

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Glyclada 30 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține gliclazidă 30 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 73,50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Comprimate ovale, biconvexe, albe până la aproape albe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Diabet insulino-independent (tip 2) la adulți, atunci când măsurile dietetice, exercițiul fizic și scăderea în greutate nu sunt suficiente pentru controlul glicemiei.
- Prevenția complicațiilor determinate de diabet:
Reducerea riscului de complicații macro- și micro-vasculare, în special a nefropatiei nou-apărute sau agravate, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 tratați pe baza unei strategii de control intensiv al glicemiei

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza zilnică de Glyclada poate varia de la 30 la 120 mg, administrată într-o singură doză, pe cale orală, la micul dejun.

În cazul omiterii unei doze, în ziua următoare nu trebuie crescută doza.

La fel ca la orice medicament antidiabetic, doza de Glyclada trebuie ajustată în funcție de răspunsul metabolic individual al pacientului (glicemie, HbA1c).

Doza inițială

Doza inițială recomandată este de 30 mg pe zi, adică 1 comprimat cu eliberare prelungită de Glyclada.

Dacă glicemia este controlată, această doză se va menține și ca tratament de întreținere.

Dacă glicemia nu este controlată adecvat, doza poate fi crescută succesiv la 60, 90 sau 120 mg pe zi.

Intervalul dintre creșterile succesive ale dozelor trebuie să fie de cel puțin 1 lună, excepție fac pacienții

la care glicemia nu este redusă după două săptămâni de tratament. În astfel de cazuri, doza poate fi crescută la sfârșitul săptămânii a doua de tratament.

Doza maximă recomandată pe zi este de 120 mg.

Trecerea de la gliclazidă comprimate cu eliberare imediată la Glyclada 30 mg, comprimate cu eliberare prelungită

1 comprimat de gliclazidă cu eliberare imediată de 80 mg este echivalent cu 1 comprimat cu eliberare prelungită de 30 mg (adică 1 comprimat cu eliberare prelungită de Glyclada 30 mg). De aceea, trecerea de la o formă la alta se poate face, cu condiția unei monitorizări atente a glicemiei.

Trecerea de la alt antidiabetic oral la Glyclada 30 mg, comprimate cu eliberare prelungită

Glyclada comprimate poate înlocui alte medicamente antidiabetice orale.

La trecerea la Glyclada comprimate, trebuie luate în considerare dozajul și timpul de înjumătățire plasmatică ale antidiabeticului anterior.

În general, nu este nevoie de o perioadă de tranziție. Se va utiliza o doză inițială de 30 mg (1 comprimat cu eliberare prelungită de Glyclada 30 mg), ce va fi ajustată conform răspunsului glicemic al pacientului, după modelul descris anterior.

La trecerea de la un derivat de sulfoniluree cu un timp de înjumătățire plasmatică lung, poate fi necesară o perioadă fără tratament de câteva zile, pentru evitarea efectului aditiv al celor două medicamente, care poate provoca hipoglicemia. Ulterior se va folosi procedura de inițiere a tratamentului cu Glyclada descrisă anterior, pornind cu o doză inițială de 30 mg/zi (1 comprimat cu eliberare prelungită de Glyclada 30 mg), urmată de o creștere succesivă a dozelor, în funcție de răspunsul metabolic al pacientului.

Tratament asociat cu alte antidiabetice

Glyclada comprimate poate fi administrat în asociere cu biguanide, inhibitori de alfa glucozidază sau insulină.

La pacienții la care glicemia nu este controlată eficient cu Glyclada comprimate, poate fi inițiat tratament concomitent cu insulină, sub supraveghere medicală atentă.

Vârstnici

La vârstnicii de peste 65 ani, Glyclada comprimate va fi administrat în aceleași doze ca la pacienții cu vârsta sub 65 ani.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată se poate utiliza aceeași schemă de administrare ca la pacienții cu funcție renală normală, sub monitorizare atentă. Aceste date au fost confirmate de studiile clinice.

Pacienții cu risc hipoglicemic

Riscul maxim de hipoglicemie există la pacienți:

- pacienți subnutriți sau malnutriți;
- pacienți cu afecțiuni endocrine severe sau insuficient compensate (hipopituitarism, hipotiroidism, insuficiență adrenocorticotropă);
- pacienți în perioada de după întreruperea terapiei prelungite și/sau cu doze mari de corticosteroizi;
- pacienți cu boli vasculare severe (boală severă coronariană, insuficiență carotidiană severă, boală vasculară difuză).

În aceste cazuri se recomandă utilizarea unei doze inițiale minime de 30 mg.

Prevenția complicațiilor determinate de diabet

În cadrul strategiei terapeutice de control intensiv al glicemiei, doza de Glyclada trebuie crescută treptat până la 120 mg pe zi, pe baza valorii HbA1c, în același timp cu accentuarea regimului dietetic și a exercițiului fizic și cu monitorizarea riscului de hipoglicemie. Pot fi adăugate și alte medicamente hipoglicemiante, cum sunt metformin, acarboză, tiazolidindione sau insulină.

Copii și adolescenți

Glyclada nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți, datorită lipsei datelor privind administrarea la această grupă de vârstă.

Mod de administrare

Administrare orală.

Glyclada se administrează o dată pe zi, dimineața la micul dejun.

Comprimetele trebuie înghițite întregi, fără a fi mestecate sau zdrobite.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, derivați de sulfoniluree și sulfonamide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,
- Diabet zaharat insulino-dependent (de tip 1),
- Cetoacidoză diabetică, precomă și comă diabetică,
- Insuficiență renală sau hepatică severe: în acest caz se recomandă folosirea insulinei,
- În timpul tratamentului cu miconazol (vezi pct. 4.5),
- Alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipoglicemia

Tratamentul cu Glyclada va fi prescris numai dacă pacientul poate avea un orar regulat al alimentației (inclusiv micul dejun). Este important să existe o ingestie regulată de hidrocarbonați, datorită riscului crescut de

apariție al hipoglicemiei, în cazul în care masa este întârziată, nu se consumă o cantitate adecvată de alimente, sau dacă hrana nu conține suficienți hidrocarbonați. Hipoglicemia poate apare mai ales în dietele hipocalorice, după exerciții fizice prelungite sau excesive, după consum de alcool etilic sau în cazul utilizării unei asociații de medicamente antidiabetice.

Hipoglicemia poate apărea după administrarea derivaților de sulfoniluree (vezi pct. 4.8). Unele cazuri pot fi severe și prelungite. Aceste cazuri pot necesita spitalizare și administrare de glucoză pentru câteva zile.

Pentru reducerea riscului de apariție al episoadelor hipoglicemice, este necesară selecționarea atentă a pacienților, a dozei utilizate și indicații de tratament clare pentru pacienți.

Factori care cresc riscul de hipoglicemie:

- pacientul refuză tratamentul sau (în special la vârstnici) nu poate coopera;
- malnutriție, mese neregulate, omiterea meselor, perioade de post sau modificări ale dietei;
- dezechilibru între exercițiul fizic și aportul de hidrocarbonați;
- insuficiență renală;
- insuficiență hepatică severă;
- supradozaj cu Glyclada comprimate;
- anumite afecțiuni endocrine: afecțiuni tiroidiene, hipopituitarism și insuficiență suprarenală;
- administrarea concomitentă a anumitor medicamente (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală și hepatică

La acești pacienți poate apărea un episod hipoglicemic prelungit, fiind necesară inițierea unui tratament adecvat.

Informarea pacientului

Pacienții și membrii de familie ai acestora trebuie informați despre riscul de apariție a hipoglicemiei, situațiile care predispun la dezvoltarea acesteia, simptome (vezi pct. 4.8) și tratament.

Pacientul va fi informat asupra importanței respectării indicațiilor dietetice, efectuării regulate a exercițiilor fizice și a monitorizării regulate a valorilor glicemiei.

Controlul ineficient al glicemiei

Echilibrul glicemic al unui pacient aflat în tratament antidiabetic poate fi afectat de oricare dintre următoarele: preparate cu sunătoare (*Hypericum perforatum*) (vezi pct. 4.5), febră, traumatisme, infecții sau intervenții chirurgicale. În unele cazuri, este necesară administrarea insulinei.

La mulți pacienți, eficacitatea oricărui antidiabetic oral, inclusiv gliclazidă, se poate atenua în timp; acest lucru se poate datora progresiei severității diabetului sau prin reducerea răspunsului la tratament. Acest fenomen este cunoscut ca eșec terapeutic secundar, distinct față de eșecul terapeutic primar, când o substanță activă este ineficientă ca medicament de primă alegere. Înainte de a defini existența unui eșec terapeutic secundar la un pacient, trebuie luată în considerare ajustarea adecvată a dozelor și complianța dietetică.

Disglicemie

La pacienții cu diabet zaharat care au primit tratament concomitent cu fluorochinolone, în special la pacienții vârstnici, au fost raportate tulburări ale glicemiei, inclusiv hipoglicemie și hiperglicemie. De aceea, se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei la toți pacienții în tratament concomitent cu gliclazidă și fluorochinolone.

Investigații de laborator

În evaluarea controlului glicemiei se recomandă determinări periodice ale glicemiei, glicozuriei și hemoglobinei glicozilate. Automonitorizarea glicemiei este, de asemenea, utilă.

Tratamentul pacienților cu deficiență de G6PD cu derivați de sulfoniluree poate duce la anemie hemolitică. Deoarece gliclazida aparține medicamentelor clasei sulfonilureei, la pacienții cu deficiență de G6PD se recomandă precauție și utilizarea alternativă a unor medicamente non-sulfonilureice.

Informații speciale privind unele componente

Glyclada conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament..

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

a) Următoarele medicamente pot crește riscul hipoglicemiei

Asocieri contraindicate

- **Miconazol** (în administrare sistemică, gel bucofaringian): accentuează efectul de scădere a glicemiei, cu apariția posibilă a simptomelor hipoglicemice sau chiar comă.

Asocieri nerecomandate

- **Fenilbutazonă** (în administrare sistemică): accentuează efectul de scădere a glicemiei al derivaților de sulfoniluree (prin deplasarea de pe proteinele plasmatică și/sau reducerea eliminării). Este preferabilă utilizarea unui alt antiinflamator, sau pacientul va fi informat și prevenit asupra importanței automonitorizării. Dacă este necesar, doza va fi ajustată în timpul și după tratamentul cu antiinflamator.
- **Alcool etilic**: intensifică reacția hipoglicemică (prin inhibarea reacțiilor compensatorii), ceea ce poate duce la debutul unei comei hipoglicemice. Se recomandă evitarea alcoolului etilic sau a medicamentelor care conțin alcool etilic.

Asocieri care necesită prudență

Potențarea efectului de scădere a glicemiei și, în unele cazuri, a apariției hipoglicemiei, poate apărea la administrarea concomitentă a următoarelor medicamente: alte antidiabetice (insuline, acarboză, metformină, tiazolidinedione, inhibitor de dipeptidil-4-peptidază, agonist al receptorului GLP-1), beta-blocante, fluconazol, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (captopril, enalapril), antagoniști ai receptorilor H₂, IMAO, sulfonamide claritromicină și antiinflamatoare nesteroidiene.

b) Următoarele medicamente pot determina creșterea valorilor glicemiei

Asocieri nerecomandate

- **Danazol:** efect diabetogen al acestuia. Dacă nu se poate evita administrarea acestui medicament, pacientul va fi informat și se va sublinia importanța monitorizării glicozuriei și a glicemiei. Dacă este necesar, doza se va ajusta în timpul și după tratamentul cu danazol.

Asocieri care necesită prudență

- **Clorpromazină** (neuroleptic): dozele mari (>100 mg pe zi de clorpromazină) cresc glicemia (reduc eliberarea insulinei).

Pacientul va fi informat și se va sublinia importanța monitorizării glicemiei. Dacă este necesar, doza se va ajusta în timpul și după tratamentul cu neuroleptic.

- **Glucocorticoizi** (în administrare sistemică și locală: intra-articulară, percutanată și intrarectală) și tetracosactid: creșterea valorilor glicemiei cu apariția posibilă a cetozei (prin reducerea toleranței la hidrocarbonați, datorită glucocorticoizilor).
Pacientul va fi informat și se va sublinia importanța monitorizării glicemiei, în special la inițierea tratamentului. Dacă este necesar, doza se va ajusta în timpul și după tratamentul cu glucocorticoizi.
- **Ritodrină, salbutamol, terbutalină:** în administrare intravenoasă. Creșterea glicemiei datorită efectelor beta-2 agoniste.
Pacientul va fi informat și se va sublinia importanța monitorizării glicemiei. Dacă este necesar, se va trece pe insulină.
- **Preparate cu sunătoare** (*Hypericum perforatum*)
Concentrația plasmatică de gliclazidă este scăzută de sunătoare, de aceea este necesară monitorizarea glicemiei.

Următoarele medicamente pot provoca disglucemie:

Combinății care necesită precauții în timpul utilizării

- **Fluorochinolone:** în cazul utilizării concomitente de gliclazidă și fluorochinolone, pacientul trebuie să fie avertizat asupra riscului de disglucemie și trebuie subliniată importanța monitorizării glicemiei.

Asocieri de care trebuie ținut cont

- **Tratamentul anticoagulant** (cum ar fi warfarina):
În timpul tratamentului concomitent, derivații de sulfoniluree pot potența efectul anticoagulant. Poate fi necesară ajustarea dozelor de anticoagulant.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există experiență clinică sau datele clinice sunt limitate (mai puțin de 300 sarcini duse la termen) în utilizarea gliclazidei la femeile gravide, cu toate că există disponibile date referitoare la alți derivați de sulfoniluree.

În studiile la animale, gliclazida nu a demonstrat efect teratogen (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea gliclazidei în timpul sarcinii.

Înainte de concepție, se recomandă obținerea controlului diabetului zaharat, pentru reducerea riscului tulburărilor congenitale datorate unui diabet zaharat necontrolat.

În tratamentul diabetului din timpul sarcinii, antidiabeticele orale nu sunt indicate; medicamentul de elecție în acest caz este insulina. Înainte de sarcină sau imediat ce sarcina a fost depistată, se recomandă trecerea de la tratamentul cu antidiabetice orale, la insulină.

Alăptarea

Nu se știe dacă gliclazida sau metabolizii acesteia sunt excretați în laptele matern. Datorită riscului de hipoglicemie neonatală, medicamentul este astfel contraindicat la mamele care alăptează.

Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari.

Fertilitatea

Nu a fost observat niciun efect asupra fertilității sau performanței la reproducere la șobolanii masculi și femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Gliclada nu prezintă sau are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie informați asupra simptomelor hipoglicemiei care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, în special la inițierea tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Pe baza experienței clinice cu gliclazidă și alți derivați de sulfoniluree, au fost raportate următoarele reacții adverse:

Descrierea unor reacții adverse

Hipoglicemia

Reacția adversă cea mai frecventă la gliclazidă este hipoglicemia.

Similar altor derivați de sulfoniluree, tratamentul cu Glyclada comprimate poate produce hipoglicemie, dacă orarul meselor este neregulat și, mai ales, dacă se omit mesele. Simptomele posibile ale hipoglicemiei sunt: cefalee, senzație dureroasă de foame, greață, vărsături, oboseală, tulburări de somn, agitație, agresivitate, scăderea capacității de concentrare și de reacție, depresie, confuzie, tulburări vizuale și de vorbire, afazie, tremor, pareză, tulburări senzoriale, amețeli, senzație de slăbiciune, pierderea autocontrolului, delir, convulsii, respirație superficială, bradicardie, somnolență și pierderea conștienței, cu evoluție posibilă spre comă și deces.

Suplimentar, se pot observa semne ale răspunsului compensator adrenergic: transpirații, piele umedă, anxietate, tahicardie, hipertensiune arterială, palpitații, angină pectorală și aritmii cardiace.

De obicei, simptomele dispar după ingestia de hidrocarbonați (zahăr). Îndulcitorii artificiali nu au efect. Experiența cu alți derivați de sulfoniluree arată că hipoglicemia poate reapărea, chiar dacă măsurile luate inițial s-au dovedit eficiente.

Dacă un episod hipoglicemic este sever sau prelungit, chiar dacă este controlat temporar prin ingestie de zahăr, poate fi necesar tratament medicamentos imediat sau chiar spitalizare.

Alte reacții adverse

Tulburările gastrointestinale, incluzând dureri abdominale, greață, vărsături, dispepsie, diaree și constipație pot fi evitate sau efectele acestora pot fi reduse dacă gliclazida este administrată în timpul micului dejun.

Următoarele reacții adverse au fost raportate mai rar:

- Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: erupții cutanate, prurit, urticarie, angioedem, eritem, erupții maculopapulare, reacții buloase (cum sunt sindromul Steven-Johnson și necroliza epidermică toxică) și, în mod excepțional, erupție cutanată tranzitorie iatrogenă, cu eozinofilie și sindrom sistemic (DRESS)..
- Tulburări hematologice și limfatice: modificările hematologice, cum sunt anemie, leucopenie, trombocitopenie, granulocitopenie. În general, aceste reacții sunt rare și reversibile la întreruperea tratamentului cu gliclazidă.
- Tulburări hepatobiliare: creșterea concentrației plasmatice a enzimelor hepatice (AST, ALT, fosfataza alcalină), hepatită (rapoarte izolate). La apariția icterului colestatic, tratamentul trebuie întrerupt.

În general, aceste reacții adverse sunt reversibile la întreruperea tratamentului cu gliclazidă.

- Tulburări oculare: tulburări vizuale tranzitorii, mai ales la inițierea tratamentului. Acestea se datorează modificărilor valorilor glicemiei.

Efecte de clasă

Similar altor derivați de sulfoniluree s-au descris următoarele reacții adverse:

Cazuri de eritrocitopenie, agranulocitoză, anemie hemolitică, pancitopenie și vasculită alergică. În alte cazuri au fost observate și creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice și chiar insuficiență hepatică (cu coleastă și icter), precum și hepatită, care au regresat după întreruperea tratamentului cu sulfoniluree sau, în cazuri izolate, au progresat către insuficiență hepatică cu risc letal.

Studii clinice

Pe parcursul studiului ADVANCE au fost raportate evenimentele adverse grave. În total, 59,3% dintre cei 5.571 pacienți din grupul cu control intensiv (comparativ cu 58,1% dintre cei 5.569 pacienți din grupul cu tratament standard) au prezentat evenimente adverse grave, cu diferențe minore între grupuri în ceea ce privește frecvența de apariție a fiecărui eveniment. Nu a fost identificat niciun semnal nou în cadrul acestui grup mare de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 tratați pe baza unei strategii de control intensiv al glicemiei. Câțiva pacienți au prezentat hipoglicemie severă, dar frecvența totală de apariție a fost scăzută și, după cum era de așteptat, mai des întâlnită în grupul cu control intensiv decât în grupul cu tratament standard (2,7% comparativ cu 1,5%; rata de hazard 1,86; $p < 0,001$). Majoritatea episoadelor au apărut în timpul tratamentului concomitent cu insulină.

În cazul apariției reacțiilor adverse severe, tratamentul trebuie întrerupt.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

Supradozajul derivaților de sulfoniluree poate produce hipoglicemie.

Simptomele moderate de hipoglicemie, fără pierderea conștienței sau orice semne neurologice, trebuie corectate prin ingestia de hidrocarbonați, ajustarea dozei de medicament și/sau modificări dietetice.

Monitorizarea strictă trebuie continuată până ce medicul este sigur că pacientul nu mai este în pericol.

Sunt posibile și reacții hipoglicemice severe, cu comă, convulsii sau alte tulburări neurologice, care trebuie tratate ca urgență medicală, necesitând spitalizare imediată.

Tratament

Dacă se diagnostichează sau se suspectează coma hipoglicemică, pacientului i se vor administra rapid intravenos 50 ml de soluție concentrată de glucoză (20 - 30%). După aceea, se aplică o perfuzie continuă cu soluție mai diluată de glucoză (10%), pentru a menține valorile glicemiei peste 1 g/l. Pacienții vor fi monitorizați cu atenție și, în funcție de starea clinică, medicul va decide dacă monitorizarea mai este necesară.

Dializa nu este eficientă, datorită legării în proporție mare a gliclazidei de proteinele plasmatiche.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hipoglicemizante, sulfonamide, derivați de uree; codul ATC: A10BB09.

Mecanism, de acțiune

Gliclazida este un antidiabetic oral, derivat de sulfoniluree, care diferă de alți derivați printr-un inel heterociclic cu azot (N) și o legătură endociclică.

Gliclazidul Gliclazida reduce glicemia prin stimularea secreției de insulină de la nivelul celulelor β din insulele pancreatice Langerhans. Creșterea postprandială a insulinei și secreția de C-peptide persistă după 2 ani de tratament.

În plus față de aceste proprietăți metabolice, gliclazidei are și proprietăți hemovasculare.

Efecte farmacodinamice

Efecte asupra secreției de insulină

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, gliclazida reface primul vârf al secreției maxime de insulină, ca răspuns la prezența glucozei și crește faza a doua a secreției de insulină. Ca răspuns la stimularea indusă de administrarea de alimente sau glucoză, apare o creștere semnificativă a secreției de insulină.

Proprietăți hemovasculare

Gliclazida inhibă procesul de microtromboză prin două mecanisme, ce pot fi implicate în apariția complicațiilor diabetului zaharat:

inhibarea parțială a agregării și aderenței plachetare, cu scăderea markerilor activării plachetare (beta tromboglobulina, tromboxan B₂);

acțiune asupra activității fibrinolitice a endoteliului vascular, cu o creștere a activității tPA.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiul ADVANCE a fost un studiu multicentric, internațional, randomizat, cu design 2x2 factorial, al cărui obiectiv a fost să determine beneficiile reducerii tensiunii arteriale cu combinația fixă perindopril/indapamidă comparativ cu placebo, peste terapia standard curentă (evaluare dublu-orb), precum și beneficiile strategiei de control intensiv al glicemiei cu gliclazidă cu eliberare modificată (valoarea țintă a HbA_{1c} < 6,5%) comparativ cu controlul standard al glicemiei (design PROBE [*Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation*]), asupra evenimentelor macrovasculare și microvasculare la pacienți cu diabet zaharat de tip 2.

Criteriul primar a fost compus din evenimente majore macrovasculare (deces cardiovascular, infarct miocardic non-fatal, accident vascular cerebral non-fatal) și microvasculare (nefropatie nou-apărută sau agravată și tulburări oculare).

În total, 11.140 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (valori medii: vârsta=66 ani, IMC=28 kg/m², durata diabetului=8 ani, HbA_{1c}=7,5% și TAS/TAD=145/81 mmHg) au fost incluși în studiu. Dintre aceștia, 83% aveau hipertensiune arterială, 32% și 10% aveau antecedente de boală macrovasculară și, respectiv, microvasculară, iar 27% aveau microalbuminurie. Majoritatea pacienților fuseseră tratați anterior pentru diabet zaharat de tip 2, 90% cu tratamente orale (47% cu monoterapie, 46% cu terapie dublă și 7% cu terapie triplă), 1% cu insulină, în timp ce 9% aveau doar regim dietetic. La includere, erau prescrise în principal sulfoniluree (72%) și metformin (61%). Terapiile concomitente au inclus medicamente pentru scăderea TA (75%), medicamente hipolipemizante (35%, în special statine 28%), aspirină sau alte antiagregante plachetare (47%).

După o perioadă de includere de 6 săptămâni, în care au urmat tratament deschis cu combinația perindopril/indapamidă și tratament uzual pentru scăderea glicemiei, pacienții au fost randomizați să

primească tratament standard pentru scăderea glicemiei (n=5.569) sau terapie bazată pe controlul intensiv al glicemiei cu gliclazidă cu eliberare modificată (n=5.571). Strategia de control intensiv a glicemiei a fost bazată pe gliclazidă cu eliberare modificată, care a fost introdusă și dozată crescător peste (sau în loc de) tratamentul uzual de scădere a glicemiei, înainte de adăugarea altor medicamente hipoglicemizante (cum ar fi, metformin, acarboză, tiazolidindione sau insulină). Au fost implementate și alte măsuri, precum accentuarea recomandărilor referitoare la dietă și întâlniri periodice frecvente cu personalul care oferă asistență în diabetul zaharat.

După o perioadă medie de urmărire de 4,8 ani, strategia de control intensiv al glicemiei bazată pe tratamentul cu gliclazidă cu eliberare modificată (valoarea medie HbA1c 6,5%), comparativ cu tratamentul standard de control al glicemiei (valoarea medie a HbA1c 7,3%), a demonstrat o reducere semnificativă a riscului relativ (RRR) cu 10% în ceea ce privește obiectivul compus din complicații majore macrovasculare și microvasculare (rata de hazard (RH) 0,90; 95%IC [0,82;0,98], p=0,013; 18,1% dintre pacienții din grupul cu control intensiv comparativ cu 20% dintre pacienții din grupul cu control standard). Acest beneficiu a constat în RRR semnificativă cu 14% în privința evenimentelor microvasculare majore (RH 0,86, 95%IC [0,77;0,97], p=0,014; 9,4% comparativ cu 10,9%), o RRR cu 21% în privința nefropatiei nou-apărute sau agravate (RH 0,79, 95%IC [0,66-0,93], p=0,006; 4,1% comparativ cu 5,2%), o RRR cu 8% în ceea ce privește microalbuminuria nou-apărută (RH 0,92, 95%IC [0,85-0,99], p=0,030; 34,9% comparativ cu 37,9%) și o RRR cu 11% în ceea ce privește evenimentele renale (RH 0,89, 95%IC [0,83;0,96], p=0,001; 26,5% comparativ cu 29,4%).

La finalul studiului, 65% și 81,1% dintre pacienții din grupul cu control intensiv (comparativ cu 28,8% și 50,2% dintre cei din grupul cu control standard) au atins valorile țintă ale HbA1c \leq 6,5% și, respectiv, \leq 7%. Nouăzeci la sută (90%) dintre pacienții din grupul cu control intensiv au primit gliclazidă cu eliberare modificată (doza medie zilnică de 103 mg), 70% dintre aceștia primind doza maximă de 120 mg. Greutatea corporală medie a rămas constantă în grupul cu control intensiv.

Beneficiile strategiei de control intensiv al glicemiei bazată pe tratamentul cu gliclazidă cu eliberare modificată au fost independente de cele observate cu tratamentul de reducere a TA.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrațiile plasmatice cresc progresiv în primele 6 ore și ating un platou, care se menține de la 6 la 12 ore după administrare.

Variabilitatea intra-individuală este scăzută.

Gliclazida este complet absorbită. Ingestia de alimente nu afectează viteza sau gradul de absorbție.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 95%. Volumul de distribuție este de aproximativ 30 litri.

O doză zilnică unică de Glyclada 30 mg determină concentrații plasmatice eficiente pentru o perioadă de 24 ore.

Metabolizare

Gliclazida este metabolizată în principal la nivel hepatic și este excretată în urină: sub 1% din forma nemodificată se regăsește în urină. În plasmă nu sunt detectați metaboliți activi.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al gliclazidei variază între 12 și 20 ore.

Liniaritate/non-liniaritate

Relația dintre mărimea dozei administrate, până la 120 mg și ASC (aria de sub curba concentrației, în funcție de timp) este liniară.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La pacienții vârstnici nu se observă modificări semnificative ale parametrilor farmacocinetici.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice, obținute în studii convenționale de toxicitate la doze repetate și de genotoxicitate, nu au evidențiat riscuri deosebite pentru om. Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate pe termen lung. În studiile la animale nu s-au observat modificări teratogene, dar, la animalele la care s-au administrat doze de 25 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, s-a evidențiat o scădere a greutateii corporale fetale. În studiile la animale, nu au fost observate efecte asupra fertilității și capacității de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Hipromeloză 4000
Hipromeloză 100
Carbonat de calciu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 15 comprimate cu eliberare prelungită
Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită
Cutie cu 4 blistere din PVC/Al a câte 15 comprimate cu eliberare prelungită
Cutie cu 6 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită
Cutie cu 6 blistere din PVC/Al a câte 15 comprimate cu eliberare prelungită
Cutie cu 9 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită
Cutie cu 8 blistere din PVC/Al a câte 15 comprimate cu eliberare prelungită
Cutie cu 12 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită
Cutie cu 2 blistere din OPA-Al-PVC/Al a câte 15 comprimate cu eliberare prelungită
Cutie cu 3 blistere din OPA-Al-PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită
Cutie cu 4 blistere din OPA-Al-PVC/Al a câte 15 comprimate cu eliberare prelungită
Cutie cu 6 blistere din OPA-Al-PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită
Cutie cu 6 blistere din OPA-Al-PVC/Al a câte 15 comprimate cu eliberare prelungită
Cutie cu 9 blistere din OPA-Al-PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită
Cutie cu 8 blistere din OPA-Al-PVC/Al a câte 15 comprimate cu eliberare prelungită
Cutie cu 12 blistere din OPA-Al-PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d. NOVO MESTO
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto,
Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10606/2018/01-16

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie, 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .