

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DIAPREL, 80 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 80 mg gliklasiidi.
INN. Gliclazidum

Abiaine: 66,3 mg laktoosmonohüdraati.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Ümmargune, lame, valge tablett, mille ühel poolel on ristpoolitusjoon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

II tüüpi diabeedi ehk insuliinsõltumatu diabeedi ravi, kui dieedi, füüsilise koormusega või kehakaalu vähendamisega ei saavutata veresuhkru sisalduse piisavat vähenemist.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

AINULT TÄISKASVANUILE!

Nagu mistahes teise hüpodükeemilise ravimi korral, peab annus vastama individuaalsele vajadusele. Mõõduvate veresuhkru kõikumiste puhul võib ravimit lühiajaliselt määrata patsientidele, kellel tavaliselt püsib veresuhkru väärtus normi piires ainult dieediga. Puuduvad andmed ja kliinilised uuringud ravimi kasutamise kohta lastel ja noorukitel.

Kuni 65-aastased patsiendid.

Algannus: Soovitav algannus on 1 tablett päevas.

Annuse suurendamine: Annust suurendatakse tavaliselt 1 tableti kaupa, jälgides veresuhkru väärtusi. Annust võib suurendada 14-päevaste intervallidega.

Säilitusravi: Annus võib olla 1...3 tabletti päevas, erandjuhtudel 4 tabletti.

Standardannus on 1 tablett 2 korda päevas.

Kõrge riskiga patsiendid.

Üle 65-aastased patsiendid:

- Ravi alustatakse 0,5 tabletiga päevas.

- Annust võib suurendada, kuni on saavutatud kontroll veresuhkru väärtuste üle. Pärast igat annuse suurendamist peab seda säilitama vähemalt 14 päeva, kontrollides samal ajal veresuhkru väärtusi.

Teised kõrge riskiga patsiendid:

Ala- ja ebaregulaarse toitumusega, halvas üldseisundis patsientidel, samuti neeru- või maksapuudulikkuse korral peab ravi alustama minimaalse annusega. Et vältida võimalikke hüpodükeemilisi reaktsioone, on annustamise juhendid ülitäpsed (vt lõik 4.4).

Patsiendid, kes tarvitavad teisi hüpodükeemilisi ravimeid:

Nagu kõikide hüpoglükeemiliste sulfoonamiidide puhul, võib ka seda ravimit asendada ilma mingi üleminekuajata. Pika toimeajaga sulfonüüluurea (nt kloorpropamiid) asendamisel antud ravimiga peab patsienti jälgima mitmeid nädalaid, et vältida ravimite toime võimalikust kattumisest tingitud hüpoglükeemiat.

Lapsed

Diaprel'i efektiivsus ja ohutus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Andmed lastel puuduvad.

4.3 Vastunäidustused

Diaprel'i kasutamine on vastunäidustatud järgmistel juhtudel:

- ülitundlikkus gliklasiidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine või teiste sulfonüüluurea preparaatide või sulfoonamiidide suhtes;
- I tüüpi diabeet;
- diabeetiline prekooma, diabeetiline ketoatsidoos;
- raskekujuline maksa- või neerupuudulikkus: sellisel juhul on näidustatud insuliinravi;
- ravi mikonasooliga (vt lõik 4.5);
- rinnaga toitmine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpoglükeemia:

Ravi tuleb määrata ainult juhul, kui patsient sööb regulaarselt (k.a hommikusööki). On oluline, et süsivesikute tarbimine oleks regulaarne, sest söögikorra hiline misel või süsivesikute ebapiisava sisalduse korral toidus suureneb hüpoglükeemia oht. Hüpoglükeemia tekib sagedamini vähese kalorsusega toidu söömisel, pärast pikka ja pingutavat füüsilist koormust, alkoholi tarvitamist või kombineeritud ravi korral teiste hüpoglükeemiliste preparaatidega.

Sulfonüüluureapreparaatide kasutamisel on tekkinud hüpoglükeemiat (vt lõik 4.8), mis mõnedel juhtudel on kulgenud raskelt ja pikaajaliselt. Hospitaliseerimine ja glükoosi manustamise vajadus võib vältida mitu päeva.

Hüpoglükeemiaohu vähendamiseks on vajalik hoolikas haigete ja ravimiannuse valik, samuti vastava informatsiooni edastamine patsiendile.

Hüpoglükeemia ohtu suurendavad tegurid:

- patsiendi keeldumine koostööst või (peamiselt vanurite puhul) suutmatuse arsti korraldustest kinni pidada;
- alatoitus, ebaregulaarsed söögikorrad, söögikordade vahelejätmine, nälgimine või järsud muutused toidu koostises;
- füüsilise koormuse ja süsivesikute tarbimise tasakaalustamatus;
- neerupuudulikkus;
- raskekujuline maksapuudulikkus;
- Diaprel'i üleannustamine;
- endokriinsed häired: kilpnäärmehaigused, hüpopituitarism ja neerupealiste puudulikkus;
- mõne teise ravimi samaaegne kasutamine (vt lõik 4.5).

Neeru- ja maksapuudulikkus: neeru- ja maksapuudulikkusega patsientidel võib gliklasiidi farmakokineetika ja/või farmakodünaamika muutuda. Hüpoglükeemia kestus võib nendel patsientidel pikeneda, seepärast tuleb rakendada vastavaid ettevaatusabinõusid.

Informatsioon patsiendile

Patsiendile ja tema lähedastele tuleb selgitada hüpoglükeemia olemust sellest tulenevate kaebustega, haiguse ravi ja põhjusi, mis viivad hüpoglükeemia tekkeni. Patsiendile tuleb selgitada, kui tähtis on järgida toitumissoovitusi, tegeleda regulaarselt füüsilise koormusega ja mõõta veresuhkrut.

Puudulik veresuhkru taseme kontroll: veresuhkru tasakaal võib muutuda patsientidel, kellel tekib palavik, trauma, nakkushaigus või operatsioon. Mõnel juhul on vajalik haige ajutine üleviimine insuliinile.

Mistahes suukaudse antidiabeetilise ravimi, sealhulgas gliklasiidi hüpopglükeemiline toime võib aja möödudes nõrgeneda. Tekib sekundaarne insuliinresistentsus, mis erineb esmasest resistentsusest, kus ravi ei anna tulemust juba esmasel kasutamisel. Enne sekundaarse resistentsuse diagnoosimist, tuleb mõelda, kas ravimi annus on piisav ja toitumisrežiim adekvaatne.

Laboratoorsed uuringud: glükoosisisaldust veres ja uriinis peab regulaarselt jälgima. Glükolüseeritud hemoglobiini regulaarne määramine on vajalik plasma glükoositaseme pikemaajaliseks hindamiseks.

Glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi (G6PD) defitsiidiga patsientidel võib ravi sulfonüüluureatega viia hemolüütilise aneemia tekkeni. Kuna gliklasiid kuulub keemiliselt sulfonüüluureate gruppi, siis tuleks seda G6PD-defitsiidiga patsientidel kasutada ettevaatusega ning kaaluda alternatiivset ravi mitte sulfonüüluurea preparaatidega.

Laktoosi sisalduse tõttu ei ole Diaprel'i soovitatav manustada patsientidele harvaesineva päriliku galaktoosi talumatuse, laktaasi puudulikkuse või glükoos/galaktoos imendumishäirete korral.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

1) Hüpopglükeemia riski suurendavad ravimid

Vastunäidustatud kombinatsioon:

Mikonasool (süsteemne, suukaudse geelina): suureneb hüpopglükeemia oht kuni kooma tekkimiseni.

Ebasoovitavad kombinatsioonid:

Fenüülbutasoon (süsteemne): sulfonüüluureate hüpopglükeemiline toime tugevneb (plasmavalkude sidumise ja/või nende eliminatsiooni vähenemine).

Soovitatav on kasutada teisi põletikuvastaseid ravimeid või kontrollida sagedamini veresuhkrut. Vajadusel kohaldage gliklasiidi annust põletikuvastase ravi ajal ja järgselt.

Etanool: Suurenenud hüpopglükeemiline toime (kompensatoorsete mehhanismide pärssimine), mis suurendab hüpopglükeemilise kooma tekkeriski.

Vältida alkoholsete jookide tarbimist ja alkoholi sisaldavaid ravimeid.

Ettevaatust nõudvad kombinatsioonid:

Järgnevate ravimite toimel võib veresuhkru tase alaneda või tekkida isegi hüpopglükeemia: teised antidiabeetilised ravimid (insuliin, akarboos, metformiin, tiasolidiindioonid, dipeptidüülpeptidaas-4 inhibiitorid, GLP-1 retseptori agonistid), beeta-adrenoblokaatorid, flukonasool, angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid (kaptopriil, enalapriil), H₂-histamiinretseptorite blokaatorid, MAO-inhibiitorid, sulfoonamiidid, klaritromütsiin ja mittesteroidsed põletikuvastased ained.

2) Hüperglükeemia riski suurendavad ravimid

Ebasoovitav kombinatsioon:

- **Danasool:** soodustab suhkrutõve kujunemist. Kui on vajalik ravimi kasutamine, tuleb sellest hoiatada patsienti ja jälgida suhkrusisaldust veres ja uriinis. Võib osutada vajalikuks antidiabeetilise ravimi annuse korrigeerimine danasoolravi ajal ja pärast seda.

Ettevaatust nõudvad kombinatsioonid:

- **Kloorpromasiini** (neuroleptikum) suurte annuste (>100 mg kloorpromasiini ööpäevas) kasutamine võib põhjustada plasma glükoositaseme kõrgenemist (väheneb insuliini sekretsioon). Patsienti tuleb vastavalt hoiatada ja rõhutada veresuhkru jälgimise vajadust.

Võib osutada vajalikuks antidiabeetilise ravimi annuse korrigeerimine neuroleptikumravi ajal ja pärast seda.

- **Glükokortikoidid** (süsteemsed ja lokaalsed: liigesesisesed, naha- ja rektaalsed preparaadid) ja tetrakoosaktriin võivad suurendada plasma glükoositaset, viies ketoosi tekkimiseni (väheneb süsivesikute

taluvus).

Patsienti tuleb vastavalt hoiatada ja rõhutada veresuhkru jälgimise vajadust, eriti ravi alguses. Võib osutada vajalikuks antidiabeetilise ravimi annuse korrigeerimine glükokortikoidravi ajal ja pärast seda.

- **Ritodriin, salbutamool, terbutaliin (intravenoosselt):** veresuhkru tase võib suurenedas seoses agonistliku toimega beeta-2-retseptoritele. Vajalik on jälgida patsiendi veresuhkru taset ning vajadusel lülitada insuliinravile.

3) Tähelepanu nõudev kombinatsioon

Antikoagulantravi (varfariin...): sulfonüüluuread võivad tugevdada antikoagulantide toimet. Antikoagulandi annust võib vajadusel muuta.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad andmed gliklasiidi kasutamise kohta last ootavatel emadel, kuigi on mõned andmed teiste sulfonüüluureapreparaatide kohta.

Loomkatsetel puudus gliklasiidil teratogeenne toime.

Kontroll suhkrutõve üle peaks olema saavutatud enne viljastumist, et vähendada kaasasündinud väärarengute tekkimise ohtu.

Suukaudsed hüpoglükeemilised ravimid ei ole sobivad, insuliin on esimese valiku ravim suhkrutõve raviks raseduse ajal. On soovitatav suukaudsed hüpoglükeemilised ravimid asendada insuliiniga enne plaanitavat rasedust või võimalikult vara raseduse avastamisel.

Rinnaga toitmine

Puuduvad andmed gliklasiidi või selle metaboliitide eritumise kohta rinnapiima.

Vastsündinul tekkida võiva hüpoglükeemia ohu tõttu on rinnaga toitmise ajal gliklasiidi kasutamine vastunäidustatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Diaprel'il puudub teadaolevalt toime auto juhtimisele ja masinate käsitlemise võimele. Kui siiski peab patsient tundma hüpoglükeemia tunnuseid ning olema ettevaatlik autojuhtimisel või liikuvate mehhanismidega töötamisel, seda eriti ravi alguses.

4.8 Kõrvaltoimed

Vastavalt gliklasiidi kasutamise kogemusele, on teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest:

Hüpoglükeemia

Ravi Diaprel'iga võib põhjustada hüpoglükeemiat, kui söögikorrad on ebaregulaarsed või kui söögikord jäetakse vahele. Hüpoglükeemia tunnusteks on peavalu, tugev nälgitunne, iiveldus, oksendamine, roidumus, unehäired, erutus, agressiivsus, keskendumisvõime vähenemine, teadvushäired ja reageerimisvõime aeglustumine, depressioon; segasusseisund, kõne- ja nägemishäired, kõnevõime kaotus, lihastõmbused, halvatus, tundlikkushäired, peeringlus, jõuetus, enesekontrolli kaotus, deliirium, krambid, pindmine hingamine, bradükardia, uimasus ja teadvusekaotus kuni koomani või letaalse tagajärjeni.

Adrenergilise vasturegulatsiooni tõttu võib tekkida ka higistamine, külm-niiske nahk, erutus, tahhükardia, hüpertensioon, südamepekslemine, stenokardia ja südame rütmihäired.

Tavaliselt taanduvad hüpoglükeemia tunnused süsivesikute (glükoosi) söömisel. Suhkruasendajad toimet ei oma. Kogemused teiste sulfonüüluureapreparaatidega on näidanud, et hüpoglükeemia võib taastekkida ka siis, kui esialgne ravi oli tulemuslik.

Raske või pikaajalise hüpoglükeemia korral, isegi siis, kui süsivesikute (glükoosi) manustamisega saavutati esialgne positiivne tulemus, tuleb haige hospitaliseerida, jälgida ja vajadusel alustada medikamentoosse

raviga.

Seedetraktihäirete (köhuvalu, iiveldus, oksendamine, düspepsia, kõhulahtisus, ja –kinnisus) tekkimisest on võimalik hoiduda või viia see miinimumini, kui ravimit võtta hommikusöögi ajal.

Järgnevaid kõrvaltoimeid on esinenud harva:

- Naha ja nahaaluskoe kahjustused: punetus, sügelus, nõgestõbi, angioödeem, erüteem, makulopapuloosne lööve, villiline lööve (nagu Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs).
- Veri ja lümfisüsteemi häired: Hematoloogilisi kõrvaltoimeid esineb harva: aneemia, leukopeenia, trombotsütopeenia, granuloütsütopeenia. Need kõrvaltoimed mööduvad pärast ravi lõpetamist.
- Maksa ja sapiteede häired: maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (AST, ALT, ALP), hepatiit (üksikjuhud). Kolestaatilise ikteruse korral tuleb ravi katkestada.

Need kõrvaltoimed on ravi lõpetamisel taandunud.

- Silma kahjustused: Mööduvad nägemishäired võivad esineda ravi alguses veresuhkru muutuse tõttu.
- Ravimirühmale omased toimed:

Sulfonüüluurea preparaatidega seoses on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid: erütrotsütopeeniat, agranuloütsütoosi, hemolüütilist aneemiat, pantsütopeeniat, allergilist vaskuliiti, hüponatreemiat, maksaensüümide aktiivsuse suurenemist, isegi maksafunktsiooni häireid (nt kolestaas ja ikterus) ja hepatiiti, mis taandus pärast sulfonüüluureapreparaadi võtmise lõpetamist või üksikjuhtudel viis eluohtliku maksakahjustuseni.

4.9 Üleannustamine

Sulfonüüluurea preparaatide üleannustamine põhjustab hüpoglükeemiat.

Möödukalt väljendunud hüpoglükeemiat, mille puhul ei esine teadvuskadu või neuroloogilisi nähte, saab täielikult kõrvaldada süsivesikute manustamisega ja/või piisava dieediga. Patsienti tuleb hoolikalt jälgida, kuni ohu möödumiseni.

Võimalikud on ka rasked hüpoglükeemilised reaktsioonid kooma, krampide või teiste neuroloogiliste häiretega, mis on eluohtlikud ja nõuavad haige viivitamatut hospitaliseerimist.

Kui on diagnoositud või kahtlustatakse hüpoglükeemilist koomat, tuleb haigele viivitamatult manustada veeni 50 ml kontsentreeritud glükoosi (20 kuni 30%). Sellele peab järgnema pidev infusioon lahjema glükoosilahusega (10%), mis säilitab veresuhkru taset üle 100 mg/dl. Patsienti peab hoolikalt jälgima vähemalt 48 tundi. Olenevalt patsiendi seisundist otsustab arst edasise jälgimise vajalikkuse üle.

Gliklasiidi kliirens plasmas võib maksahaigetel olla aeglustunud. Dialüüsist abi ei ole, kuna gliklasiid on suurel määral valkudega seondunud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Sulfoonamiidid, uurea derivaadid; ATC-kood: A10BB09

Gliklasiid on suukaudne suhkrutõveravim, mis erineb teistest sulfoonüüluureapreparaatidest, sisaldades endotsüklilise N-sidemega heterotsüklilist ringi.

Gliklasiid alandab veresuhkru taset, stimuleerides insuliini sekretsiooni Langerhansi saarekestest beetarakkudest.

Toime insuliini sekretsioonile

Gliklasiid potentseerib II tüüpi suhkrutõve korral oluliselt insuliini sekretsiooni esimeses (varases) faasis vastusena glükoosi plasmasisalduse suurenemisele, samuti suureneb insuliini sekretsioon teises (hilises) faasis. Vastusena toidu või glükoosi indutseeritud stimulatsioonile suureneb insuliini sekretsioon märkimisväärselt.

Hemovaskulaarsed omadused:

Gliklasiid vähendab mikrotrombooside teket kahe mehhanismi kaudu, mis mõjutavad komplikatsioonide teket diabeedi puhul:

- osaline trombotsüütide adhesiooni ja agregatsiooni pärssimine koos trombotsüütide aktivatsioonimarkerite vähenemisega (beeta-tromboglobuliin, tromboksaan B2);
- toime veresoonte endoteeli fibrinolüütilisele aktiivsusele (TPA aktiivsuse tõus).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Gliklasiidi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub ligikaudu 6 tundi pärast manustamist ning säilib 6...12 tunni vältel.

Individuaalsed erinevused on minimaalsed.

Gliklasiid imendub seedetraktist täielikult. Söömine imendumist ei mõjuta.

Jaotumine

Ligikaudu 95% ravimist seondub plasmavalkudega. Jaotusruumala on 30 liitrit.

Biotransformatsioon

Gliklasiid metaboliseerub peamiselt maksas ja eritub neerude kaudu: uriinis võib leida alla 1% muutumatus toimeainest. Aktiivseid metaboliite plasmas leitud ei ole.

Eritumine

Gliklasiidi eliminatsiooni poolväärtusaeg on vahemikus 12 kuni 20 tundi.

Lineaarsus/mitte-lineaarsus

Annuse kuni 120 mg ja kontsentratsiooni kõvera-aluse pindala suhe on lineaarne.

Eripopulatsioonid

Eakad

Kliiniliselt märkimisväärseid farmakokineetilisi muutusi eakatel ei ole täheldatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Puuduvad pikaajalised kartsinogeensuse uuringud. Loomkatsetel ei ole täheldatud teratogeenseid toimeid, kuid esines väiksema sünnikaaluga poegi, kui emasloomadele oli manustatud 25 korda suuremaid annuseid inimese maksimaalsest annusest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Glütserüülbehenaat, laktoosmonohüdraat, povidoon, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

60 tabletti blisterpakendis (PVC/alumiinium).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

LES LABORATOIRES SERVIER
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

150596

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.10.1996
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 5.02.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2013