

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gliclada, 30 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 30 mg gliklazydu (*gliclazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 73,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu są białe, owalne i dwustronnie wypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nieinsulinozależna cukrzyca (typu 2) u dorosłych, w przypadkach, gdy właściwego stężenia glukozy we krwi nie można uzyskać za pomocą diety, aktywności fizycznej i zmniejszenia masy ciała.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka dobową może wahać się od 1 do 4 tabletek na dobę, to jest od 30 do 120 mg gliklazydu przyjmowanego jednorazowo, codziennie w porze śniadania.

W przypadku pominięcia dawki, nie należy zwiększać dawki przyjmowanej kolejnego dnia.

Jak w przypadku każdego leku hipoglikemizującego, dawka powinna być dostosowana do indywidualnej odpowiedzi metabolicznej pacjenta (stężenie glukozy we krwi, HbA_{1c}).

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa to 30 mg na dobę.

Jeśli stężenie glukozy we krwi jest skutecznie kontrolowane, dawka ta może być stosowana w leczeniu podtrzymującym.

Jeśli stężenie glukozy we krwi nie jest wystarczająco kontrolowane, dawkę można stopniowo zwiększyć do 60, 90 lub 120 mg na dobę. Odstęp pomiędzy każdym zwiększeniem dawki powinien wynosić przynajmniej 1 miesiąc. Nie dotyczy to tylko pacjentów, u których stężenie glukozy nie uległo zmniejszeniu po dwóch tygodniach leczenia. W takich przypadkach dawka może być zwiększona pod koniec drugiego tygodnia leczenia.

Maksymalna zalecana dawka dobową to 120 mg.

Zamiana gliklazydu w tabletkach 80 mg (postać o natychmiastowym uwalnianiu) na produkt leczniczy Gliclada, 30 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

1 tabletką gliklazydu 80 mg jest porównywalna do 1 tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu produktu leczniczego Gliclada, 30 mg. Zamianę można przeprowadzić wyłącznie z jednoczesnym dokładnym monitorowaniem stężenia glukozy we krwi.

Zamiana innego doustnego leku przeciwcukrzycowego na produkt leczniczy Gliclada, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

Produkt leczniczy Gliclada może być stosowany zamiast innego doustnego leku przeciwcukrzycowego.

Podczas przejścia na produkt leczniczy Gliclada należy wziąć pod uwagę dawkowanie i okres półtrwania poprzedniego leku przeciwcukrzycowego.

Okres przejściowy nie jest zazwyczaj konieczny. Należy zastosować dawkę początkową 30 mg, która powinna być dostosowana w zależności od stężenia glukozy we krwi pacjenta, jak opisano powyżej.

Podczas zamiany pochodnej sulfonilomocznika o działaniu hipoglikemizującym i przedłużonym okresie półtrwania, może być konieczna kilkudniowa przerwa w leczeniu. Pozwoli to uniknąć addytywnego działania obu leków, które może spowodować hipoglikemię. Procedura dotycząca rozpoczęcia leczenia powinna być stosowana także podczas przejścia na leczenie za pomocą produktu leczniczego Gliclada, tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, np. zastosowanie dawki początkowej 30 mg/dobę i następnie stopniowe zwiększanie dawki, w zależności od odpowiedzi metabolicznej.

Leczenie w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi

Produkt leczniczy Gliclada, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu może być podawany w skojarzeniu z biguanidami, inhibitorami alfa glukozydazy i insuliną.

U pacjentów, u których terapia produktem leczniczym Gliclada, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu nie przynosi spodziewanej kontroli stężenia glukozy we krwi, można rozpocząć jednoczesne leczenie insuliną pod ścisłą kontrolą lekarską.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w wieku podeszłym

Produkt leczniczy Gliclada powinien być przepisywany z zachowaniem dawkowania zalecanego dla pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek można stosować dawkowanie takie, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, z zastosowaniem dokładnego monitorowania. Niniejsze dane zostały potwierdzone w badaniach klinicznych.

Pacjenci z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii

- niedożywionych i źle odżywionych,
- z ciężkimi lub źle wyrównanymi zaburzeniami endokrynologicznymi (niedoczynność przysadki, niedoczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy),
- po wycofaniu długotrwałej i (lub) w dużych dawkach terapii kortykosteroidami,
- z ciężkimi chorobami naczyń (ciężka choroba wieńcowa, ciężkie osłabienie tętnicy szyjnej, rozproszona choroba naczyń krwionośnych).

Zaleca się minimalną dawkę początkową 30 mg.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Gliclada u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania u dzieci.

Sposób podawania

Lek Gliclada powinien być przyjmowany w postaci dawki jednorazowej w porze śniadania. Zaleca się połykanie tabletki(ek) w całości.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na gliklazyd, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, inne pochodne sulfonylomocznika lub sulfonamidy,
- Cukrzyca typu 1,
- Stan przedśpiączkowy i śpiączka cukrzycowa, kwasica ketonowa związana z cukrzycą,
- Ciężka niewydolność nerek lub wątroby (w takich przypadkach zalecane jest stosowanie insuliny),
- Leczenie mikonazolem (patrz punkt 4.5),
- Laktacja (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hipoglikemia

Produkt leczniczy Gliclada należy stosować tylko u pacjentów mających możliwość regularnego przyjmowania posiłków (także śniadania). Ważne jest regularne przyjmowanie węglowodanów, ze względu na zwiększone ryzyko hipoglikemii w przypadku opóźnienia lub pominięcia posiłku, albo przyjmowania niewystarczającej ilości pożywienia lub węglowodanów. Hipoglikemia jest bardziej prawdopodobna w przypadku stosowania diety niskokalorycznej i przedłużonej oraz wyczerpującej aktywności fizycznej, spożywania alkoholu lub leczenia w skojarzeniu z lekami hipoglikemizującymi. Hipoglikemia może wystąpić po podaniu pochodnych sulfonylomocznika (patrz punkt 4.8). Niektóre przypadki mogą być ciężkie i przedłużające się. Konieczna może być hospitalizacja i podawanie glukozy przez kilka dni.

Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia epizodu hipoglikemii, konieczny jest dokładny dobór pacjentów, dawek i podanie pacjentowi dokładnych wskazówek.

Czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia hipoglikemii:

- odmowa lub niemożność współpracy (zwłaszcza u osób w podeszłym wieku) ze strony pacjenta,
- złe odżywianie, nieregularne pory posiłków, pomijanie posiłków, okresy postzczenia lub zmian diety,
- brak równowagi pomiędzy wysiłkiem fizycznym a ilością spożywanych węglowodanów,
- niewydolność nerek,
- ciężka niewydolność wątroby,
- przedawkowanie produktu leczniczego Gliclada
- niektóre zaburzenia endokrynologiczne: zaburzenia tarczycy, niedoczynność przysadki i niewydolność kory nadnerczy,
- jednoczesne podawanie określonych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Niewydolność nerek i wątroby

Farmakokinetyka i (lub) farmakodynamika gliklazydu może ulec zmianie u pacjentów z niewydolnością wątroby lub ciężką niewydolnością nerek. U tych pacjentów epizod hipoglikemii może się przedłużać, więc należy rozpocząć odpowiednie postępowanie lecznicze.

Informacja dla pacjenta

Należy wyjaśnić pacjentowi i członkom jego rodziny ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.8) i jej objawów, leczenie i stany sprzyjające rozwojowi hipoglikemii.

Pacjent powinien być poinformowany o konieczności przestrzegania zaleceń dietetycznych, stosowania regularnego wysiłku fizycznego i monitorowania stężenia glukozy we krwi.

Słaba kontrola glikemii

Kontrolę stężenia glukozy we krwi u pacjentów otrzymujących leczenie przeciwcukrzycowe mogą zaburzać: przyjmowanie preparatów ziela dziurawca (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5), gorączka, uraz, zakażenie, zabieg chirurgiczny. W niektórych przypadkach może być konieczne podanie insuliny.

U wielu pacjentów skuteczność w zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi wszystkich leków przeciwcukrzycowych, w tym gliklazydu, ulega osłabieniu w miarę upływu czasu. Może to prowadzić do pogorszenia stanu chorobowego lub zmniejszenia odpowiedzi na leczenie. Zjawisko to zwane tolerancją, którą należy odróżnić od niewystarczającego działania substancji czynnej na początku leczenia. Przed zaklasyfikowaniem pacjenta jako przypadku, w którym wystąpiła tolerancja na produkt leczniczy należy rozważyć dostosowanie dawki i uzupełnienie dietetyczne.

Dysglykemia

Zaburzenia stężenia glukozy we krwi, w tym hipoglikemii i hiperglikemii odnotowano u pacjentów z cukrzycą otrzymujących równocześnie leki z grupy fluorochinolonów, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi zaleca się u wszystkich pacjentów leczonych w tym samym czasie gliklazydem i fluorochinolonami.

Badania laboratoryjne

W celu oceny stężenia glukozy we krwi, zaleca się wykonanie pomiaru hemoglobiny glikowanej (lub stężenia glukozy w osoczu krwi na czczo). Przydatne może być również badanie stężenia glukozy przez pacjenta.

Stosowanie pochodnych sulfonilomocznika u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej może prowadzić do rozwoju niedokrwistości hemolitycznej. Ponieważ gliklazyd należy do pochodnych sulfonilomocznika, u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej należy zachować ostrożność i rozważyć zastosowanie leczenia lekami, nie będącymi pochodnymi sulfonilomocznika.

Pacjenci z porfirią

Opisano przypadki ostrej porfirii w przypadku niektórych pochodnych sulfonilomocznika u pacjentów z porfirią.

Laktoza

Produkt leczniczy Gliclada zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty mogące zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii podczas stosowania w leczeniu skojarzonym z gliklazydem

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane

- **Mikonazol** (podanie ogólne, żel do stosowania w jamie ustnej): nasila działanie hipoglikemizujące z ryzykiem zapoczątkowania objawów hipoglikemii lub nawet śpiączki.

Jednoczesne stosowanie niezalecane

- **Fenylbutazon** (podanie ogólne): nasila działanie hipoglikemizujące pochodnych sulfonilomocznika (wypiera ich wiązanie z białkami w osoczu i (lub) zmniejsza ich eliminację). Preferowane jest użycie innego leku przeciwpalnego lub ostrzeżenie pacjenta i podkreślenie konieczności samobadania. Jeśli istnieje konieczność jego zastosowania, należy dostosować dawkę podczas i po zakończeniu leczenia tym lekiem przeciwpalnym.
- **Alkohol**: nasila działanie hipoglikemizujące (hamując reakcje wyrównawcze), co może prowadzić do zapoczątkowania śpiączki.
Należy unikać spożywania alkoholu lub produktów leczniczych zawierających alkohol.

Jednoczesne stosowanie z ostrożnością

Nasilenie działania zmniejszającego stężenia glukozy we krwi i w konsekwencji, w niektórych przypadkach, hipoglikemia, mogą wystąpić po przyjęciu jednego z następujących produktów leczniczych: inny lek przeciwcukrzycowy (insulina, akarboza, metformina, tiazolidynediony, inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV, agoniści receptora GLP-1), leki blokujące receptory β -adrenergiczne, flukonazol, inhibitory konwertazy angiotensyny (captopryl, enalapryl), antagoniści receptora H_2 , inhibitory MAO, sulfonamidy, klarytromycyna i niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Produkty mogą zwiększać stężenie glukozy we krwi podczas stosowania w leczeniu skojarzonym z gliklazydem

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane

- **Danazol:** diabetogenne działanie danazolu.
Jeśli nie można uniknąć zastosowania tej substancji czynnej, należy ostrzec pacjenta i podkreślić konieczność monitorowania stężenia glukozy we krwi i moczu. Konieczne może być dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego w trakcie i po zakończeniu leczenia danazolem.

Jednoczesne stosowanie z ostrożnością

- **Chlorpromazyna** (lek neuroleptyczny): duże dawki (>100 mg chlorpromazyny na dobę) zwiększają stężenie glukozy we krwi (zmniejszone uwalnianie insuliny).
Należy ostrzec pacjenta i podkreślić konieczność monitorowania stężenia glukozy we krwi. Konieczne może być dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego w trakcie i po zakończeniu leczenia lekiem neuroleptycznym.
- **Glikokortykosteroidy** (podanie ogólne i miejscowe: podanie do stawowe, na skórę i doodbytnicze) i tetrakozaktryd: zwiększenie stężenia glukozy we krwi z ryzykiem wystąpienia ketozy (zmniejszona tolerancja na węglowodany z powodu przyjmowania glikokortykosteroidów).
Należy ostrzec pacjenta i podkreślić konieczność monitorowania stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia. Konieczne może być dostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego w trakcie i po zakończeniu leczenia glikokortykosteroidami.
- **Rytodryna, salbutamol, terbutalina:** podanie dożylnie.
Zwiększone stężenie glukozy we krwi, ze względu na działanie antagonistyczne na receptory beta-2.
- Należy podkreślić konieczność monitorowania stężenia glukozy we krwi. Jeśli istnieje konieczność, należy przejść na insulinę. Preparaty zawierające **ziele dziurawca** (*Hypericum perforatum*):
Ekspozycja na gliklazyd jest zmniejszona przez preparaty zawierające ziele dziurawca. Istotne jest monitorowanie poziomu glukozy we krwi.

Następujące produkty mogą powodować dysglikemie

Równoczesne stosowanie z ostrożnością

- **Fluorochinolony:** w przypadku równoczesnego stosowania gliklazytu i fluorochinolonów, pacjent powinien być ostrzeżony o ryzyku dysglikemii i podkreślić istotność monitorowania stężenia glukozy we krwi.

Leki, które należy wziąć pod uwagę podczas stosowania w leczeniu skojarzonym z gliklazydem

- **Terapia lekami przeciwzakrzepowymi** (np. warfaryną):
Pochodne sulfonilomocznika mogą nasilać działanie przeciwzakrzepowe jednocześnie stosowanych leków przeciwzakrzepowych.
Może być konieczne dostosowanie dawki leku przeciwzakrzepowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania gliklazytu u kobiet w ciąży, aczkolwiek istnieją nieliczne dane dotyczące innych pochodnych sulfonilomocznika.

W badaniach na zwierzętach gliklazyd nie wykazywał działania teratogenne (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania gliklazytu podczas ciąży.

Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia wrodzonych nieprawidłowości należy uzyskać odpowiednie stężenie glukozy we krwi przed zajściem w ciążę.

Doustne leki przeciwcukrzycowe nie są odpowiednie do stosowania w ciąży; lekiem z wyboru stosowanym w leczeniu cukrzycy w ciąży jest insulina. Zalecana jest zamiana doustnego leku hipoglikemizującego na insulinę przed zajściem w ciążę lub jak najszybciej po potwierdzeniu ciąży.

Karmienie piersi

Nie wiadomo, czy gliklazid lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Ze względu na ryzyko hipoglikemii noworodka produkt jest przeciwwskazany u matki karmiącej piersią. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków / niemowląt.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na płodność ani na wydajność rozrodczą u samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjentów należy poinformować o objawach hipoglikemii. Pacjenci powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie doświadczenia z gliklazidem i innymi pochodnymi sulfonilomocznika, należy wspomnieć o następujących działaniach niepożądanych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

Najczęstszym działaniem niepożądanym gliklazidu jest hipoglikemia.

Jak w przypadku innych pochodnych sulfonilomocznika, leczenie produktem leczniczym Gliclada może często spowodować wystąpienie hipoglikemii, zwłaszcza w przypadku nieregularnego przyjmowania posiłków lub ich pomijania. Możliwe objawy hipoglikemii to: ból głowy, silny głód, mdłości, wymioty, znużenie, zaburzenia snu, wzburzenie, agresja, kłopoty z koncentracją, zaburzenia świadomości i spowolnione reakcje, depresja, dezorientacja, zaburzenia wzroku lub mowy, afazja, drżenie, niedowład, zaburzenia czucia, zawroty głowy, uczucie bezsilności, utrata samokontroli, delirium, drgawki, płytki oddech, bradykardia, senność i utrata świadomości, które mogą skutkować śpiączką i śmiercią.

Ponadto mogą wystąpić oznaki kompensacyjnej regulacji adrenergicznej: pocenie, wilgotna skóra, niepokój, tachykardia, nadciśnienie, palpacje, dusznica bolesna i arytmia serca.

Zazwyczaj objawy ustępują po przyjęciu węglowodanów (cukru). Jednakże sztuczne słodziki nie mają tego działania. Doświadczenia z innymi pochodnymi sulfonilomocznika pokazują, że mimo podjęcia początkowo skutecznych środków zaradczych, hipoglikemia może nawrócić.

Jeśli epizod hipoglikemii jest ciężki lub przedłuża się, nawet jeśli jest czasowo kontrolowany poprzez spożycie cukru, konieczne jest natychmiastowe leczenie lub nawet hospitalizacja.

Inne działania niepożądane

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym ból brzucha, nudności, wymioty, dyspepsja, biegunka i zaparcia są niezbyt częste: jeśli się pojawiają, można ich uniknąć lub zminimalizować, przyjmując gliklazid w trakcie śniadania.

Rzadko zgłaszane były następujące działania niepożądane:

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Wysypka, świąd, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, rumień, wysypki grudkowo-plamkowe, odczyny pęcherzowe (takie jak zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka i autoimmunologiczne choroby pęcherzowe) i wyjątkowo wysypka polekowa z eozynoflią i objawami układowymi (zespół DRESS).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Zmiany hematologiczne występują rzadko. Mogą one obejmować niedokrwistość, leukopenię, trombocytopenię, granulocytopenię. Zmiany te są zwykle odwracalne po zaprzestaniu stosowania gliklazidu.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Zwiększone stężenie enzymów wątrobowych (AspAT, AIAT, fosfataza zasadowa), zapalenie wątroby (pojedyncze przypadki). Jeśli pojawi się żółtaczka z zastojem żółci, należy przerwać leczenie.

Zaburzenia oka: przemijające zaburzenia widzenia mogą wystąpić zwłaszcza na początku leczenia, w wyniku zmiany stężenia glukozy we krwi.

Działania niepożądane związane z przynależnością gliklazydu do pochodnych sulfonilomocznika

Tak jak po innych pochodnych sulfonilomocznika obserwowano następujące zdarzenia niepożądane: przypadki erytrocytopenii, agranulocytozy, niedokrwistości hemolitycznej, pancytopenii i alergicznego zapalenia naczyń, hiponatremii, 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.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie pochodnych sulfonilomocznika może spowodować hipoglikemię. Umiarkowane objawy hipoglikemii, bez utraty świadomości lub objawów neurologicznych należy złagodzić, przyjmując węglowodany, dostosowując dawkę i (lub) zmieniając dietę. Ścisłe monitorowanie pacjenta powinno być prowadzone do momentu, kiedy lekarz będzie pewien, że niebezpieczeństwo minęło.

Ciężkie reakcje hipoglikemiczne ze śpiączką, drgawkami i innymi zaburzeniami neurologicznymi, należy traktować jako nagły przypadek, wymagający natychmiastowej hospitalizacji.

Sposób postępowania

W przypadku zdiagnozowania lub podejrzenia śpiączki glikemicznej, pacjentowi należy podać dożylnie 50 ml stężonego roztworu glukozy (20% do 30%). Następnie należy kontynuować podawanie wlewów z bardziej rozcieńzonego roztworu glukozy (10%) z częstotliwością, która pozwoli utrzymać stężenie glukozy we krwi powyżej 1 g/l. Pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską i w zależności od ich późniejszego stanu, lekarze zdecydują, czy konieczne jest ich dalsze monitorowanie.

Dializy nie są korzystne w związku z silnym wiązaniem gliklazydu z białkami.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: doustne leki przeciwcukrzycowe, pochodne sulfonilomocznika.
Kod ATC: A10BB09

Mechanizm działania

Gliklazyd jest doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, pochodną sulfonilomocznika, różniącą się od związków pokrewnych pierścieniem heterocyklicznym zawierającym azot z wiązaniem endocyklicznym.

Gliklazyd zmniejsza stężenie glukozy we krwi, stymulując wydzielanie insuliny przez komórki β wyspepek Langerhansa. Zwiększone wydzielanie poposiłkowe insuliny i białka C utrzymuje się po dwóch latach leczenia.

Poza tymi właściwościami dotyczącymi wpływu na metabolizm, gliklazyd wpływa na naczynia.

Efekt farmakodynamiczny

Wpływ na uwalnianie glukozy

W cukrzycy typu 2 gliklazyd przywraca pierwszy szczyt wydzielania insuliny w odpowiedzi na glukozę i zwiększa wydzielanie insuliny w fazie drugiej. Znaczący wzrost odpowiedzi na insulinę odnotowano w odpowiedzi na stymulację posiłkiem lub glukozą.

Wpływ na naczynia:

Gliklazyd zmniejsza mikrozakrzepicę na dwa sposoby, które mogą być powikłaniami cukrzycy:

- częściowe hamowanie agregacji i adhezji płytek krwi z jednoczesnym zmniejszeniem ilości markerów aktywacji płytek krwi (beta tromboglobulina, tromboksan B_2);
- wpływ na aktywność fibrynolityczną śródbłonna naczyń i zwiększenie aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Stężenie gliklazydu w osoczu zwiększa się stopniowo przez pierwsze 6 godzin po podaniu, osiągając stężenie, które utrzymywane jest przez sześć do dwunastu godzin po podaniu leku.

Zmienność u poszczególnych osobników jest niska.

Gliklazyd jest wchłaniany całkowicie. Spożycie pokarmów nie wpływa na częstość i stopień wchłaniania.

Dystrybucja

Z białkami osocza gliklazyd wiąże się w około 95%. Objętość dystrybucji wynosi około 30 l.

Jednorazowa dawka dobową produktu leczniczego Gliklada umożliwia utrzymanie stężenia gliklazydu w osoczu przez ponad 24 godziny.

Metabolizm

Gliklazyd jest metabolizowany głównie w wątrobie i wydalany z moczem: w mniej niż 1% jest wydalany w postaci niezmienionej. W osoczu nie wykryto obecności aktywnych metabolitów.

Eliminacja

Okres półtrwania gliklazydu w fazie eliminacji wynosi od 12 do 20 godzin.

Liniowość/nieliniowość

Związek pomiędzy podaną dawką do 120 mg, a powierzchnią pod krzywą stężeń w funkcji czasu jest liniowy.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie stwierdzono znaczących zmian parametrów farmakokinetycznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, oparte na badaniach konwencjonalnych z użyciem dawki wielokrotnej toksycznej i genotoksycznej, nie przedstawiają żadnych specjalnych zagrożeń dla ludzi. Nie przeprowadzono długoterminowych badań w zakresie karcynogenności. W badaniach na zwierzętach nie zaobserwowano działania teratogennego, jednakże odnotowano mniejsze masy ciała płodu u

zwierząt otrzymujących dawki 25 razy większe niż maksymalne zalecane dawki dla ludzi. Płodność i zdolność reprodukcji nie uległy zmianie po podaniu gliklazydu w badaniach na zwierzętach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza
Wapnia węglan
Laktoza jednowodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium (10, 14 lub 15 tabletek w blistrze).
Wielkość opakowania: 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 120 lub 180 tabletek w tekturowym pudełku.

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium (10, 14 lub 15 tabletek w blistrze).
Wielkość opakowania: 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 120 lub 180 tabletek w tekturowym pudełku.

Pojemnik z HDPE z zakrętką PP.
Wielkość opakowania: 90, 120 lub 180 tabletek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

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

Pozwolenie nr 14634 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

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

21.05.2008 r./17.06.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.12.2020

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gliclada, 60 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 60 mg gliklazydu (*gliclazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 88,7 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu

Biała do prawie białej, owalna, dwuwypukła tabletka o długości 13 mm i grubości 3,5 mm - 4,9 mm, z rowkiem dzielącym po obu stronach. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cukrzyca insulinoniezależna (typ II) 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

Dawkowanie

Dawka dobową produktu Gliclada wynosi od pół tabletki do 2 tabletek dziennie tj. 30 do 120 mg przyjmowanych doustnie, jednorazowo, w porze śniadania.

W przypadku pominięcia dawki, nie wolno zwiększać dawki przyjmowanej następnego dnia.

Podobnie jak w przypadku innych leków o działaniu hipoglikemizującym, dawka powinna być dostosowana indywidualnie w zależności od reakcji metabolicznej pacjenta (stężenie glukozy we krwi, HbA1c).

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa wynosi 30 mg na dobę (połowa tabletki produktu Gliclada 60 mg). Jeśli stężenie glukozy we krwi jest skutecznie kontrolowane, dawka ta może być stosowana jako leczenie podtrzymujące.

Jeśli stężenie glukozy we krwi nie jest odpowiednio kontrolowane, dawkę można stopniowo zwiększyć do 60, 90 lub 120 mg na dobę. Nie powinno się zwiększać dawki częściej, niż co najmniej po upływie 1 miesiąca, z wyjątkiem pacjentów, u których stężenie glukozy we krwi nie uległo zmniejszeniu po dwóch tygodniach leczenia. W takich przypadkach, dawkę można zwiększyć pod koniec drugiego tygodnia leczenia.

Maksymalna, zalecana dawka dobową to 120 mg.

Jedna tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu 60 mg produktu Gliclada jest równoważna dwóm tabletkom o zmodyfikowanym uwalnianiu 30 mg produktu Gliclada. Zdolność do przełamania tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu 60 mg produktu Gliclada 60 mg pozwala na łatwe dawkowanie preparatu.

Zamiana tabletek produktu zawierającego 80 mg gliklazydu (postać o natychmiastowym uwalnianiu) na produkt Gliclada, 60 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Jedna tabletka gliklazydu (80 mg) jest porównywalna z 30 mg produktu w postaci tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu (tj. połowa tabletki produktu Gliclada 60 mg). Zmiana może być przeprowadzona pod warunkiem monitorowania parametrów krwi.

Zamiana innego, doustnego leku przeciwcukrzycowego na produkt Gliclada.

Gliclada tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu może być stosowana w celu zastąpienia innego, doustnego leku przeciwcukrzycowego.

Podczas zamiany na produkt Gliclada należy wziąć pod uwagę dawkę oraz okres półtrwania uprzednio stosowanego leku przeciwcukrzycowego.

Zastosowanie okresu przejściowego nie jest konieczne. Należy zastosować dawkę początkową 30 mg i tak ją modyfikować, aby była dostosowana do reakcji stężenia glukozy we krwi danego pacjenta, tak jak to przedstawiono powyżej. W razie zmiany z innych hipoglikemizujących pochodnych sulfonilomocznika o przedłużonym okresie półtrwania może być konieczna kilkudniowa przerwa w leczeniu, aby zapobiec wystąpieniu efektu addycyjnego dwóch preparatów, który może powodować hipoglikemię. Schemat dawkowania w takich sytuacjach powinien być taki sam jak na początku stosowania produktu Gliclada, tzn. leczenie należy rozpocząć od dawki 30 mg na dobę, a następnie ją zwiększać w zależności od reakcji metabolicznej pacjenta.

Leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwcukrzycowymi

Gliclada tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu może być stosowany z biguanidami, inhibitorami alfa-glukozydazy lub insuliną. U pacjentów ze stężeniem glukozy we krwi niedostatecznie kontrolowanym z użyciem produktu Gliclada 60 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu leczenie skojarzone z insuliną powinno być wprowadzone pod ścisłą opieką medyczną.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Produkt Gliclada należy stosować zgodnie z tymi samymi zasadami dawkowania, jakie są zalecane u pacjentów poniżej 65 lat.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek powinny być zastosowane takie same zasady dawkowania jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Pacjenci ci powinni pozostawać pod obserwacją. Dane te zostały potwierdzone w badaniach klinicznych.

Pacjenci z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii:

- pacjenci niedożywieni lub źle odżywieni;
- z ciężkimi lub niedostatecznie wyrównanymi zaburzeniami endokrynologicznymi (niedoczynność przysadki, niedoczynność tarczycy, niewydolność nadnerczy);
- po zaprzestaniu długotrwałego leczenia i (lub) leczenia dużymi dawkami kortykosteroidów;
- z ciężkimi chorobami tętnic (ciężka choroba wieńcowa, ciężka niewydolność tętnicy szyjnej, choroba naczyń obwodowych).

Zaleca się stosowanie minimalnej dobowej dawki początkowej 30 mg.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności leku Gliclada u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Gliclada powinien być przyjmowany w postaci dawki jednorazowej w porze śniadania.

Zaleca się połykanie tabletek w całości.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na gliklazyd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, inne pochodne sulfonilomocznika lub sulfonamidy;
- cukrzyca insulino zależna (typu I);
- stan przedśpiączkowy i śpiączka cukrzycowa, ketoza i kwasica cukrzycowa;
- ciężka niewydolność nerek lub wątroby (w tych przypadkach zaleca się zastosowanie insuliny);
- leczenie mikonazolem (patrz punkt 4.5);
- laktacja (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hipoglikemia

To leczenie powinno być stosowane jedynie u pacjentów regularnie odżywiających się (dotyczy śniadania). Jest ważne, aby regularnie spożywać węglowodany ze względu na zwiększone ryzyko hipoglikemii, jeśli posiłek jest przyjęty późno, jeśli spożyta jest nieodpowiednia ilość pokarmu lub posiłek zawiera mało węglowodanów. 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.

Hipoglikemia może wystąpić w następstwie stosowania pochodnych sulfonilomocznika (patrz punkt 4.8). Niektóre przypadki ciężkiej i przedłużonej hipoglikemii mogą wymagać leczenia szpitalnego i podawania glukozy przez kilka dni.

Aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii, należy ostrożnie dobierać pacjentów oraz ustalać dawkę, a pacjentów należy odpowiednio poinformować.

Czynniki zwiększające ryzyko hipoglikemii:

- brak współpracy ze strony pacjenta (zwłaszcza u osób w podeszłym wieku);
- niedożywienie, nieregularne pory spożywania posiłków, opuszczanie posiłków, okresy postzczenia lub zmiany w diecie;
- brak równowagi pomiędzy wysiłkiem fizycznym a podażą węglowodanów;
- niewydolność nerek;
- ciężka niewydolność wątroby;
- przedawkowanie produktu Gliclada, tabletki o przedłużonym uwalnianiu;
- niektóre zaburzenia endokrynologiczne: zaburzenia czynności tarczycy, niedoczynność przysadki oraz niewydolność nadnerczy;
- równoczesne podawanie pewnych leków (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 odpowiedniego postępowania.

Informowanie pacjenta

Ryzyko hipoglikemii, jej objawy (patrz punkt 4.8), 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.

Słaba kontrola glikemii:

Na kontrolę glikemii u pacjentów otrzymujących leki przeciwcukrzycowe mogą mieć wpływ następujące sytuacje: przyjmowanie preparatów ziela dziurawca (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5), gorączka, uraz, infekcja lub zabieg chirurgiczny. W niektórych przypadkach może być konieczne podanie insuliny.

Skuteczność działania hipoglikemizującego jakiegokolwiek doustnego leku przeciwcukrzycowego, w tym gliklazydu, z czasem ulega osłabieniu u wielu pacjentów: 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 w leczeniu pierwszego rzutu. Przed stwierdzeniem wystąpienia u pacjenta wtórnego niepowodzenia terapeutycznego należy rozważyć odpowiednie dostosowanie dawki oraz opracowanie diety.

Dysglikemia

Zaburzenia stężenia glukozy we krwi, w tym hipoglikemii i hiperglikemii odnotowano u pacjentów z cukrzycą otrzymujących równocześnie leki z grupy fluorochinolonów, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi zaleca się u wszystkich pacjentów leczonych w tym samym czasie gliklazydem i fluorochinolonami.

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.

Stosowanie pochodnych sulfonilomocznika u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej może prowadzić do rozwoju niedokrwistości hemolitycznej. Ponieważ gliklazyd należy do pochodnych sulfonilomocznika, u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej należy zachować ostrożność i rozważyć zastosowanie leczenia lekami, nie będącymi pochodnymi sulfonilomocznika.

Pacjenci z porfirią

Opisano przypadki ostrej porfirii w przypadku niektórych pochodnych sulfonilomocznika u pacjentów z porfirią.

Laktoza

Produkt leczniczy Gliclada zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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 pochodnych sulfonilomocznika (rozerwanie połączeń z białkami osocza i (lub) zmniejszenie ich wydalania). Jest zalecane zastosowanie innego leku przeciwzapalnego, o ryzyku należy poinformować pacjenta i podkreślić istotną rolę samokontroli. W razie konieczności należy dostosować dawkę w trakcie i po zakończeniu leczenia lekiem przeciwzapalnym.

- **Alkohol**: nasila działanie hipoglikemizujące (przez blokowanie reakcji kompensacyjnych), co może prowadzić do wystąpienia śpiączki hipoglikemicznej. Należy unikać spożywania alkoholu lub leków zawierających alkohol.

Równoczesne stosowanie z ostrożnością

Nasilenie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi i w niektórych przypadkach hipoglikemia może wystąpić podczas jednoczesnego przyjmowania następujących produktów: inne leki przeciwcukrzycowe (insulina, akarboza, metformina, tiazolidynediony, inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV, agoniści receptora GLP-1), leki blokujące receptory adrenergiczne, flukonazol, inhibitory konwertazy angiotensyny (kaptopryl, enalapryl), leki blokujące receptory H₂, inhibitory MAO, sulfonamidy, klarytromycyna i niesteroidowe leki przeciwzapalne.

2) Następujące produkty mogą zwiększać stężenie glukozy we krwi:

Równoczesne stosowanie niezalecane

- **Danazol**: wpływ diabetogeny danazolu.

Jeżeli zastosowania tej substancji czynnej nie można uniknąć, pacjenta należy ostrzec i podkreślić znaczenie kontroli 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** (lek neuroleptyczny): duże dawki (> 100 mg/dobę) zwiększają stężenie glukozy we krwi (zmniejszenie wydzielania insuliny).

Należy uprzedzić pacjenta i podkreślić istotność monitorowania stężenia glukozy we krwi. Może być konieczne dostosowanie dawki przeciwcukrzycowej substancji czynnej podczas i po zakończeniu leczenia lekiem neuroleptycznym.

- **Glikokortykosteroidy** (podane ogólnie i miejscowo: preparaty dostawowe, na skórę i doodbytnicze) oraz tetrakozaktyd: zwiększenie stężenia glukozy we krwi z możliwą kwasicą ketonową (zmniejszona tolerancja na węglowodany spowodowana przez glikokortykosteroidy). Należy uprzedzić pacjenta i podkreślić istotność monitorowania stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia. Może być konieczne dostosowanie dawki przeciwcukrzycowej substancji czynnej podczas leczenia glikokortykosteroidami i po jego zakończeniu.

- **Rytodryna, salbutamol, terbutalina** (dożylnie):

Zwiększenie stężenia glukozy następuje w związku z pobudzeniem receptorów beta-2. Należy podkreślić istotność monitorowania stężenia glukozy we krwi. W razie konieczności należy zastosować insulinoterapię.

Preparaty zawierające **ziele dziurawca** (*Hypericum perforatum*):

Ekspozycja na gliklazu jest zmniejszona przez preparaty zawierające ziele dziurawca. Istotne jest monitorowanie poziomu glukozy we krwi.

Następujące produkty mogą powodować dysglikemie

Równoczesne stosowanie z ostrożnością

Fluorochinolony: w przypadku równoczesnego stosowania gliklazu i fluorochinolonów, pacjent powinien być ostrzeżony o ryzyku dysglikemii i podkreślić istotność monitorowania stężenia glukozy we krwi.

3) Równoczesne stosowanie po rozważeniu ryzyka:

- **Leki przeciwzakrzepowe** (np. warfaryna, itp.):

Pochodne sulfonilomocznika mogą nasilać działanie przeciwzakrzepowe podczas jednoczesnego leczenia. Może być konieczna zmiana leku przeciwzakrzepowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma lub są ograniczone dane (mniej niż 300 wyników położniczych) związanych ze stosowaniem gliklazydu u kobiet w ciąży, aczkolwiek istnieją nieliczne dane dotyczące innych pochodnych sulfonilomocznika.

W badaniach na zwierzętach gliklazyd nie wykazywał działania teratogennego (patrz punkt 5.3).

Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania gliklazydu w trakcie ciąży.

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

Stosowanie doustnych leków hipoglikemizujących jest niewłaściwe. Lekiem pierwszego wyboru w leczeniu cukrzycy u kobiet w ciąży jest insulina. Zaleca się odstawienie doustnych leków hipoglikemizujących i rozpoczęcie insulinoterapii przed próbą zajścia w ciążę lub niezwłocznie po jej stwierdzeniu.

Karmienie piersią

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

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt.

Płodność

U samców i samic szczurów nie zaobserwowano wpływu gliklazydu na płodność i zdolność rozmnażania (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Gliclada tabletki o przedłużonym uwalnianiu nie ma lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy poinformować pacjenta o ryzyku wystąpienia hipoglikemii i jej objawach oraz konieczności zachowania ostrożności w czasie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, zwłaszcza na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie doświadczenia ze stosowaniem gliklazydu donoszono o następujących działaniach niepożądanych.

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1\ 000$

Bardzo rzadko: $\leq 1/10\ 000$

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

Najczęstszym działaniem niepożądanym gliklazydu jest hipoglikemia.

Tak jak w przypadku innych pochodnych sulfonilomocznika leczenie produktem Gliclada może powodować hipoglikemię, jeśli posiłki są nieregularne, a zwłaszcza, gdy są pomijane. Możliwe objawy hipoglikemii to: ból głowy, silny głód, nudności, wymioty, zmęczenie, zaburzenia snu, pobudzenie, agresja, osłabiona koncentracja, zaburzenia świadomości oraz spowolnienie reakcji, depresja, uczucie splątania, zaburzenia widzenia i mowy, afazja, drżenie, niedowłady, zaburzenia

czucia, zawroty głowy, uczucie bezsilności, utrata samokontroli, majaczenie, drgawki, płytki oddech, bradykardia, senność i utrata świadomości, co może prowadzić do śpiączki oraz zgonu.

Dodatkowo mogą być obserwowane objawy pobudzenia adrenergicznego, takie jak: pocenie się, wilgotność skóry, niepokój, tachykardia, nadciśnienie, kołatanie serca, dławica piersiowa 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.

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

Inne działania niepożądane

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak: ból brzucha, nudności, wymioty, niestrawność, biegunka oraz zaparcia, są niezbyt częste i można ich uniknąć lub można je zminimalizować przyjmując gliklasyd w trakcie śniadania.

Następujące działania niepożądane są rzadziej obserwowane:

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Wysypka, świąd, pokrzywka, pęcherze, obrzęk naczynioruchowy, rumień, wykwity plamkowo-grudkowe, odczyny pęcherzowe (takie jak zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka i autoimmunologiczne choroby pęcherzowe) i wyjątkowo wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zmiany w obrazie hematologicznym krwi występują rzadko; mogą one obejmować: niedokrwistość, leukopenię, małopłytkowość, granulocytopenię. Zmiany te przemijają po zaprzestaniu leczenia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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 stężeń glukozy we krwi.

Działania niepożądane danej grupy leków

Tak jak po innych pochodnych sulfonilomocznika obserwowano następujące zdarzenia niepożądane: przypadki erytrocytopenii, agranulocytozy, niedokrwistości hemolitycznej, pancytopenii, alergicznego zapalenia naczyń, hiponatremii, 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.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie pochodnych sulfonilomocznika może wywołać hipoglikemię. Nieznaczne objawy hipoglikemii, bez utraty przytomności lub objawów neurologicznych muszą być korygowane poprzez podanie węglowodanów, dostosowanie dawki i (lub) zmianę diety. Pacjent powinien być pod ścisłą obserwacją aż do momentu, gdy lekarz nie upewni się, że zagrożenie minęło.

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

Sposób postępowania

W razie rozpoznania lub podejrzenia śpiączki hipoglikemicznej należy podać pacjentowi w szybkim wlewie dożylnym 50 ml hipertonicznego roztworu glukozy (20-30%). Następnie należy podać we wlewie ciągłym 10% roztwór 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 u pacjentów ze względu na silne wiązanie się gliklazydu z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: sulfonamidy, pochodne mocznika, kod ATC: A10BB09

Mechanizm działania

Gliklazyd jest substancją czynną, doustną, hipoglikemizującą pochodną sulfonilomocznika, o działaniu przeciwcukrzycowym, różni się od innych pochodnych heterocyklicznym pierścieniem z wbudowanym atomem azotu.

Gliklazyd zmniejsza stężenie glukozy we krwi pobudzając wydzielanie insuliny przez komórki beta wysp Langerhansa. Zwiększone poposiłkowe wydzielanie insuliny i białka C w trzustce utrzymuje się nawet po dwóch latach leczenia.

Poza działaniem na metabolizm, gliklazyd wpływa również na naczynia.

Efekt farmakodynamiczny

Wpływ na uwalnianie insuliny

W cukrzycy typu 2, gliklazyd przywraca wczesny wzrost wydzielania insuliny w obecności glukozy oraz nasila drugą fazę wydzielania insuliny. Znamienny wzrost wydzielania insuliny jest obserwowany jako odpowiedź na stymulację indukowaną pokarmem lub glukozą.

Wpływ na naczynia

Gliklazyd zmniejsza proces formowania się mikrozakrzepów w dwóch mechanizmach, które mogą leżeć u podstaw powikłań cukrzycy przez:

- częściowe hamowanie agregacji i adhezji płytek przez zmniejszenie aktywności markerów płytek (β -tromboglobulina, tromboksan B2).
- wpływ na aktywność fibrynolityczną śródbłonna naczyń przez zwiększenie aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym stężenie leku w osoczu zwiększa się stopniowo przez 6 godzin, a następnie pozostaje na niezmiennym poziomie pomiędzy szóstą a dwunastą godziną. Różnice międzyosobnicze są nieznaczne. Wchłanianie gliklazydu jest całkowite. Posiłek nie wpływa na szybkość ani na stopień wchłaniania.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza wynosi ok. 95%. Objętość dystrybucji wynosi około 30 l. Jednorazowa dawka dobową produktu Gliclada umożliwia utrzymanie stężenia gliklazydu w osoczu przez ponad 24 godziny.

Metabolizm

Gliklazyd jest metabolizowany głównie w wątrobie i wydalany z moczem, przy czym wykrywa się w moczu zaledwie 1% w postaci niezmienionej. Nie wykryto żadnego czynnego metabolitu w osoczu.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji gliklazydu wynosi od 12 do 20 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

Związek pomiędzy podaną dawką do 120 mg, a powierzchnią pod krzywą stężeń w funkcji czasu jest liniowy.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano żadnych klinicznie znaczących zmian parametrów farmakokinetycznych u pacjentów w podeszłym wieku.

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 rakotwórczego nie zostały przeprowadzone. W badaniach na zwierzętach nie zaobserwowano zmian o podłożu teratogennym, natomiast mała masa ciała płodów była obserwowana u zwierząt otrzymujących 25 razy większą dawkę niż maksymalna dawka terapeutyczna zalecana do stosowania u ludzi. Płodność i zdolność reprodukcji nie uległy zmianie po podaniu gliklazydu w badaniach na zwierzętach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza
Laktoza jednowodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister (PVC/PVDC/Aluminium):
2 lata

Blister (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium):
3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wielkość opakowań: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 120 lub 180 tabletek w blistrze (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium)

Wielkość opakowań: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 120 lub 180 tabletek w blistrze (PVC/PVDC/Aluminium)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

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

Pozwolenie nr 21068 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

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

18.03.2013 r./20.03.2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.12.2020

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gliclada, 90 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 90 mg gliklazidu (*gliclazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna

Jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 133,1 mg laktozy.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Biała do prawie białej, obustronnie wypukła tabletka w kształcie kapsułki, z dwoma liniami podziału dokoła tabletki.

Tabletkę można dzielić na równe dawki.

Wymiary tabletki: długość 17,0-17,5 mm i grubość 4,6 mm - 5,4 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cukrzyca insulinoniezależna (typ II) 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

Dawkowanie

Dawka dobową gliklazydu wynosi od 30 do 120 mg przyjmowana doustnie, jednorazowo, w porze śniadania.

W przypadku pominięcia dawki, nie wolno zwiększać dawki przyjmowanej następnego dnia.

Podobnie jak w przypadku innych leków o działaniu hipoglikemizującym, dawka powinna być dostosowana indywidualnie w zależności od reakcji metabolicznej pacjenta (stężenie glukozy we krwi, HbA1c).

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa wynosi 30 mg na dobę (jedna trzecia tabletki Gliclada 90 mg, tabletka o przedłużonym uwalnianiu).

Jeśli stężenie glukozy we krwi jest skutecznie kontrolowane, dawka ta może być stosowana jako leczenie podtrzymujące.

Jeśli stężenie glukozy we krwi nie jest odpowiednio kontrolowane, dawkę można stopniowo zwiększyć do 60, 90 lub 120 mg na dobę. Odstęp między każdym zwiększeniem dawki powinien wynosić co najmniej 1 miesiąc z wyjątkiem pacjentów, u których stężenie glukozy we krwi nie uległo zmniejszeniu po dwóch tygodniach leczenia. W takich przypadkach, dawkę można zwiększyć pod koniec drugiego tygodnia leczenia.

Maksymalna zalecana dawka dobową to 120 mg.

Jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu 90 mg produktu Gliclada jest równoważna jednej i połowie tabletki o przedłużonym uwalnianiu Gliclada 60 mg. Gliclada 90 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu mogą być podzielone na trzy części. Możliwość przełamywania tabletek Gliclada 90 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu umożliwia elastyczność w dostosowaniu dawkowania.

Tabletki Gliclada 90 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu mogą być podzielone na trzy równe części, które pozwalają na przyjęcie tego leku w następujących dawkach: dawka 30 mg (jedna trzecia tabletki Gliclada 90 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu), dawka 60 mg (dwie trzecie tabletki Gliclada 90 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu), dawka 90 mg (jedną całą tabletkę Gliclada 90 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu) oraz dawka 120 mg (jedną całą tabletkę Gliclada 90 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu i jedną trzecią kolejnej tabletki Gliclada 90 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu).

Jeśli konieczne, tabletkę można również podzielić na trzy części w celu ułatwienia przejmowania (np. dawka 90 mg; jedna tabletka Gliclada 90 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu może być podzielona na trzy równe części w celu łatwiejszego połknięcia).

Zamiana tabletek produktu zawierającego 80 mg gliklazydu na produkt Gliclada, 90 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Jedna tabletka gliklazydu 80 mg jest porównywalna z 30 mg produktu w postaci tabletki o przedłużonym uwalnianiu (np. jedną trzecią tabletki Gliclada 90 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu.) Zmiana może być przeprowadzona pod warunkiem monitorowania parametrów krwi.

Zamiana innego, doustnego leku przeciwcukrzycowego na produkt Gliclada 90 mg

Gliclada tabletki o przedłużonym uwalnianiu może być stosowana w celu zastąpienia innego, doustnego leku przeciwcukrzycowego.

Podczas zamiany na gliklazyd w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu należy wziąć pod uwagę dawkę oraz okres półtrwania uprzednio stosowanego leku przeciwcukrzycowego.

Zastosowanie okresu przejściowego nie jest konieczne. Należy zastosować dawkę początkową 30 mg i tak ją modyfikować, aby była dostosowana do reakcji stężenia glukozy we krwi danego pacjenta, tak jak to przedstawiono powyżej.

W razie zmiany z innych hipoglikemizujących pochodnych sulfonilomocznika o przedłużonym okresie półtrwania może być konieczna kilkudniowa przerwa w leczeniu, aby zapobiec wystąpieniu efektu addycyjnego dwóch preparatów, który może powodować hipoglikemię. Schemat dawkowania w takich sytuacjach powinien być taki sam jak na początku stosowania produktu Gliclada, tzn. leczenie należy rozpocząć od dawki 30 mg na dobę, a następnie ją zwiększać w zależności od reakcji metabolicznej pacjenta.

Leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwcukrzycowymi

Gliclada tabletki o przedłużonym uwalnianiu może być stosowany z biguanidami, inhibitorami alfa-glukozydazy lub insuliną. U pacjentów ze stężeniem glukozy we krwi niedostatecznie kontrolowanym z użyciem produktu Gliclada tabletki o przedłużonym uwalnianiu leczenie skojarzone z insuliną powinno być wprowadzone pod ścisłą opieką medyczną.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Produkt Gliclada należy stosować zgodnie z tymi samymi zasadami dawkowania, jakie są zalecane u pacjentów poniżej 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek powinny być zastosowane takie same zasady dawkowania jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Pacjenci ci powinni pozostawać pod obserwacją. Dane te zostały potwierdzone w badaniach klinicznych.

Pacjenci z ryzykiem wystąpienia hipoglikemii:

- pacjenci niedożywieni lub źle odżywieni;
- z ciężkimi lub niedostatecznie wyrównanymi zaburzeniami endokrynologicznymi (niedoczynność przysadki, niedoczynność tarczycy, niewydolność nadnerczy);
- po zaprzestaniu długotrwałego leczenia i (lub) leczenia dużymi dawkami kortykosteroidów;
- z ciężkimi chorobami tętnic (ciężka choroba wieńcowa, ciężka niewydolność tętnicy szyjnej, choroba naczyń obwodowych).

Zaleca się stosowanie minimalnej dobowej dawki początkowej 30 mg.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności leku Gliclada u dzieci i młodzieży. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Gliclada powinien być przyjmowany w postaci dawki jednorazowej w porze śniadania.

Zaleca się połykanie tabletki lub część(i) tabletki w całości bez rozgniatacia jej i żucia.

Tabletkę można podzielić ręcznie wzdłuż linii podziału. Tabletki nie należy dzielić w żaden inny sposób.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na gliklazyd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, inne pochodne sulfonilomocznika lub sulfonamidy;
- cukrzyca typu 1;
- stan przedśpiączkowy i śpiączka cukrzycowa, ketoza i kwasica cukrzycowa;
- ciężka niewydolność nerek lub wątroby (w tych przypadkach zaleca się zastosowanie insuliny);
- leczenie mikonazolem (patrz punkt 4.5);
- laktacja (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hipoglikemia

To leczenie powinno być stosowane jedynie u pacjentów regularnie odżywiających się (dotyczy śniadania). Jest ważne, aby regularnie spożywać węglowodany ze względu na zwiększone ryzyko hipoglikemii, jeśli posiłek jest przyjęty późno, jeśli spożyta jest nieodpowiednia ilość pokarmu lub posiłek zawiera mało węglowodanów. 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.

Hipoglikemia może wystąpić w następstwie stosowania pochodnych sulfonilomocznika (patrz punkt 4.8). Niektóre przypadki ciężkiej i przedłużonej hipoglikemii mogą wymagać leczenia szpitalnego i podawania glukozy przez kilka dni.

Aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii, należy ostrożnie dobierać pacjentów oraz ustalać dawkę, a pacjentów należy odpowiednio poinformować.

Czynniki zwiększające ryzyko hipoglikemii:

- brak współpracy ze strony pacjenta (zwłaszcza u osób w podeszłym wieku);
- niedożywienie, nieregularne pory spożywania posiłków, opuszczanie posiłków, okresy postzczenia lub zmiany w diecie;
- brak równowagi pomiędzy wysiłkiem fizycznym a podażą węglowodanów;
- niewydolność nerek;
- ciężka niewydolność wątroby;
- przedawkowanie produktu Gliclada, tabletki o przedłużonym uwalnianiu;
- niektóre zaburzenia endokrynologiczne: zaburzenia czynności tarczycy, niedoczynność przysadki oraz niewydolność nadnerczy;
- równoczesne podawanie pewnych leków (patrz punkt 4.5).

Niewydolność nerek i wątroby

Farmakokinetyka i (lub) farmakodynamika gliklazynu może być zmieniona u pacjentów z niewydolnością wątroby lub ciężką niewydolnością nerek. U tych pacjentów hipoglikemia może się przedłużać, co może wymagać odpowiedniego postępowania.

Informowanie pacjenta

Ryzyko hipoglikemii, jej objawy (patrz punkt 4.8), 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.

Słaba kontrola glikemii

Na kontrolę glikemii u pacjentów otrzymujących leki przeciwcukrzycowe mogą mieć wpływ następujące sytuacje: przyjmowanie preparatów ziela dziurawca (*Hypericum perforatum*) (patrz punkt 4.5), gorączka, uraz, infekcja lub zabieg chirurgiczny. W niektórych przypadkach może być konieczne podanie insuliny.

Skuteczność działania hipoglikemizującego jakiegokolwiek doustnego leku przeciwcukrzycowego, w tym gliklazydu, z czasem ulega osłabieniu u wielu pacjentów: 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 w leczeniu pierwszego rzutu. Przed stwierdzeniem wystąpienia u pacjenta wtórnego niepowodzenia terapeutycznego należy rozważyć odpowiednie dostosowanie dawki oraz opracowanie diety.

Dysglikemia

Zaburzenia stężenia glukozy we krwi, w tym hipoglikemii i hiperglikemii odnotowano u pacjentów z cukrzycą otrzymujących równocześnie leki z grupy fluorochinolonów, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi zaleca się u wszystkich pacjentów leczonych w tym samym czasie gliklazydem i fluorochinolonami.

Badania laboratoryjne

Oznaczanie stężeń glikozyłowanej hemoglobiny (lub pomiar glukozy w osoczu na czczo) zaleca się do oceny kontroli glikemii. Użyteczna jest również samokontrola stężenia glukozy we krwi.

Stosowanie pochodnych sulfonilomocznika u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej może prowadzić do rozwoju niedokrwistości hemolitycznej. Ponieważ gliklazyd należy do pochodnych sulfonilomocznika, u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej należy zachować ostrożność i rozważyć zastosowanie leczenia lekami, nie będącymi pochodnymi sulfonilomocznika.

Pacjenci z porfirią

Opisano przypadki ostrej porfirii w przypadku niektórych pochodnych sulfonilomocznika u pacjentów z porfirią.

Substancje pomocnicze

Produkt Gliclada, tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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 pochodnych sulfonilomocznika (rozerwanie połączeń z białkami osocza i (lub) zmniejszenie ich wydalania). Jest zalecane zastosowanie innego leku przeciwzapalnego, o ryzyku należy poinformować pacjenta i podkreślić istotną rolę samokontroli. W razie konieczności należy dostosować dawkę w trakcie i po zakończeniu leczenia lekiem przeciwzapalnym.

- **Alkohol**: nasila działanie hipoglikemizujące (przez blokowanie reakcji kompensacyjnych), co może prowadzić do wystąpienia śpiączki hipoglikemicznej. Należy unikać spożywania alkoholu lub leków zawierających alkohol.

Równoczesne stosowanie z ostrożnością

Nasilenie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi i w niektórych przypadkach hipoglikemia może wystąpić podczas jednoczesnego przyjmowania następujących produktów: inne leki przeciwcukrzycowe (insulina, akarboza, metformina, tiazolidynediony, inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV, agoniści receptora GLP-1), leki blokujące receptory adrenergiczne, flukonazol, inhibitory konwertazy angiotensyny (kaptopryl, enalapryl), leki blokujące receptory H₂, inhibitory MAO, sulfonamidy, klarytromycyna i niesteroidowe leki przeciwzapalne.

2) Następujące produkty mogą zwiększać stężenie glukozy we krwi

Równoczesne stosowanie niezalecane

- **Danazol**: wpływ diabetogenny danazolu.

Jeżeli zastosowania tej substancji czynnej nie można uniknąć, pacjenta należy ostrzec i podkreślić znaczenie kontroli stężenia glukozy we krwi i w moczu. W razie konieczności należy dostosować dawkę gliklazytu w trakcie i po zakończeniu leczenia danazolem.

Równoczesne stosowanie z ostrożnością

- **Chlorpromazyna** (lek neuroleptyczny): duże dawki (> 100 mg/dobę) zwiększają stężenie glukozy we krwi (zmniejszenie wydzielania insuliny).

Należy uprzedzić pacjenta i podkreślić znaczenie monitorowania stężenia glukozy we krwi. Może być konieczne dostosowanie dawki przeciwcukrzycowej substancji czynnej podczas i po zakończeniu leczenia lekiem neuroleptycznym.

- **Glikokortykosteroidy** (podane ogólnie i miejscowo: preparaty dostawowe, na skórę i doodbytnicze) oraz tetrakozaktyd: zwiększenie stężenia glukozy we krwi z możliwą kwasicą ketonową (zmniejszona tolerancja na węglowodany spowodowana przez glikokortykosteroidy). Należy uprzedzić pacjenta i podkreślić znaczenie monitorowania stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia. Może być konieczne dostosowanie dawki przeciwcukrzycowej substancji czynnej podczas leczenia glikokortykosteroidami i po jego zakończeniu.

- **Rytodryna, salbutamol, terbutalina** (dożylnie):

Zwiększenie stężenia glukozy następuje w związku z pobudzeniem receptorów beta-2. Należy podkreślić istotność monitorowania stężenia glukozy we krwi. W razie konieczności należy zastosować insulinoterapię.

Preparaty zawierające **ziele dziurawca** (*Hypericum perforatum*):

Ekspozycja na gliklazyd jest zmniejszona przez preparaty zawierające ziele dziurawca. Istotne jest monitorowanie poziomu glukozy we krwi.

Następujące produkty mogą powodować dysglikemie

Równoczesne stosowanie z ostrożnością

- **Fluorochinolony**: w przypadku równoczesnego stosowania gliklazytu i fluorochinolonów, pacjent powinien być ostrzeżony o ryzyku dysglikemii i podkreślić istotność monitorowania stężenia glukozy we krwi.

3) Równoczesne stosowanie po rozważeniu ryzyka

- **Leki przeciwzakrzepowe** (np. warfaryna, itp.):

Pochodne sulfonilomocznika mogą nasilać działanie przeciwzakrzepowe podczas jednoczesnego leczenia. Może być konieczna zmiana leku przeciwzakrzepowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma lub są ograniczone dane (mniej niż 300 wyników położniczych) doświadczeń związanych ze stosowaniem gliklazytu u kobiet w ciąży, aczkolwiek istnieją nieliczne dane dotyczące innych pochodnych sulfonilomocznika.

W badaniach na zwierzętach gliklazyd nie wykazywał działania teratogennego (patrz punkt 5.3).

Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania gliklazydu w trakcie ciąży.

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

Stosowanie doustnych leków hipoglikemizujących jest niewłaściwe. Lekiem pierwszego wyboru w leczeniu cukrzycy u kobiet w ciąży jest insulina. Zaleca się odstawienie doustnych leków hipoglikemizujących i rozpoczęcie insulinoterapii przed próbą zajścia w ciążę lub niezwłocznie po jej stwierdzeniu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy gliklazid lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Ze względu na ryzyko hipoglikemii noworodka produkt jest przeciwwskazany u matki karmiącej piersią.

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i(lub) niemowląt.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu na płodność ani na wydajność rozrodczą u samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Gliclada 90 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu nie ma znanego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże należy poinformować pacjenta o ryzyku wystąpienia hipoglikemii i jej objawach oraz konieczności zachowania ostrożności w czasie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, zwłaszcza na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie doświadczenia ze stosowaniem gliklazydu donoszono o następujących działaniach niepożądanych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

Najczęstszym działaniem niepożądanym gliklazydu jest hipoglikemia.

Tak jak w przypadku innych pochodnych sulfonilomocznika leczenie produktem Gliclada może powodować hipoglikemię, jeśli posiłki są nieregularne, a zwłaszcza, gdy są pomijane. Możliwe objawy hipoglikemii to: ból głowy, silny głód, nudności, wymioty, zmęczenie, zaburzenia snu, pobudzenie, agresja, osłabiona koncentracja, zaburzenia świadomości oraz spowolnienie reakcji, depresja, uczucie splątania, zaburzenia widzenia i mowy, afazja, drżenie, niedowłady, zaburzenia czucia, zawroty głowy, uczucie bezsilności, utrata samokontroli, majaczenie, drgawki, płytki oddech, bradykardia, senność i utrata świadomości, co może prowadzić do śpiączki oraz zgonu.

Dodatkowo mogą być obserwowane objawy pobudzenia adrenergicznego, takie jak: pocenie się, wilgotność skóry, niepokój, tachykardia, nadciśnienie, kołatanie serca, dławica piersiowa 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.

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

Inne działania niepożądane

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak: ból brzucha, nudności, wymioty, niestrawność, biegunka oraz zaparcia były notowane i można ich uniknąć lub można je zminimalizować przyjmując gliklasyd w trakcie śniadania.

Następujące działania niepożądane są rzadziej obserwowane:

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Wysypka, świąd, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, rumień, wykwity plamkowo-grudkowe, odczyny pęcherzowe (takie jak zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka i autoimmunologiczne choroby pęcherzowe), i wyjątkowo wysypka pękowa z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Zmiany w obrazie hematologicznym krwi występują rzadko; mogą one obejmować: niedokrwistość, leukopenię, małopłytkowość, granulocytopenię. Zmiany te przemijają po zaprzestaniu leczenia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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 stężeń glukozy we krwi.

Działania niepożądane danej grupy leków

Tak jak po innych pochodnych sulfonilomocznika obserwowano następujące zdarzenia niepożądane: przypadki erytrocytopenii, agranulocytozy, niedokrwistości hemolitycznej, pancytopenii, alergicznego zapalenia naczyń, hiponatremii, 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.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie pochodnych sulfonilomocznika może wywołać hipoglikemię. Nieznaczne objawy hipoglikemii, bez utraty przytomności lub objawów neurologicznych muszą być korygowane poprzez podanie węglowodanów, dostosowanie dawki i (lub) zmianę diety. Pacjent powinien być pod ścisłą obserwacją aż do momentu, gdy lekarz nie upewni się, że zagrożenie minęło.

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

Sposób postępowania

W razie rozpoznania lub podejrzenia śpiączki hipoglikemicznej należy podać pacjentowi w szybkim wlewie dożylnym 50 ml hipertonicznego roztworu glukozy (20-30%). Następnie należy podać we wlewie ciągłym 10% roztwór 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 u pacjentów ze względu na silne wiązanie się gliklazydu z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy sulfonamidy, kod ATC: A10BB09

Mechanizm działania

Gliklazyd jest substancją czynną, doustną, hipoglikemizującą pochodną sulfonylomocznika, o działaniu przeciwcukrzycowym, różni się od innych pochodnych heterocyklicznym pierścieniem z wbudowanym atomem azotu.

Gliklazyd zmniejsza stężenie glukozy we krwi pobudzając wydzielanie insuliny przez komórki beta wysp Langerhansa. Zwiększone poposiłkowe wydzielanie insuliny i białka C w trzustce utrzymuje się nawet po dwóch latach leczenia.

Poza działaniem na metabolizm, gliklazyd wpływa również na naczynia.

Efekt farmakodynamiczny

Wpływ na uwalnianie insuliny

W cukrzycy typu 2, gliklazyd przywraca wczesny wzrost wydzielania insuliny w obecności glukozy oraz nasila drugą fazę wydzielania insuliny. Znamienny wzrost wydzielania insuliny jest obserwowany jako odpowiedź na stymulację indukowaną pokarmem lub glukozą.

Wpływ na naczynia

Gliklazyd zmniejsza proces formowania się mikrozakrzepów w dwóch mechanizmach, które mogą leżeć u podstaw powikłań cukrzycy przez:

- częściowe hamowanie agregacji i adhezji płytek przez zmniejszenie aktywności markerów płytek (β -tromboglobulina, tromboksan B₂);
- wpływ na aktywność fibrynolityczną śródbłonna naczyń przez zwiększenie aktywności tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym stężenie leku w osoczu zwiększa się stopniowo przez 6 godzin, a następnie pozostaje na niezmiennym poziomie pomiędzy szóstą a dwunastą godziną.

Różnice międzyosobnicze są nieznaczne.

Wchłanianie gliklazydu jest całkowite. Posiłek nie wpływa na szybkość ani na stopień wchłaniania.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza wynosi ok. 95%. Objętość dystrybucji wynosi około 30 l.

Jednorazowa dawka dobową produktu Gliclada umożliwia utrzymanie stężenia gliklazydu w osoczu przez ponad 24 godziny.

Metabolizm

Gliklazyd jest metabolizowany głównie w wątrobie i wydalany z moczem, przy czym wykrywa się w moczu mniej niż 1% w postaci niezmienionej. Nie wykryto żadnego czynnego metabolitu w osoczu.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji gliklazydu wynosi od 12 do 20 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

Związek pomiędzy podaną dawką do 120 mg, a powierzchnią pod krzywą stężeń w funkcji czasu jest liniowy.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano żadnych klinicznie znaczących zmian parametrów farmakokinetycznych u pacjentów w podeszłym wieku.

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 rakotwórczego nie zostały przeprowadzone. W badaniach na zwierzętach nie zaobserwowano zmian o podłożu teratogennym, natomiast mała masa ciała płodów była obserwowana u zwierząt otrzymujących 25 razy większą dawkę niż maksymalna dawka terapeutyczna zalecana do stosowania u ludzi. Płodność i zdolność reprodukcji nie uległy zmianie po podaniu gliklazydu w badaniach na zwierzętach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza
Laktoza jednowodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wielkość opakowań: 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 60 x 1 lub 90 x 1 tabletek w perforowanych blistrach jednostkowych OPA/Aluminium/PVC//folia Aluminiowa odklejana w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowań: 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 60 x 1 lub 90 x 1 tabletek w perforowanych blistrach jednostkowych OPA/Aluminium/PVC//PET/ folia Aluminiowa odklejana w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23056 wydane przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

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

17.03.2016 r./13.11.2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.02.2021

KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI:

Produkt kategorii dostępności Rp – leki wydawane na receptę.

CENA URZĘDOWA DETALICZNA I MAKSYMALNA KWOTA DOPLATY PRZEZ PACJENTA ZGODNIE Z:

Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 r.

Cena detaliczna wynosi odpowiednio:

15,98 zł dla Gliclada® 30 mg 60 tabl.; 23,72 zł dla Gliclada® 30 mg 90 tabl.; 14,84 zł dla Gliclada® 60 mg 30 tabl.; 28,94 zł dla Gliclada® 60 mg 60 tabl.; 23,67 dla Gliclada® 90 mg 30 tabl.

Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (odpłatność dla pacjenta) wynosi odpowiednio:

10,95 zł dla Gliclada® 30 mg 60 tabl.; 16,17 zł dla Gliclada® 30 mg 90 tabl.; 9,81 zł dla Gliclada® 60 mg 30 tabl.; 18,88 zł dla Gliclada® 60 mg 60 tabl.; 16,12 dla Gliclada® 90 mg 30 tabl.

SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE DOSTĘPNE NA ŻYCZENIE:

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

ul. Równoległa 5

02-235 Warszawa

tel.: 022 573 75 00

faks: 022 573 75 64

e-mail: info.pl@krka.biz

www.krkapolska.pl

XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego, Numer KRS: 0000025060,

NIP: 526-10-31-829, Numer REGON: 010164219, Kapitał zakładowy: 17 490 000,00 zł.