

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Diaprel MR 30 mg tablety s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje gliclazidum 30,0 mg.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním.

Bílá, oválná tableta, vyražená z obou stran, na jedné straně vyraženo 'DIA 30', na druhé straně  .

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Diabetes mellitus 2. typu u dospělých, pokud dietní opatření, tělesný pohyb a úbytek hmotnosti samy o sobě nedostačují ke kompenzaci glykemie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Denní dávka se může pohybovat od 1 do 4 tablet denně, tj. od 30 do 120 mg užívaných perorálně, najednou, během snídaň.

Doporučuje se polykat tabletu(y) celou(é).

V případě vynechání dávky nesmí být dávka užitá další den zvyšována.

Stejně jako i u ostatních hypoglykemik má být dávka individuálně upravena podle metabolické odpovědi pacienta (glykemie, HbA1c).

- Úvodní dávka

Doporučená úvodní dávka je 30 mg denně.

Pokud je glykemie efektivně kontrolována, tato dávka může být použita pro udržovací léčbu.

Pokud není glykemie adekvátně kontrolována, dávka může být postupně zvyšována na 60, 90 nebo 120 mg denně. Interval mezi každým zvýšením dávky má být nejméně 1 měsíc s výjimkou pacientů, u nichž nedošlo po dvou týdnech léčby ke snížení glykemie. V takových případech může být dávka zvýšena na konci druhého týdne léčby.

Maximální doporučená denní dávka je 120 mg.

- Přechod z gliklazidu 80 mg na Diaprel MR 30 mg, tablety s řízeným uvolňováním:

1 tableta gliklazidu 80 mg odpovídá 1 tabletě přípravku Diaprel MR 30 mg. Převod má být proveden za pečlivého sledování krve.

- Přechod z jiného perorálního antidiabetika na Diaprel MR 30 mg:

Diaprel MR může být použit k nahrazení jiného perorálního antidiabetika.

Při přechodu na Diaprel MR je třeba přihlídnout k dávkování a poločasů původního antidiabetika.

Přechodné období obecně není nutné. Má být použita úvodní dávka 30 mg, která se upraví podle kontroly glykemie daného pacienta, jak bylo popsáno výše.

Při přechodu z hypoglykemika sulfonylurey s prodlouženým poločasem může být nutné několikadenní období bez léčby, aby se zabránilo aditivnímu účinku dvou přípravků, který by mohl způsobit hypoglykemii. Při přechodu na léčbu přípravkem Diaprel MR 30 mg má být použit postup popsáný při zahájení léčby, tj. úvodní dávka 30 mg/den následovaná postupným zvyšováním dávky v závislosti na metabolické odpovědi.

- Kombinovaná léčba s jinými antidiabetiky:

Diaprel MR může být podáván v kombinaci s biguanidy, inhibitory alfa-glukosidázy či inzulínem. U pacientů nedostatečně kompenzovaných samotným přípravkem Diaprel MR může být za pečlivého lékařského dohledu zahájena souběžná léčba inzulínem.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Diaprel MR má být předepisován ve stejné dávce, jako je doporučováno u pacientů mladších 65 let.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou renální insuficiencí může být použito stejné dávkování jako u pacientů s normální funkcí ledvin za pečlivého sledování pacienta. Tyto údaje byly potvrzeny v klinických studiích.

Pacienti s rizikem hypoglykemie:

- Nedostatečná výživa či podvýživa,
- Závažné nebo špatně kompenzované endokrinní poruchy (hypopituitarismus, hypothyroidismus, adrenokortikotropní insuficience),
- Vysazení dlouhodobé a/nebo vysokodávkové léčby kortikosteroidy,
- Závažné vaskulární onemocnění (závažné onemocnění koronárních artérií, závažné poškození karotid, difúzní vaskulární onemocnění).

Doporučuje se použití minimální denní úvodní dávky 30 mg.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Diaprel MR u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje u dětí.

4.3 Kontraindikace

Tento léčivý přípravek je kontraindikován v těchto případech:

- Hypersenzitivita na gliklazid nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, jiné deriváty sulfonylurey, sulfonamidy,
- Diabetes 1. typu,
- Diabetické pre-koma a koma, diabetická ketoacidóza,
- Závažná porucha funkce ledvin nebo jater: v těchto případech se doporučuje použití inzulínu,
- Léčba mikonazolem (viz bod 4.5),
- Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypoglykemie:

Tato léčba má být předepisována pouze v případě, že je u pacienta pravděpodobný pravidelný příjem potravy (včetně snídaně). Důležitý je pravidelný přísun sacharidů kvůli zvýšenému riziku hypoglykemie, je-li jídlo konzumováno pozdě, je-li konzumováno nedostatečné množství jídla, nebo

pokud jídlo obsahuje nízké množství sacharidů. Výskyt hypoglykemie je pravděpodobnější při nízkokalorické dietě, po delším nebo namáhavém cvičení, konzumaci alkoholu nebo při použití kombinace hypoglykemik.

Hypoglykemie se může vyskytnout po podání derivátů sulfonylurey (viz bod 4.8). Některé případy mohou být závažné a dlouhodobé. Může být nutná hospitalizace a podávání glukózy několik dní.

Ke snížení rizika hypoglykemických epizod je nutný pečlivý výběr pacientů, použité dávky a srozumitelné poučení pacienta.

Faktory, které zvyšují riziko hypoglykemie:

- pacient odmítá nebo (zvláště u starších pacientů) je neschopen spolupracovat,
- podvýživa, nepravidelné stravování, vynechávání jídel, období hladovění nebo změn výživy,
- nevyváženost mezi tělesnou zátěží a přísunem sacharidů,
- porucha funkce ledvin,
- porucha funkce jater,
- předávkování přípravkem Diaprel MR,
- některé endokrinní poruchy: thyroidální poruchy, hypopituitarismus a nedostatečnost kůry nadledvin,
- současné podávání některých jiných léčivých přípravků (viz bod 4.5).

Porucha funkce ledvin a jater: farmakokinetika a/nebo farmakodynamika gliklazidu může být změněna u pacientů s poruchou funkce jater nebo závažným renálním selháním. Hypoglykemické epizody u těchto pacientů mohou být prolongované, proto by měla být zahájena vhodná léčba.

Informování pacientů:

Pacientovi a příslušníkům jeho rodiny je třeba vysvětlit riziko hypoglykemie, jejích symptomů, (viz bod 4.8), léčby a podmínek, které mohou vést k jejímu rozvoji.

Pacient má být informován o důležitosti dodržování pokynů týkajících se diety, pravidelného cvičení a pravidelného sledování hladiny glykemie.

Nedostatečná kontrola glykemie: kontrola glykemie u pacientů užívajících antidiabetickou léčbu může být ovlivněna následujícími stavy: preparáty s třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*) (viz bod 4.5), horečka, úraz, infekce nebo chirurgický zákrok. V některých případech může být nutné podání inzulínu.

Hypoglykemická účinnost jakéhokoli perorálního antidiabetika včetně gliklazidu se v průběhu času u mnohých pacientů snižuje: může to být z důvodu progresu závažnosti diabetu nebo snížené odpovědi na léčbu. Tomuto jevu se říká sekundární selhání, které se liší od primárního selhání, kdy je podávaná látka neúčinná jako léčba první volby. Před stanovením diagnózy sekundárního selhání u pacienta má být zvážena vhodná úprava dávky a dodržování dietních pokynů.

Dysglykemie:

U diabetických pacientů, zvláště u starších pacientů, kteří byli současně léčeni fluorochinolony, byla hlášena porucha glykemie, včetně hypoglykemie a hyperglykemie. Doporučuje se pečlivě sledovat hladinu glukózy v krvi u všech pacientů, kteří současně užívají Diaprel MR a fluorochinolony.

Laboratorní testy: měření hladin glykovaného hemoglobinu (nebo venózní glykemie nalačno) se doporučuje při hodnocení kontroly glykemie. Může být užitečné i sledování glykemie samotným pacientem.

Léčba deriváty sulfonylurey u pacientů s deficitem glukosa-6-fosfátdehydrogenázy může vést k hemolytické anémii. Vzhledem k tomu, že gliklazid patří do skupiny derivátů sulfonylurey, má být užíván s opatrností u pacientů s deficitem glukosa-6-fosfátdehydrogenázy a má být zvážena alternativní léčba non-sulfonylureou.

Pacienti s porfyrií:

U pacientů s porfyrií byly popsány případy akutní porfyrie při užívání některých jiných derivátů sulfonylurey.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U následujících přípravků je pravděpodobnost zvýšení rizika hypoglykemie

Kontraindikované kombinace

- **Mikonazol** (systémové podání, orální gel): zvýšení hypoglykemického účinku s možným nástupem symptomů hypoglykemie až komatu.

Nedoporučované kombinace

- **Fenylbutazon** (systémové podání): zvýšení hypoglykemického účinku přípravků na bázi sulfonylurey (vyvazuje je z vazby na plazmatické proteiny a/nebo snižuje jejich eliminaci). Upřednostňuje se použití jiných antiflogistik nebo je třeba upozornit pacienta a zdůraznit nutnost vlastního sledování. Je-li to nutné, dávka má být upravena během a po léčbě tímto antiflogistikem.
- **Alkohol**: zvyšuje hypoglykemickou reakci (inhibicí kompenzačních reakcí), která může vést k nástupu hypoglykemického komatu.
Je třeba vyhnout se alkoholu nebo lékům obsahujícím alkohol.

Kombinace vyžadující opatrnost při použití

Při užití některého z následujících léčivých přípravků může dojít k zesílení účinku na snížení glykemie a tudíž v některých případech k rozvoji hypoglykemie:

jiná antidiabetika (inzulíny, akarboza, metformin, thiazolidinediony, inhibitory 4-dipeptidyl peptidázy, agonisté GLP-1 receptoru), betablokátory, flukonazol, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (kaptopril, enalapril), antagonisté H₂ receptorů, IMAO, sulfonamidy, klarithromycin a nesteroidní antiflogistika.

Následující přípravky mohou vyvolat zvýšení hladin glykemie

Nedoporučované kombinace

- **Danazol**: diabetogenní účinek danazolu.
Pokud se není možné vyhnout užívání této účinné látky, upozorněte pacienta a zdůrazněte důležitost sledování glykemie a glykosurie. Může být nutné upravit dávku antidiabetika během léčby danazolem a následně po jeho vysazení.

Kombinace vyžadující opatrnost při použití

- **Chlorpromazin** (neuroleptikum): vysoké dávky (>100 mg chlorpromazinu denně) zvyšují hladiny glykemie (snížené uvolňování inzulínu).
Upozorněte pacienta a zdůrazněte důležitost sledování glykemie. Může být nutné upravit dávku antidiabetika během léčby tímto neuroleptikem a následně po jeho vysazení.
- **Glukokortikoidy** (systémové a lokální podání: intraartikulární, kožní a rektální přípravky) a tetrakosaktrin: zvýšení glykemie s možnou ketózou (snížená tolerance na sacharidy způsobená glukokortikoidy).
Upozorněte pacienta a zdůrazněte význam vlastního sledování glykemie, zejména na počátku léčby. Může být nutné upravit dávku antidiabetika během léčby glukokortikoidy a následně po jejich vysazení.
- **Ritodrin, salbutamol, terbutalin**: (i.v.)
Zvýšení hladin glykemie z důvodu beta-2 agonismu.
Zdůrazněte význam vlastního sledování glykemie. Je-li to nutné, převed'te pacienta na inzulín.

- **Přípravky s třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*):**

Expozice gliklazidu je snížena třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*). Zdůrazněte důležitost sledování glykemie.

Následující přípravky mohou způsobovat dysglykémii

Kombinace vyžadující opatrnost při použití

- **Fluorochinolony:** v případě současného užití přípravku Diaprel MR a fluorochinolonu, mají být pacienti varováni před možnou dysglykemií a má být zdůrazněna důležitost sledování glykemie.

Kombinace, které je třeba zvážit

- **Antikoagulantia** (warfarin ...):
Deriváty sulfonylurey mohou vést k zesílení antikoagulace během průvodní léčby.
Může být nutná úprava dávky antikoagulantia.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání gliklazidu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici, i když existují některé informace týkající se jiných přípravků na bázi sulfonylurey.

Ve studiích na zvířatech nebyl gliklazid teratogenní (viz bod 5.3).

Podávání gliklazidu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Ke snížení rizika vrozených vad souvisejících s nekontrolovaným diabetem je třeba dosáhnout kontroly diabetu ještě před početím.

K léčbě diabetu v průběhu těhotenství nejsou perorální antidiabetika vhodná, inzulín je léčbou první volby. Doporučuje se, aby byla perorální hypoglykemická léčba převedena na inzulín před pokusem o otěhotnění nebo ihned po zjištění těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se gliklazid nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Z důvodu rizika hypoglykemie u novorozence je proto přípravek kontraindikován u kojících matek. Riziko pro kojené novorozence /dětí nelze vyloučit.

Fertilita

Nebyl zaznamenán žádný vliv na fertilitu a reprodukční schopnost u samců a samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Diaprel MR nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Avšak, pacienti mají být upozorněni na symptomy hypoglykemie a mají být opatrní při řízení či obsluze strojů, zvláště na počátku léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

Na základě zkušeností s gliklazidem byly hlášeny následující nežádoucí účinky.

Nejčastější nežádoucí účinek gliklazidu je hypoglykemie

Stejně jako i u jiných přípravků na bázi sulfonylurey může léčba přípravkem Diaprel MR vyvolat hypoglykemii při nepravidelném stravování a zvláště při vynechávání jídel. Mezi možné symptomy hypoglykemie patří: bolest hlavy, intenzivní pocit hladu, nevolnost, zvracení, apatie, poruchy spánku, neklid, agrese, špatná koncentrace, snížené vědomí a zpomalené reakce, deprese, zmatenost, poruchy zraku a řeči, afázie, třes, paréza, poruchy smyslového vnímání, závratě, pocit bezmocnosti, ztráta sebekontroly, delirium, křeče, povrchní dýchání, bradykardie, ospalost a ztráta vědomí, s možným vyústěním v koma a smrt.

Navíc mohou být pozorovány příznaky adrenergní kontraregulace: pocení, chladná vlhká pokožka, úzkost, tachykardie, hypertenze, palpitace, angina pectoris a srdeční arytmie.

Symptomy obvykle vymizí po požití sacharidů (cukru). Umělá sladidla však nemají žádný účinek. Zkušenosti s jinými přípravky na bázi sulfonylurey ukazují, že hypoglykemie se může opakovat, i když se přijatá opatření na počátku jeví jako účinná.

Je-li hypoglykemická epizoda závažná a dlouhodobá, a i když je dočasně kontrolována požitím cukru, je nutná okamžitá lékařská péče nebo i hospitalizace.

Zaznamenány byly gastrointestinální poruchy jako bolesti břicha, nevolnost, zvracení, dyspepsie, průjem a zácpa: pokud se tyto symptomy objeví, je možná jejich prevence nebo minimalizace užíváním gliklazidu při snídani.

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány vzácněji:

- Poruchy kůže a podkožní tkáně: vyrážka, svědění, kopřivka, angioedém, erytém, makulopapulární rash, bulózní reakce (jako Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza a autoimunitní bulózní poruchy) a výjimečně vyrážka po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS).
- Poruchy krve a lymfatického systému: hematologické změny jsou vzácné. Může mezi ně patřit anémie, leukopenie, trombocytopenie, granulocytopenie. Obecně jsou reverzibilní po ukončení léčby.
- Poruchy jater a žlučových cest: zvýšené hladiny jaterních enzymů (AST, ALT, alkalická fosfatáza), hepatitida (izolovaná hlášení). Pokud se vyskytne cholestatická žloutenka, je třeba léčbu ukončit.

Tyto symptomy obvykle vymizí po ukončení léčby.

- Poruchy oka:
Mohou se vyskytnout přechodné poruchy zraku, zejména na počátku léčby, a to z důvodu změn v hladinách glykemie.
- Účinky prisuzované celé skupině:
Stejně jako i u jiných přípravků na bázi sulfonylurey byly zaznamenány následující nežádoucí účinky: případy erytrocytopenie, agranulocytózy, hemolytické anémie, pancytopenie, alergické vaskulitidy, hyponatremie, případy zvýšených hladin jaterních enzymů a dokonce poškození funkce jater (např. s cholestázou a žloutenkou) a hepatitidy, které ustoupily po vysazení sulfonylurey, nebo v izolovaných případech vedly k život ohrožujícímu selhání jater.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Předávkování přípravkem na bázi sulfonylurey může způsobit hypoglykémii.

Mírné symptomy hypoglykémie bez ztráty vědomí nebo neurologických příznaků mohou být korigovány příjmem sacharidů, úpravou dávky a/nebo změnou diety. Je nutné pečlivé sledování, dokud si lékař není zcela jist, že je pacient mimo nebezpečí.

Možné jsou i závažné hypoglykemické reakce s komatem, křečemi nebo jinými neurologickými příznaky, které musí být léčeny jako akutní případy vyžadující okamžitou hospitalizaci.

V případě diagnózy nebo podezření na hypoglykemické koma musí být pacientovi podána rychlá i.v. injekce 50 ml koncentrovaného roztoku glukózy (20 až 30 %). Po ní by měla následovat kontinuální infuze méně koncentrovaného roztoku glukózy (10 %) takovou rychlostí, která udrží hladinu krevní glukózy nad 1 g/l. Pacienti by měli být pečlivě sledováni a v závislosti na pacientově aktuálním stavu lékař rozhodne, zda je nutné další sledování.

Z důvodu silné vazby gliklazidu na proteiny krevní plazmy nemá dialýza pro pacienty žádný přínos.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: sulfonamidy, deriváty sulfonylmočoviny

ATC kód: A10BB09

Mechanismus účinku

Gliklazid je perorálně účinný derivát sulfonylurey s hypoglykemickým účinkem, který se od příbuzných látek liší přítomností heterocyklického jádra obsahujícího dusík s endocyklickou vazbou.

Gliklazid snižuje hladiny glykémie stimulací sekrece inzulínu z β -buněk Langerhansových ostrůvků.

Zvýšení postprandiální sekrece inzulínu a C-peptidu přetrvává po dvou letech léčby.

Kromě těchto metabolických vlastností má gliklazid i hemovaskulární vlastnosti.

Farmakodynamické účinky

Účinky na uvolňování inzulínu

U diabetiků 2. typu gliklazid obnovuje časný peak inzulínové sekrece v odpovědi na glukózu a zvyšuje druhou fázi sekrece inzulínu. Významné zvýšení inzulínové odpovědi je pozorováno po stimulaci vyvolané jídlem nebo glukózou.

Hemovaskulární vlastnosti

Gliklazid snižuje mikrotrombózu dvěma mechanismy, které mohou hrát roli při komplikacích diabetu:

- Částečnou inhibicí agregace a adheze trombocytů se snížením markerů aktivace trombocytů (beta tromboglobulin, tromboxan B₂).
- Účinkem na fibrinolytickou aktivitu cévního endotelia se zvýšením aktivity tPA.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Plazmatické hladiny se progresivně zvyšují během prvních 6 hodin a dosahují rovnovážné hladiny od šesté do dvanácté hodiny po podání.

Intraindividuální variabilita je nízká.

Gliklazid je kompletně absorbován. Příjem potravy neovlivňuje rychlost nebo stupeň absorpce.

Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny je přibližně 95 %. Distribuční objem je přibližně 30 litrů. Jedna denní dávka přípravku Diaprel MR udrží účinnou plazmatickou koncentraci gliklazidu po celých 24 hodin.

Biotransformace

Gliklazid je metabolizován hlavně játry a vylučován močí: v moči se nachází méně než 1 % v nezměněné formě. V plazmě nebyly zjištěny žádné aktivní metabolity.

Eliminace

Eliminační poločas gliklazidu se pohybuje mezi 12 a 20 hodinami.

Linearita/nelinearita

Vztah mezi podanou dávkou až 120 mg a plochou pod časovou křivkou koncentrace je lineární.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů nebyly zaznamenány žádné klinicky signifikantní změny farmakokinetických parametrů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje neodhalily žádná zvláštní rizika pro člověka na základě konvenčních studií toxicity s opakovanou dávkou a genotoxicity. Dlouhodobé studie kancerogenity nebyly provedeny. Studie na zvířatech neukázaly žádné teratogenní změny, nicméně u zvířat užívajících dávky 25x vyšší než je maximální doporučená dávka u lidí byla pozorována nižší tělesná hmotnost plodu. Fertilita a reprodukční schopnost nebyly ovlivněny podáním gliklazidu ve studiích na zvířatech.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát hydrogensfosforečnanu vápenatého,
Maltodextrin,
Hypromelosa,
Magnesium-stearát,
Koloidní bezvodý oxid křemičitý.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 100 (jednodávkové balení), 112, 120, 180 a 500 tablet v Aluminium/Polyvinylchlorid blistru, zabaleném v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284, Suresnes cedex
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

18/469/00 - C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 9. 2000
Datum posledního prodloužení registrace: 5. 3. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 2. 2020