

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

Normodiab 80 mg  
Нормодиаб 80 mg

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Normodiab 80 mg tablets  
Нормодиаб 80 mg таблетки

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка съдържа гликлазид (gliclazide) 80 mg.

За помощните вещества вижте 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Бели, гладки, обли 8.0 mm таблетки със скосени ръбове и централна делителна черта от двете страни. На едната страна е гравирани знака "GZ" от двете страни на делителната черта. Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Показания

Неинсулинозависим диабет (тип 2) при възрастни, когато само диетата, физическото натоварване и намаляването на телесното тегло не са достатъчни за постигане на гликемичен контрол.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение.

Както при всички хипогликемични лекарствени продукти, дозата трябва да се уточни според индивидуалния метаболитен отговор на пациента (кръвната захар, HbA<sub>1c</sub>).

Нормодиаб 80 mg таблетки трябва да се приемат с чаша вода, за предпочитане 30 минути преди хранене.

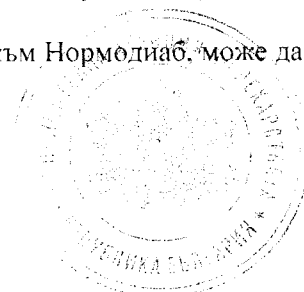
#### *Възрастни*

Обичайната начална доза е 40-80 mg дневно (половин до една таблетка) преди хранене. Ако е необходимо, дозата може да бъде увеличена с 40-80 mg до постигане на задоволителен метаболитен контрол. Еднократната доза не трябва да превишава 160 mg (2 таблетки). Ако са необходими по-високи дози, Нормодиаб 80 mg таблетки трябва да се приема два пъти дневно, в съответствие с основните хранения за деня. Максималната дневна доза е 320 mg. Обичайната поддържаща доза е 80-160 mg в два дневни приема (преди закуска и преди вечеря); могат да се прилагат по-високи дози (до 320 mg дневно), въпреки че не е доказано, че увеличението на дози над 160 mg/ден непременно води до подобряване на гликемичния контрол.

За пациенти със затлъстяване или тези, които не показват адекватен отговор към Нормодиаб, може да е необходима допълнителна терапия.

#### *Пациенти в старческа възраст*

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>       |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |
| Към Рег. № <u>26030685</u>                       |
| Разрешение № <u>П - 5221 / 31.03.2010</u>        |
| Одобрение № .....                                |



Обичайната начална доза е 40 mg (половин таблетка) преди закуска, като дозата от 40 mg може да се увеличи, ако е необходимо. Трябва да се подхожда внимателно, когато се предписват дози над 160 mg/ден, особено ако е нарушена бъбречната функция. Плазменият клирънс на гликлазид не се променя при пациенти в старческа възраст и поради това, плазмените нива може да се очаква да бъдат подобни на тези при пациенти на възраст под 65 години. Клиничният опит при пациенти в напреднала възраст до този момент показва, че Нормодиаб е ефективен и се понася добре. Въпреки това, трябва да се внимава, когато се предписват сулфонилурейни лекарствени продукти при пациенти в старческа възраст поради свързан с възрастта възможен повишен риск от хипогликемия.

#### *Пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност*

При тези пациенти се препоръчва малка начална доза и внимателно проследяване на пациента, за да се намали риска от хипогликемия (вижте 4.4).

#### *Деца*

Нормодиаб 80 mg таблетки не трябва да се прилага при деца, тъй като липсват данни за безопасност и ефикасност.

### **4.3 Противопоказания**

- известна свръхчувствителност към гликлазид, други сулфанилурейни лекарствени продукти, сулфонамиди или към някое от помощните вещества;
- диабет тип I;
- диабетна прекома и кома, диабетна кетоацидоза;
- тежка бъбречна или чернодробна недостатъчност: при тези случаи се препоръчва прилагането на инсулин;
- терапия с миконазол (вижте 4.5)
- кърмене (вижте 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 закусят). Важно е пациентите редовно да приемат въглехидрати поради повишения риск от хипогликемия, когато яденето се приема късно, когато се консумира неадекватно количество храна или когато храната е бедна на въглехидрати. Хипогликемия се появява понякога по време на нискокалорични диети, след продължително или усилено физическо натоварване, употреба на алкохол или в случай на комбинирано прилагане на хипогликемични лекарствени продукти.

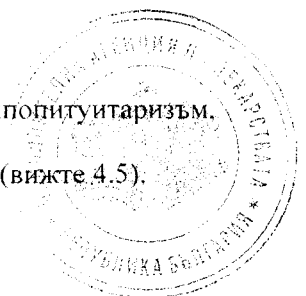
Хипогликемия може да се появи след прилагане на сулфанилурейни лекарства (вижте 4.8). Някои случаи могат да бъдат тежки и продължителни. Може да се наложи хоспитализация и прилагането на глюкоза да продължи няколко дни.

За да бъде намален рискът от хипогликемични епизоди, е необходим внимателен подбор на пациентите, на използваната доза и точни указания към пациента.

Фактори, повишаващи риска от хипогликемия:

- пациентът отказва (особено при индивиди в старческа възраст) или 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 на Нормодиаб 80 mg таблетки
- някои ендокринни заболявания: болести на щитовидната жлеза, хипопитуитаризъм, надбъбречна недостатъчност
- комбинирана консумация на алкохол или някои други лекарствени продукти (вижте 4.5).

#### *Бъбречна и чернодробна недостатъчност*



Фармакокинетиката и/или фармакодинамиката на Нормодиаб 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 от хипогликемия, както и нейните симптоми, лечение и фактори, предразполагащи нейното развитие.

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

#### *Недостатъчен контрол на кръвната захар*

Контролът на кръвната захар при пациенти, приемащи антидиабетични лекарства, може да се влоши при следните обстоятелства: температура, травма, инфекции или хирургична интервенция. В някои случаи се налага прекъсване на лечението с Нормодиаб 80 mg и използването на инсулин.

Хипогликемичният ефект на всеки орален антидиабетичен лекарствен продукт, включително на Нормодиаб 80 mg, при някои 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 след 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 адекватния избор на дозата и диетичния режим.

#### *Лабораторни показатели*

Измерването на нивата на гликирания хемоглобин (или кръвната захар на гладно) се препоръчва за оценка на контрола на кръвната захар. Проследяване на нивата на кръвната захар от пациента може също да бъде полезно.

#### *Глюкозо-6 фосфатна (G6PD) недостатъчност*

Лечението на пациенти с глюкозо-6-фосфатна (G6PD) недостатъчност със сулфанилурейни лекарствени продукти може да доведе до хемолитична анемия. Тъй като Нормодиаб принадлежи към групата на сулфанилурейните лекарствени продукти, трябва да се внимава при пациенти с G6PD дефицит, като се обмисли алтернативно приложение на несъдържащи сулфанилуреа лекарствени продукти.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Следните лекарствени продукти повишават риска от хипогликемия

##### *Комбинации, които са противопоказани*

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

##### *Комбинации, които не се препоръчват*

- **Фенилбутазон** (системно приложение): повишава хипогликемичния ефект на сулфанилурейните лекарствени продукти (измества ги от местата на свързване към плазмените протеини и/или намалява тяхното елиминиране). За предпочитане е да се използват други противовъзпалителни средства, а също и да се предупреди пациента и да се подчертае важността на самостоятелното контролиране. Когато е необходимо, по време и след лечението с противовъзпалителното средство, дозата 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 приемането на алкохол и на лекарствени продукти, съдържащи алкохол (дисулфирам-подобна реакция; могат да се появят зачервяване, усещане за топлина, виене на свят, гадене и понякога тахикардия при пациенти, лекувани със сулфанилурейни лекарствени продукти). Тази реакция може да бъде предотвратена, като се избягва употребата на алкохол.

#### *Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба*

Засилване на ефекта на понижаване на кръвната захар и от там, в някои случаи хипогликемия може да се появи при прием на някои от следните лекарства: други антидиабетични лекарствени продукти (инсулин, акарбоза, бигваниди), бета-блокери, флуконазол, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (каптоприл, еналаприл), H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти, MAO инхибитори, сулфонамиди, нестероидни противовъзпалителни средства.

#### Следните лекарствени продукти могат да предизвикат повишаване на стойностите на кръвната захар

##### *Комбинации, които не се препоръчват*

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

Ако използването на даназол не може да се избегне, да се предупреди пациента и да се подчертае, че е важно контролирането на стойностите на глюкозата в кръвта и урината. Ако е необходимо, да се коригира дозата на антидиабетичното лекарство по време и след лечението с даназол.

##### *Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба*

- **Хлорпромазин** (невролептик): високи дози (хлорпромазин > 100 mg дневно) повишават нивото на кръвната захар (намалено освобождаване на инсулин).  
Да се предупреди пациента и да се подчертае, че е важно контролирането на стойностите на кръвната захар. При необходимост, да се коригира дозата на антидиабетичния лекарствен продукт по време и след лечението с невролептичното средство.
- **Глюкокортикоиди** (системно и локално приложение: интра-артикуларно, кутанно и ректално) и **тетракозактрин**: повишава нивата на кръвната захар с възможна кетоза (понижена толерантност към въглехидрати, предизвикана от глюкокортикоидите).  
Да се предупреди пациента и да се подчертае, че особено в началото на лечението е важно контролирането на стойностите на кръвната захар. При необходимост, да се коригира дозата на антидиабетичния лекарствен продукт по време и след лечение с глюкокортикоиди.
- **Ритодрин, салбутамол, тербуталин**: *Интравенозно приложение*  
Повишени стойности на кръвната захар във връзка с ефектите на бета-2 агонисти. Да се подчертае, че е важно контролирането на стойностите на кръвната захар. Ако е необходимо, да се премине към инсулин.
- **Рифампицин**: намалява понижавания кръвната захар ефект на Нормодиаб чрез индукция на cytochrome P450 2C9 ензим. Да се наблюдават внимателно нивата на кръвната захар. Ако е необходимо, да се коригира дозата на антидиабетичния лекарствен продукт.

#### Комбинации, които трябва да се вземат под внимание

- **Антикоагулантна терапия (напр. варфарин):**  
сулфанилурейните лекарствени продукти могат да доведат до засилване на антикоагулантния ефект при едновременното прилагане. При необходимост, трябва да се коригира дозата на антикоагуланта.

## 4.6 Бременност и кърмене

### *Бременност*

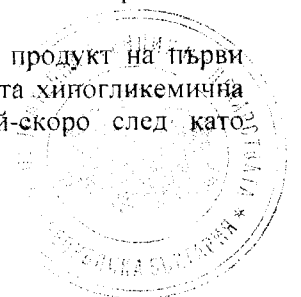
Няма опит за употребата на гликлазид по време на бременност при хората, въпреки че има малко данни за други сулфанилурейни лекарствени продукти.

При проучвания при животни гликлазид не е показал тератогенен ефект.

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

Оралните хипогликемични средства 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 замени с инсулин преди забременяване или възможно най-скоро след като бременността е установена.

### *Кърмене*



Няма данни за екскрецията на гликлазид или на неговите метаболити в майчиното мляко. Открити са други сулфанилурейни лекарствени продукти в млякото. 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 Нормодиаб 80 mg и другите сулфанилурейни лекарствени продукти, трябва да бъдат отбелязани следните нежелани лекарствени реакции.

Честотата се определя като се използват следните условни означения:

- Много чести (засягат 1 или повече на всеки 10 пациенти)
- Чести (засягат 1 или повече на всеки 100, но по-малко от 1 на всеки 10 пациенти)
- Необичайни (засягат 1 или повече на всеки 1 000, но по-малко от 1 на всеки 100 пациенти)
- Редки (засягат 1 или повече на всеки 10 000, но по-малко от 1 на всеки 1 000 пациенти)
- Много редки (засягат по-малко от 1 на всеки 10 000 пациенти)
- Неизвестни (честотата не може да бъде определена от наличните данни)

##### Чести: Хипогликемия

Както другите сулфанилурейни лекарствени продукти, така и лечението с Нормодиаб 80 mg таблетки 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, омагьаност, 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 и загуба на съзнанието, които могат да доведат до кома и летален край.

Допълнително могат да се наблюдават симптоми на адренергична контра-регулация: изпотяване, 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 средства показва, че хипогликемията може да се появи отново дори, когато взетите мерки в началото се оказват ефективни.

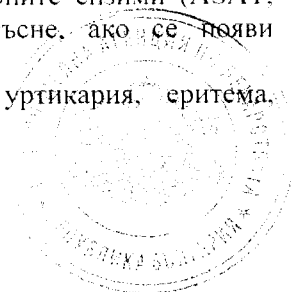
Ако хипогликемичният епизод е тежък и продължителен, дори ако бъде временно контролиран чрез приемането на захар, е необходима спешна медицинска помощ или дори хоспитализация.

##### Други нежелани лекарствени реакции

**Нечести: Гастроинтестинални нарушения:** коремна болка, гадене, повръщане, диспнея, диария и констипация. Те могат да се избегнат или минимизират при приемането на Нормодиаб със закуската

##### **Неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни):**

- **Нарушения в кръвната и лимфната система:** Хематологични отклонения, които могат да включват анемия, левкопения, тромбоцитопения и гранулоцитопения. Те обикновено изчезват след прекъсване на Нормодиаб.
- **Зрителни нарушения:** Преходни зрителни нарушения могат да се появят особено в началото на лечението в резултат на промяната на нивата на кръвната захар
- **Стомашно-чревни нарушения:** подуване на корема
- **Чернодробни и жлъчни нарушения:** Повишени стойности на чернодробните ензими (ASAT, ALAT, алкална фосфатаза), хепатит. Лечението трябва да се прекъсне, ако се появи холестатична жълтеница.
- **Реакции от страна на кожата и лигавиците:** обрив, сърбеж, уртикария, еритема, макулопапуларни обриви, булозни реакции



#### Ефекти, свързани с терапевтичния клас

Случаи на еритроцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия, панцитопения, алергичен васкулит, не-остра порфирия, реакции на фоточувствителност и непоносимост към алкохол са били описани за други сулфанилурейни лекарствени продукти.

При другите сулфанилурейни лекарствени продукти също са били наблюдавани повишение нивата на чернодробните ензими и дори увреждане на чернодробната функция (напр. холестаза и жълтеница) и хепатит, които регресират след спирането на сулфанилурейния лекарствен продукт, или в изолирани случаи довеждат до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност.

#### **4.9 Предозиране**

Предозирането на сулфанилурейните лекарствени продукти може да предизвика хипогликемия.

Умерени симптоми на хипогликемия, без всякакви загуби 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 продължи докато лекарят се увери, че болният е извън опасност.

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

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

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Сулфонамиди, производни на урея, АТС код: A10BB09

Нормодиаб 80 mg таблетки е хипогликемизиращ сулфанилурейен орален антидиабетичен лекарствен продукт, различаващ се от сродните съединения по наличието на N-съдържащ хетероцикличесен пръстен с ендациклическа връзка.

Нормодиаб 80 mg таблетки понижава стойностите на кръвната захар чрез стимулиране на инсулиновата секреция от бета-клетките на Лангерхансовите острови. Повишаването на постпрандиалния инсулин и C-пептидната секреция продължава две години след лечението.

Допълнително към тези метаболитни ефекти, гликлазид притежава и хемоваскуларни свойства.

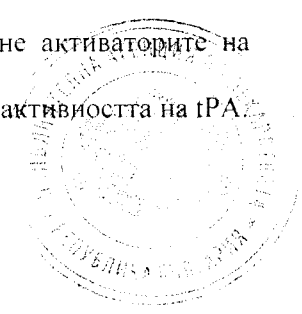
#### *Ефекти върху инсулиновата секреция*

При диабетици с диабет тип 2 гликлазид възста новява 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:

- частично инхибира агрегацията и адхезията на тромбоцитите чрез намаляване активаторите на тромбоцитите (бета тромбоблобулин, тромбоксан B<sub>2</sub>).
- влияе върху васкуларната ендотелна фибринолитична активност като повишава активността на tPA.



## 5.2 Фармакокинетични свойства

Гликлазид се абсорбира продължително от стомашно-чревния тракт, но скоростта на абсорбцията варира значително, а индивидите се класифицират като бавни или бързи абсорбенти.

Проучването за биеквивалентност извършено с 80-mg доза върху 20 здрави доброволци от мъжки пол на възраст  $33 \pm 7$  години, показва  $C_{max}$  от  $2.652 \pm 0.651$  mg/l (тест) и  $2.647 \pm 0.542$  mg/l (референтен), а  $t_{max}$  е 9 ч. (3-9) и съответно 7.5 ч. (3-12). Установените концентрации се достигат след приложение от 2 дни.

Средният плазмен полуживот е 10 ч, а обемът на разпределение е около 25 l.

Около 95% от гликлазид се свързва с плазмените протеини, предимно с албумин.

Проучвания върху плъхове с  $^{14}C$ -белязан маркер са показали, че гликлазид, даван перорално или интравенозно, проявява склонност да се концентрира в черния дроб и бъбреците, известно количество е намерено в панкреаса и надбъбречните жлези, а много малко в централната нервна система. Изследвания не са докладвали за наличието му в човешка кърма.

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

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните изпитвания за токсичност при многократно приложение и генотоксичност. Не са правени продължителни проучвания за канцерогенност. В проучвания при животни не са показани тератогенни изменения, но е наблюдавано намаляване на ембрионалното телесно тегло при животни, получаващи дози до 25-пъти по-високи от максимално препоръчаната доза при хора.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Целулоза, микрокристална (type 101)  
Прежелатинизирано царевично нишесте  
Царевично нишесте  
Стеаринова киселина  
Магнезиев стеарат

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

### 6.3 Срок на годност

2 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

### 6.5 Данни за опаковката

Непрозрачни PVC/алуминиеви блистери.

*Опаковки:*

Блистери: 10, 30, 60 и 100 таблетки.

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**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegur 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Исландия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Февруари 2010 г.

