентам, которые имеют возможность регулярно питаться (включая завтрак). Важно регулярно принимать углеводы, поскольку повышение риска гипогликемии возникает в случае, когда пища принимается поздно, в неадекватном количестве или если эта пища с низким содержанием углеводов.

Возникновение гипогликемии более вероятно при низкокалорийном питании, длительной или сильной физической нагрузке, употреблении алкоголя или применении комбинации гипогликемических препаратов.

При приеме препаратов сульфонилмочевины может возникать гипогликемия (см. раздел «Побочные реакции»). Иногда гипогликемия может быть тяжелой и продолжительной. В таком случае может потребоваться госпитализация и назначение глюкозы на несколько дней.

Для снижения риска возникновения эпизодов гипогликемии необходимо учитывать индивидуальные особенности пациентов, давать им четкие объяснения и тщательно подбирать дозу.

Факторы, повышающие риск возникновения гипогликемии:

- пациент отказывается или не может выполнять рекомендации врача (особенно это касается пациентов пожилого возраста);
- неудовлетворительное, нерегулярное питание, периоды голодания и изменения диеты;
- дисбаланс между физической нагрузкой и употреблением углеводов;
- употребление алкоголя;
- почечная недостаточность;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- передозировка препарата;
- определенные нарушения эндокринной системы: нарушение функции щитовидной железы, гипопитуитаризм и адреналовая недостаточность;
- одновременное применение определенных медицинских средств (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Почечная и печеночная недостаточность: фармакокинетика и/или фармакодинамика гликлазида может меняться у пациентов с печеночной и тяжелой почечной недостаточностью. Эпизоды гипогликемии у таких пациентов могут быть продолжительными, поэтому требуют соответствующего лечения. Пациента и членов его семьи нужно проинформировать о факторах риска и условия, которые могут способствовать возникновению гипогликемии, о симптомах гипогликемии (см. раздел «Побочные реакции») и способы их устранения.

Пациент должен быть проинформирован о важности соблюдения рекомендаций врача относительно диеты, о важности регулярного выполнения физических упражнений и регулярного мониторинга глюкозы крови.

Ухудшение контроля гликемии у пациентов, получающих сахароснижающие препараты, может быть вызвано: препаратами зверобоя (*Hypericum perforatum*) или любым сопутствующим лечением, которое может влиять на метаболизм гликлазида, инфекцией, лихорадкой, травмой или хирургическим вмешательством. В некоторых случаях может потребоваться назначение инсулина.

Гипогликемическая эффективность любого перорального сахароснижающего средства, в том числе гликлазида, может со временем меняться. Это может быть вследствие прогрессирования тяжести заболевания или из-за снижения ответа на лечение. Этот феномен известен как вторичная недостаточность, которая отличается от первичной недостаточности, когда препараты неэффективны с самого начала лечения. Прежде чем

делать вывод относительно вторичной недостаточности у пациента, необходимо проверить корректность назначенной дозы и соблюдение пациентом диеты.

Нарушение концентрации глюкозы в крови, в том числе гипо- и гипергликемия, наблюдались у больных сахарным диабетом, особенно у пожилых, которые получали сопутствующее лечение фторхинолонами. Рекомендуется тщательный мониторинг уровня глюкозы крови у всех пациентов, получающих одновременно Диаглизид MR и фторхинолоны.

Лабораторные показатели. Для оценки контроля уровня глюкозы в крови рекомендуется определение уровня гликозилированного гемоглобина (или уровень глюкозы в крови натощак).

У пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы применение препаратов сульфонилмочевины может вызвать гемолитическую анемию. Таким пациентам гликлазид следует назначать с осторожностью и рассмотреть вопрос о назначении альтернативной терапии без применения препаратов сульфонилмочевины.

В состав препарата входит лактоза, поэтому пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы, недостаточностью лактазы Лаппа не следует назначать этот препарат.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. Пероральные сахароснижающие препараты (включая Диаглизид MR) не следует применять в период беременности. Опыт применения гликлазида в период беременности ограничен (менее 300 случаев применения беременными), также ограничены данные относительно применения других препаратов сульфонилмочевины. Исследования на животных показали, что гликлазид не оказывает тератогенного действия. Желательно избегать приема гликлазида во время беременности.

Контроль уровня глюкозы должен быть достигнут еще до планирования беременности для уменьшения риска возникновения аномалий, связанных с неконтролируемым диабетом. При планировании или сразу после установления беременности необходимо перевести женщину с пероральных сахароснижающих препаратов на инсулин.

Кормления грудью. Отсутствуют данные о проникновении гликлазида или его метаболитов в грудное молоко. Диаглизид MR противопоказан во время кормления грудью из-за возможности возникновения неонатальной гипогликемии. Нельзя исключить риск для новорожденных и младенцев.

Фертильность. В доклинических исследованиях влияния на фертильность или репродуктивную способность самок и самцов крыс установлено не было.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Диаглизид MR может иметь незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с другими автоматизированными системами. Пациентам следует знать симптомы гипогликемии, уметь их распознавать и в случае их возникновения быть осторожными во время управления автомобилем или работы с другими механизмами, особенно в начале лечения.

Передозировка

Передозировка производными сульфонилмочевины может привести к развитию гипогликемии.

Умеренно выраженные симптомы гипогликемии без потери сознания или неврологических признаков нужно откорректировать приемом углеводов, коррекцией дозы и/или изменениями в диете. Нужно продолжать тщательный мониторинг, пока врач не убедится, что состояние пациента вне опасности. Тяжелые гипогликемические реакции, такие как кома, судороги или другие неврологические расстройства, являются

возможными и должны лечиться как неотложные медицинские состояния, требующие срочной госпитализации.

В случае диагностирования гипогликемической комы или ее вероятного развития пациенту нужно провести быструю внутривенную инъекцию 50 мл концентрированного раствора глюкозы (20 % или 30 %). После этого следует проводить длительную инфузию менее концентрированного раствора глюкозы (10 %) с такой скоростью, чтобы поддерживать уровень глюкозы в крови более 1 г/л. Пациенты должны находиться под тщательным контролем и в зависимости от состояния пациента врач решает, является ли дальнейший мониторинг необходимым. В связи с тем, что гликлазид прочно связывается с белками плазмы крови, пользы от проведения гемодиализа нет.

Побочные реакции

При применении гликлазида сообщалось об указанных ниже побочных реакциях. *Гипогликемия.* Как и при применении других препаратов сульфонилмочевины, прием гликлазида может вызвать гипогликемию при нерегулярном питании и особенно если прием пищи был пропущен. Возникновение гипогликемии может сопровождаться характерными симптомами, а именно: головная боль, сильное чувство голода, тошнота, рвота, утомляемость, нарушение сна, возбуждение, агрессивность, снижение концентрации и внимания, замедление реакций, депрессия, спутанность сознания, нарушение зрения и речи, афазия, тремор, парезы, нарушение чувствительности, головокружение, ощущение бессилия, потеря самоконтроля, бред, судороги, поверхностное дыхание, брадикардия, сонливость и потеря сознания, что может привести к коме и летальному исходу.

Кроме того, могут наблюдаться нарушения со стороны адренергической системы: потливость, липкая кожа, тревога, тахикардия, артериальная гипертензия, palpitation, боль за грудиной, аритмия.

Обычно симптомы гипогликемии исчезают после приема углеводов (сахара). Однако прием сахарозаменителей в этом случае не будет эффективным. Опыт применения других препаратов сульфонилмочевины свидетельствует о том, что, даже когда первоначально принятые меры были эффективными, гипогликемия может возникнуть снова.

Если эпизод гипогликемии является тяжелым или длительным и состояние пациента временно контролируется благодаря приему сахара, необходима неотложная медицинская помощь или даже госпитализация.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в абдоминальной области, тошнота, рвота, диспепсия, диарея и запор. Соблюдение рекомендаций по приему препарата во время завтрака поможет избежать или минимизировать возникновение этих проявлений.

Реже наблюдаются такие побочные эффекты:

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, зуд, крапивница, ангионевротический отек, эритема, макулопапулезная сыпь, буллезные реакции (такие как синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз).

Со стороны системы крови и лимфатической системы (возникают редко): анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения. Обычно эти явления исчезают после отмены лечения.

Со стороны гепатобилиарной системы: повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы), гепатит (единичные случаи). В случае возникновения холестатической желтухи лечение следует прекратить.

Указанные побочные эффекты обычно исчезают после отмены препарата.

Со стороны органов зрения: из-за изменения уровня глюкозы в крови возможны временные нарушения зрения, особенно в начале лечения.

Реакции, характерные для класса препаратов сульфонилмочевины: случаи эритроцитопении, агранулоцитоза, гемолитической анемии, панцитопении, аллергического васкулита, гипонатриемии, повышение уровня печеночных ферментов и

даже нарушение функции печени (например, с холестазом и желтухой), гепатита с регрессией после отмены препаратов сульфонилмочевины или в отдельных случаях с последующей печеночной недостаточностью, угрожавшей жизни.

В группе пациентов с сахарным диабетом II типа, которые лечились по стратегии интенсивного контроля гликемии, не было выявлено не описанных ранее побочных эффектов. Несколько пациентов перенесли тяжелую гипогликемию. Большинство эпизодов гипогликемии наблюдались у пациентов, которым применяли сопутствующую инсулинотерапию.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства очень важны. Это позволяет осуществлять постоянный мониторинг соотношения польза/риск при применении этого лекарственного средства. Медицинских работников призывают сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях.

Срок годности

3 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере. По 3 или 6 блистеров в пачке.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.