

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

| | |
|--|-----------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА | |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 | |
| Към Рег. № | 20100272 |
| Разрешение № | П - 3750 / 26.04.2010 |
| Одобрение № | |

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мадрас 30 mg таблетки с изменено освобождаване
Madras 30 mg modified release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с изменено освобождаване съдържа гликлазид (gliclazide) 30 mg.
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с изменено освобождаване.
Бели, продълговати двойноизпъкнали таблетки с размери 4,5 x 10,1 mm, маркирани от едната страна с "G".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Неинсулино-зависим диабет (тип 2) при възрастни, когато само диетичните мерки, физическите упражнения и намаляването на телесното тегло не са достатъчни за постигане на гликемичен контрол.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение. Предназначен само за възрастни.
Дневната доза на може да варира от 1 до 4 таблетки дневно, т.е. От 30 до 120 mg приети перорално, като еднократен прием на закуска. Таблетката (таблетките) трябва да се преглъща без да се натрошава или дъвче.
Ако се пропусне приемането на доза, то следващия ден не трябва да се увеличава приеманата доза.
Както при всички хипогликемични препарати, дозата трябва да се уточни според индивидуалния метаболитен отговор на пациента (кръвна захар, HbA_{1c}).

Начална доза

Препоръчваната начална доза е 30 mg дневно.

При положение, че кръвната захар бъде ефективно контролирана, тази доза може да се използва за поддържаща терапия.

Ако кръвната захар не бъде адекватно контролирана, дозата може да бъде последователно повишена до 60, 90 или 120 mg дневно като последователни стъпки. Интервалът между всяко повишаване на дозата трябва да бъде най-малко 1 месец, като изключение правят пациентите, чиято кръвна захар не се редуцира след двуседмична терапия. При такива случаи дозата може да бъде повишена в края на втората седмица от лечението. Максималната препоръчвана дневна

доза е 120 mg.

Преминане от гликлазид 80 mg таблетки към мадрас 30 mg таблетки с изменено освобождаване:

1 таблетка гликлазид 80 mg е еквивалентна на 1 таблетка от мадрас 30 mg таблетка с изменено освобождаване. Следователно преминаването може да се извърши при внимателно проследяване на кръвната захар.

Преминане от друг орален антидиабетен препарат към мадрас 30 mg таблетки с изменено освобождаване

Мадрас 30 mg може да замести други орални антидиабетни средства.

При преминаването към Мадрас 30 mg трябва да се вземат под внимание дозировката и плазменият полуживот на предходния антидиабетен препарат.

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

Ако се преминава от сулфанилуреен хипогликемичен лекарствен продукт с удължен полуживот е необходимо болният да остане няколко дена без терапия, за да се избегне адитивният ефект на двата продукта, който може да причини хипогликемия. При преминаване към мадрас 30 mg таблетки с изменено освобождаване трябва да се използва описаната процедура за въвеждащото лечение, т.е. начална доза от 30 mg дневно, и в зависимост от метаболитния отговор - последващо постепенно увеличаване на дозата.

Комбинирано прилагане с други орални антидиабетни препарати:

Мадрас 30 mg може да се назначава в комбинация с бигваниди, инхибитори на алфа-глюкозидазата или инсулин.

При пациенти, които не са адекватно контролирани с мадрас 30 mg таблетки с изменено освобождаване, едновременно лечение с инсулин може да бъде започнато под внимателно лекарско наблюдение.

При пациенти в напреднала възраст (над 65 години).

Мадрас 30 mg таблетки с изменено освобождаване трябва да се предписва в същия дозов режим, препоръчан за пациенти на възраст под 65 години.

При пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност

Същият дозов режим може да се използва, препоръчан за пациенти с нормална бъбречна функция, при внимателно проследяване на пациента. Тези данни са потвърдени при клинични проучвания.

При пациенти с риск от поява на хипогликемия

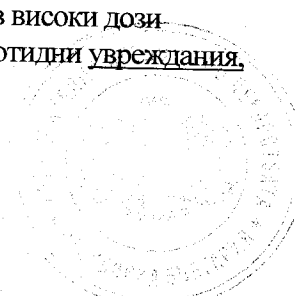
Наблюдава се повишен риск от хипогликемия при пациенти с:

- Недохранване или неправилно хранене
- С тежки или лошо компенсирани ендокринни заболявания (хипопитуитаризъм, хипотиреоидизъм, адренкортикотропна недостатъчност)
- При отмяна на продължителна и/или кортикостероидна терапия във високи дози

Тежки съдови заболявания (тежка исхемична болест на сърцето, тежки каротидни увреждания, системни съдови заболявания)

Препоръчва се минималната дневна стартова доза да е 30 mg.

Деца и юноши



- няма данни и клинични проучвания при деца и юноши под 18 години.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към гликлазид или към някое от помощните вещества, друг сулфанилуреен препарат, сулфонамиди
- Диабет тип 1
- Диабетна прекома и кома, диабетна кетоацидоза
- Тежка бъбречна или чернодробна недостатъчност: при тези случаи се препоръчва прилагането на инсулин
- Терапия с миконазол (вж. Точка 4.5)
- Кърмене (вж. Точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипогликемия:

Лечението следва да се предписва само на пациенти, които се хранят редовно (включително закусват). Важно е пациентите редовно да приемат въглехидрати поради повишения риск от хипогликемия, ако яденето се приема късно, когато се консумира недостатъчно количество храна или когато храната е бедна на въглехидрати. Най-вероятно е да се появи хипогликемия по време на нискокалорични диети, след продължително или усилено физическо натоварване, употреба на алкохол или в случай на комбинирано прилагане на хипогликемични препарати. Хипогликемия може да се появи след прилагане на сулфанилуреен препарат (вж. Точка 4.8). Някои случаи могат да бъдат тежки и продължителни. Може да се наложи хоспитализация и прилагането на глюкоза да продължи няколко дни.

За да бъде намален рискът от хипогликемични епизоди са необходими щателна селекция на пациентите, на използваната доза и точни указания към пациентите.

Фактори, които увеличават риска от хипогликемия:

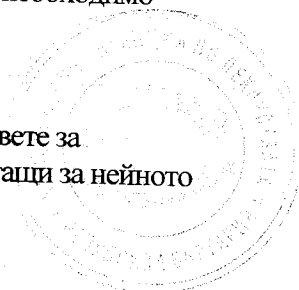
- Пациентът отказва или (особено при индивиди в напреднала възраст) не е способен да сътрудничи на лечението.
- Недохранване, нередовно хранене, пропускане на поредно хранене, периоди на гладуване или промени в диетата
- Несъответствие между физическото натоварване и приема на въглехидрати
- Бъбречна недостатъчност
- Тежка чернодробна недостатъчност
- Предозиране с мадрас 30 mg таблетки с изменено освобождаване
- Някои ендокринни заболявания: болести на щитовидната жлеза, хипопитуитаризъм и надбъбречна недостатъчност
- Комбинирано прилагане с други лекарствени продукти (вж. Точка 4.5).

Бъбречна и чернодробна недостатъчност

Фармакокинетиката и/или фармакодинамиката на гликлазид може да се измени при пациенти с чернодробна недостатъчност или тежка бъбречна недостатъчност. Хипогликемичните епизоди, възникващи при такива пациенти, могат да бъдат продължителни, така че е необходимо провеждането на съответно лечение.

Информация за пациента

На пациента и на членовете на семейството трябва да бъдат обяснени рисковете за хипогликемия, както и нейните симптоми, лечение и фактори, предразполагащи за нейното



развитие.

Пациентът трябва да бъде информиран за важността да следва указанията за диета, редовно физическо натоварване и редовно контролиране на стойностите на кръвната захар.

Недостатъчен контрол на кръвната захар:

Контролът на кръвната захар при пациенти, приемащи антидиабетни препарати, може да се влоши при някои от следните обстоятелства: температура, травма, инфекция или хирургична интервенция. В някои случаи може да се наложи прилагането на инсулин.

Хипогликемичният ефект на всеки орален антидиабетен препарат, включително на гликлазид, при много пациенти намалява с времето: това може да се дължи на прогресирането на тежестта на диабета или на намаляването на терапевтичния отговор. Този феномен е известен като вторична недостатъчност, която се различава от първичната недостатъчност, когато при първоначалното прилагане на активната субстанция не се наблюдава ефект. Преди да се определи дали пациентът е с вторична недостатъчност, трябва да се обсъди въпросът за правилния избор на дозата и спазването на диетичния режим.

Лабораторни показатели:

За оценка на кръвно-захарния контрол се препоръчва проследяване на нивата на гликирания хемоглобин (или кръвната захар на гладно). Може проследяването на кръвната захар от самия пациент да бъде също така от полза.

Лечението при пациенти с глюкозо-6-фосфат дехидрогеназна недостатъчност (G6PD) със сулфанилурейни средства може да доведе до хемолитична анемия. Гликлазид трябва да се прилага с особено внимание при пациенти с глюкозо-6-фосфат-дехидрогеназна недостатъчност, тъй като принадлежи към класа на сулфанилурейните лекарства и трябва да се приложи алтернативно лечение с несулфанилурейни средства.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Следните лекарствени средства повишават риска от хипогликемия

Комбинации, които са противопоказани

- **Миконазол** (системно приложение, оромукозен гел): повишава хипогликемичния ефект с възможна поява на симптоми на хипогликемия и дори кома.

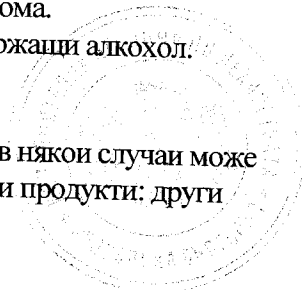
Комбинации, които не се препоръчват

- **Фенилбутазон** (системно приложение): повишава хипогликемичния ефект на сулфанилурейните препарати (измества ги от местата на свързване към плазмените протеини и/или намалява тяхното елиминиране). За предпочитане е да се използват други противовъзпалителни средства или в други случаи да се предупреди пациентът и да се подчертае важността на самоконтрола на кръвната захар. Когато е необходимо, по време на лечението и след лечението с противовъзпалителното средство, дозата на антидиабетния препарат може да се коригира.
- **Алкохол**: повишава хипогликемичното действие (чрез инхибиране на компенсаторни механизми), което може да доведе до поява на хипогликемична кома.

Да се избягва консумацията на алкохол и на лекарствени продукти, съдържащи алкохол.

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

Засилване на ефекта на понижаване на кръвната захар и по тази причина в някои случаи може да настъпи хипогликемия при приемане на някой от следните лекарствени продукти: други



антидиабетни препарати (инсулини, акарбоза, бигваниди), бета-блокери, флуконазол, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (каптоприл, еналаприл), H₂-рецепторни антагонисти, мао инхибитори, сулфонамиди, нестероидни противовъзпалителни средства.

Следните препарати могат да предизвикат повишаване на стойностите на кръвната захар
Комбинации, които не се препоръчват

– **Даназол:** диабетогенен ефект на даназол.

Ако използването на това активно вещество не може да се избегне, да се предупреди пациента и да се подчертае, че е важно да се контролира глюкозата в урината и кръвната захар. Може да се наложи да се коригира дозата на антидиабетния препарат по време на лечение и след лечение с даназол.

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

– **Хлорпромазин** (невролептик): високи дози (>100 mg дневно хлорпромазин) повишават Нивото на кръвната захар (намалено освобождаване на инсулин). Да се предупреди пациента и да се подчертае, че е важно да се контролира кръвната захар. Може да се наложи да се коригира дозата на антидиабетното активно вещество по време на лечението и след лечението с невролептичния препарат.

– **Глюкокортикостероиди** (системно и локално приложение: вътреставни, кожни и ректални лекарствени продукти) и тетракоксатрин: повишават нивата на кръвната захар с възможна кетоза (понижена толерантност към въглехидрати, предизвикана от глюкокортикостероидите). да се предупреди пациента и да се подчертае, че е важно, особено в началото на лечението, да се контролира нивото на кръвната захар. Може да се наложи да се коригира дозата на активното антидиабетно вещество по време на лечението и след лечението с глюкокортикостероиди.

– **Ритодрин, салбутамол, тербуталин:** (i.v.)

Повишени стойности на кръвната захар във връзка с ефектите на бета-2 агонисти. Да се подчертае, че е важно да се контролира нивото на кръвната захар. Ако е необходимо да се премине към инсулин.

Комбинации, които трябва да се вземат под внимание

– **Антикоагулантна терапия** (напр. Варфарин):

Сулфанилуриейните препарати могат да доведат до засилване на антикоагулантния ефект при едновременно прилагане.

При необходимост да се коригира дозата на антикоагуланта.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Липсва опит за употребата на гликлазид по време на бременност при хората, въпреки че има Малко данни за други сулфанилуриейни препарати.

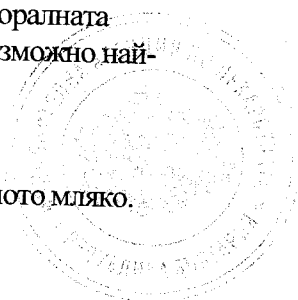
При проучвания при животни гликлазид не е показал тератогенен ефект.

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

Оралните хипогликемични препарати не са подходящи, инсулинът е лекарствен продукт на първи избор за лечението на диабет по време на бременността. Препоръчва се оралната хипогликемична терапия да се смени с инсулин преди забременяването или възможно най-скоро след като бременността е установена.

Кърмене

Няма данни за излъчването на гликлазид или на неговите метаболити в майчиното мляко.



Поради наличието на риск от неонатална хипогликемия, лекарственият продукт е противопоказан по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат запознати със симптомите на хипогликемия и трябва да бъдат внимателни при шофиране или при работа с машини, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Предвид опита с гликлазид и с други сулфанилурейни препарати, следните нежелани реакции трябва да бъдат отбелязани.

Хипогликемия

Както другите сулфанилурейни препарати, така и лечението с Мадрас 30 mg таблетки с изменено освобождаване може да предизвика хипогликемия, ако храненето е нередовно и особено ако се пропусне някое основно хранене. Възможни симптоми на хипогликемия са: главоболие, силен глад, гадене, повръщане, отпадналост, разстройство на съня, възбуда, агресивност, намалена концентрация, намалена бдителност и забавени реакции, депресия, обърканост, разстройство на зрението и говора, афазия, тремор, пареза, сензорни нарушения, световъртеж, чувство на безсилие, загуба на самоконтрол, делириум, конвулсии, повърхностно дишане и брадикардия, сънливост, загуба на съзнанието, които могат да доведат до кома и летален край. В допълнение могат да се наблюдават симптоми на адренергична контрарегулация: потене, хладна и влажна кожа, безпокойство, тахикардия, хипертония, палпитации, стенокардия и сърдечна аритмия.

Обикновено симптомите изчезват след приемане на въглехидрати (захар). Изкуствени подсладители, обаче, нямат ефект. Опитът с други сулфанилурейни препарати показва, че хипогликемията може да се появи отново, дори когато взетите мерки в началото се оказват ефективни.

Ако хипогликемията е тежка и продължителна, дори ако тя бъде временно контролирана чрез приемане на захар, са необходими спешна медицинска помощ или дори хоспитализация.

Стомашно-чревни нарушения, в това число се съобщава за коремна болка, гадене, повръщане, диспепсия, диария и констипация: ако се появят такива, те могат да се избегнат или минимизират при приемане на гликлазид със закуската.

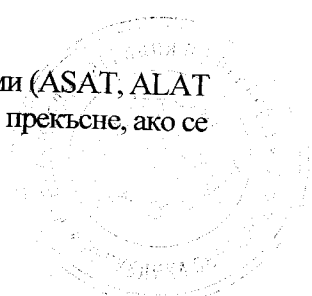
По-рядко се съобщава за следните нежелани реакции:

Нарушения на кръвта и лимфната система: хематологичните отклонения са редки. Те могат да включват анемия, левкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения. Те обикновено изчезват след прекъсване на лечението.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: обрив, сърбеж, уртикария, еритема, макуло-папуларни обриви, булозни реакции.

Хепато-билиарни нарушения: повишени стойности на чернодробните ензими (ASAT, ALAT алкална фосфатаза), хепатит (единични съобщения). Лечението следва да се прекъсне, ако се появи холестатична жълтеница.

Тези симптоми обикновено изчезват след прекратяване на лечението.



Нарушения на очите:

Преходни зрителни нарушения могат да се появят особено в началото на лечението в резултат на промяна на нивата на кръвната захар.

Ефекти, свързани с терапевтичния клас:

Случаи на еритроцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия, панцитопения и алергичен васкулит са описани за други сулфанилуреини препарати.

При други сулфанилуреини препарати са наблюдавани случаи на повишение на чернодробните ензими и дори нарушение на чернодробната функция (напр. Холестаза и жълтеница) и хепатит, които са регресирали след спирането на сулфанилуреиния препарат, или в изолирани случаи са довели до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност.

4.9 Предозиране

Предозирането със сулфанилуреен препарат може да предизвиква хипогликемия. Умерени симптоми на хипогликемия, без всякаква загуба на съзнанието или неврологична симптоматика, трябва да се коригират с приемането на въглехидрати, коригиране на дозата и/или промяна в диетата. Стриктното мониториране трябва да се продължи докато лекарят е сигурен, че болният е извън опасност.

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

Ако е диагностицирана или се подозира хипогликемична кома, на пациента трябва да се въведе бързо i.v. 50 ml концентриран разтвор на глюкоза (20 до 30%). Това трябва да се последва от непрекъсната инфузия на по-разреден глюкозен разтвор (10%) със скорост, която поддържа стойностите на кръвната захар над 1 g/l. Пациентите трябва внимателно да се наблюдават и в зависимост от тяхното следващо състояние, лекарят преценява дали е необходимо по-нататъшно проследяване.

Диализата не води до подобрене на пациентите, тъй като гликлазид се свързва здраво с плазмените протеини.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

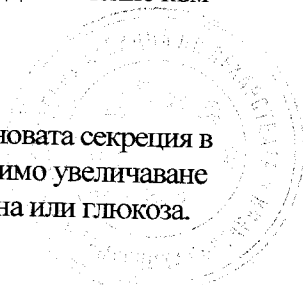
Фармакотерапевтична група: сулфонамиди, уреини производни АТС код: A10BB09

Гликлазид е хипогликемизиращ сулфанилуреен орален антидиабетен препарат, различаващ се от сродните съединения по наличието на n-съдържащ хетероцикличесен пръстен с ендоциклическа връзка.

Гликлазид понижава стойностите на кръвната захар чрез стимулиране на инсулиновата секреция от бета-клетките на лангерхансовите острови. Повишаването на постпрандиалния инсулин и с-пептидната секреция продължават две години след лечението. В допълнение към тези метаболитни ефекти гликлазид притежава и хемоваскуларни свойства.

Ефекти върху инсулиновата секреция

При диабетици с диабет тип 2 гликлазид възстановява първия пик на инсулиновата секреция в отговор на глюкоза и повишава втората фаза на инсулиновата секреция. Значимо увеличаване на инсулиновия отговор се наблюдава след стимулация, предизвикана от храна или глюкоза.



Хемоваскуларни свойства

Гликлазид намалява микротромбозата, която има значение за усложненията на диабета, посредством два механизма:

- потиска частично агрегацията и адхезията на тромбоцитите, което води до намаляване на маркерите на тромбоцитното активиране (бета-тромбоглобин, тромбоксан вг).
- повлиява фибринолитичната активност на съдовия ендотел, което води до повишаване на активността на tPA.

5.2 Фармакокинетични свойства

През първите 6 часа плазмената концентрация прогресивно нараства и достига плато, което се поддържа от 6-ия до 12-ия час след приемането на лекарствения продукт.

Индивидуалната вариабилност е ниска.

Гликлазид се резорбира напълно. Приемът на храна не влияе върху скоростта и степента на резорбция.

Съотношението между въведената варираща до 120 mg доза и площта под кривата концентрация-време е линейно.

Свързването с плазмените протеини е около 95%.

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

Полуживотът на елиминиране на гликлазид варира между 12 и 20 часа.

Обемът на разпределение е около 30 литра.

При пациенти в напреднала възраст не са наблюдавани клинично значими промени.

Еднократен дневен прием на мадрас 30 mg таблетки с изменено освобождаване поддържа ефективна плазмена концентрация на гликлазид в продължение на 24 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидроген карбонат

Манитол (E421)

Калциев хидрогенфосфат дихидрат

Хипромелоза

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат



6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Al/PVC-PVDC блистерни опаковки:

Да не се съхранява при температура под 25 °С.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Прозрачни Al/PVC-PVDC блистерни опаковки:

Размери на опаковката

Блистерни опаковки от 10, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 120 и 180 таблетки с изменено освобождаване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18 d- 61118 Bad Vibel

Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2010

