

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 vähendamise ei saavutata vere glükoosisisalduse piisavat vähenemist.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

AINULT TÄISKASVANUILE!

Nagu mistahes teise hüperglükeemilise ravimi korral, peab annus vastama individuaalsele vajadusele.

Mööduvate vereglükoosi kõikumiste puhul võib ravimit lühiajaliselt määrata patsientidele, kellel tavaliselt püsib vereglükoosi 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 ööpäevas.

Annuse suurendamine: Annust suurendatakse tavaliselt 1 tableti kaupa, jälgides vere glükoosiväärtusi.

Annust võib suurendada 14-päevaste intervallidega.

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

Standardannus on 1 tablett 2 korda ööpäevas.

Kõrge riskiga patsiendid.

Üle 65-aastased patsiendid:

- Ravi alustatakse 0,5 tabletiga ööpäevas.

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

annustamise juhendid ülitäpsed (vt lõik 4.4).

Patsiendid, kes tarvitavad teisi hüpopglükeemilisi ravimeid:

Nagu kõikide hüpopglükeemiliste 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 hüpopglükeemiat.

Lapsed

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

4.3 Vastunäidustused

See ravim on vastunäidustatud järgmistel juhtudel:

- Ülitundlikkus gliklasiidi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine või teiste sulfonüüluurea preparaatide või sulfoonamiidide suhtes;
- I tüüpi diabeet;
- Diabeetiline prekooma, diabeetiline ketoatsidoos;
- Raskekujuline maksa- või neerupuudulikkus: sellisel juhul on soovitatav insuliinravi;
- Ravi mikonasooliga (vt lõik 4.5);
- Rinnaga toitmine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpopglükeemia:

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

Sulfonüüluureapreparaatide kasutamisel on tekkinud hüpopglükeemiat (vt lõik 4.8), mis mõnedel juhtudel on kulgenud raskelt ja pikaajaliselt. Vajalik võib olla hospitaliseerimine ning glükoosi manustamist võib olla vajalik jätkata mitmeid päevi.

Hüpopglükeemiaohtu vähendamiseks on vajalik hoolikas haigete ja ravimiannuse valik, samuti arusaadava informatsiooni edastamine patsiendile.

Hüpopglükeemia ohtu suurendavad tegurid:

- patsiendi keeldumine koostööst või (peamiselt eakate puhul) suutmatus 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;
- teatud 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. Hüpopglükeemia kestus võib nendel patsientidel pikeneda, seepärast tuleb rakendada vastavaid ettevaatusabinõusid.

Informatsioon patsiendile

Patsiendile ja tema lähedastele tuleb selgitada hüpopglükeemia riskifaktoreid sellest tulenevate kaebustega, haiguse ravi ja põhjusi, mis viivad hüpopglükeemia tekkeni. Patsiendile tuleb selgitada, kui tähtis on järgida toitumissoovitusi, tegeleda regulaarselt füüsilise koormusega ja mõõta regulaarselt vere glükoosisisaldust.

Puudulik vere glükoositaseme kontroll: antidiabeetilisi ravimeid saavatel patsientidel võivad järgmised faktorid mõjutada vereglükoosi tasakaalu: naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavad ravimid (vt lõik 4.5), palavik, trauma, infektsioon või operatsioon. Mõnel juhul on vajalik insuliini manustamine.

Mis tahes suukaudse antidiabeetilise ravimi, sealhulgas gliklasiidi hüpopglükeemiline toime nõrgeneb paljudel patsientidel aja möödudes. 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.

Düsglükeemia:

Diabeetikutel, eriti eakatel, kes saavad samaaegselt ravi fluorokinolonidega, on teatatud vere glükoositasakaalu häiretest sealhulgas hüpopglükeemiast ja hüperglükeemiast. Seetõttu on soovitatav hoolikas vere glükoosisisalduse jälgimine kõikidel patsientidel, kes saavad samaaegselt Diaprel'i ja fluorokinolone.

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 rühma, 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.

Porfüüriaga patsiendid:

Patsientidel, kellel on porfüüria, on mõnede teiste sulfonüüluurea ravimite kasutamisel kirjeldatud ägeda porfüüria tekkest.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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 vere glükoosisisaldust. Vajadusel kohaldage gliklasiidi annust põletikuvastase ravi ajal ja järgselt.

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

Vältida alkohoolsete jookide tarbimist ja alkoholi sisaldavaid ravimeid.

Ettevaatust nõudvad kombinatsioonid:

Järgnevate ravimite toimel võib vere glükoosisisaldust vähendada toime tugevneda ja mõnel juhul tekkida 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.

Hüperglükeemia riski suurendavad ravimid

Ebasoovitav kombinatsioon:

- **Danasool:** soodustab suhkrutõve kujunemist. Kui on vajalik ravimi kasutamine, tuleb patsienti hoiatada ja rõhutada uriini ja vere glükoosisisalduse jälgimise tähtsust. Võib osutada vajalikuks antidiabeetilise ravimi annuse korrigeerimine danasoolravi ajal ja pärast seda.

Ettevaatust nõudvad kombinatsioonid:

- **Kloorpromasiini** (neuroleptikum) suurte annuste (>100 mg kloorpromasiini ööpäevas) kasutamine suurendab plasma glükoositaset (väheneb insuliini sekretsioon). Patsienti tuleb vastavalt hoiatada ja rõhutada vere glükoosisisalduse jälgimise vajadust. Võib osutada vajalikuks antidiabeetilise ravimi annuse korrigeerimine neuroleptikumravi ajal ja pärast seda.
- **Glükokortikoidid** (süsteemsed ja lokaalsed: liigesesisesed, naha- ja rektaalsed preparaadid) ja tetrakosaktiid võivad suurendada plasma glükoositaset, viies ketoosi tekkimiseni (väheneb süsivesikute taluvus). Patsienti tuleb vastavalt hoiatada ja rõhutada vere glükoosisisalduse jälgimise vajadust, eriti ravi alguses. Võib osutada vajalikuks antidiabeetilise ravimi annuse korrigeerimine glükokortikoidravi ajal ja pärast seda.
- **Ritodriin, salbutamool, terbutaliin (intravenoosselt):** vere glükoosisisaldus võib suureneeda seoses agonistliku toimega beeta-2-retseptoritele. Vajalik on jälgida patsiendi vere glükoosisisaldust ning vajadusel lülituda insuliinravile.
- **Naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavad ravimid:** Naistepuna ürti sisaldavad ravimid vähendavad gliklasiidi kontsentratsiooni. Tuleb rõhutada vere glükoositaseme jälgimise vajalikkust.

Järgmised ravimid võivad põhjustada düsglükeemiat

Ettevaatust nõudvad kombinatsioonid

- **Fluorokinoloonid:** Diaprel 80 mg'i samaaegsel kasutamisel fluorokinolooniga tuleb patsienti hoiatada düsglükeemia riskist ja rõhutada vere glükoosisisalduse jälgimise olulisust.

Tähelepanu nõudev kombinatsioon

- **Antikoagulantravi** (varfariin): sulfonüüluuread võivad kaasuva ravi ajal tugevdada antikoagulantide toimet. Vajalik võib olla kohandada antikoagulandi annust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Gliklasiidi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed), kuigi on mõned andmed teiste sulfonüüluureapreparaatide kohta. Loomkatsetes puudus gliklasiidil teratogeenne toime (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida gliklasiidi kasutamist raseduse ajal.

Kontroll suhkrutõve üle peaks olema saavutatud enne viljastumist, et vähendada kontrollimata diabeediga seotud 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 plaanivat rasedust või võimalikult vara raseduse avastamisel.

Imetamine

Ei ole teada, kas gliklasiid või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Vastsündinul tekkida võiva hüpoglükeemia ohu tõttu on rinnaga toitmise ajal gliklasiidi kasutamine vastunäidustatud. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Fertiilsus

Toimet fertiilsusele või reproduktiivsusele isastel ja emastel rottidel ei ole täheldatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Diaprel ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui siiski peab patsient tundma hüpopglükeemia tunnuseid ning olema ettevaatlik autojuhtimisel või liikuvate mehhanismidega töötamisel, seda eriti ravi alguses.

4.8 Kõrvaltoimed

Vastavalt gliklasiidi kasutamise kogemusele, on teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest:

Kõige sagedasem gliklasiidi kõrvaltoime on hüpopglükeemia.

Ravi Diaprel'iga võib põhjustada hüpopglükeemiat, kui söögikorrad on ebaregulaarsed või kui söögikord jäetakse vahele. Hüpopglükeemia võimalikeks tunnusteks on peavalu, tugev näljatunne, iiveldus, oksendamine, roidumus, unehäired, agiteeritus, agressiivsus, keskendumisvõime vähenemine, teadvushäired ja reageerimisvõime aeglustumine, depressioon; segasusseisund, kõne- ja nägemishäired, kõnevõime kaotus, lihastõmbused, halvatus, tundlikkushäired, pearinglus, 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 hüpopglükeemia tunnused süsivesikute (suhkur) söömisel. Suhkruasendajad toimet ei oma. Kogemused teiste sulfonüüluurea preparaatidega on näidanud, et hüpopglükeemia võib taastekkida ka siis, kui esialgne ravi oli tulemuslik.

Raske või pikaajalise hüpopglükeemia korral, isegi siis, kui süsivesikute (suhkru) 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, angioödem, erüteem, makulopapuloosne lööve, villiline lööve (nagu Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs ja autoimmuunsed bulloossed haigused) ja üksikjuhtudel ravimist põhjustatud nahalööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS).
- 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 vere glükoosisalduse 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 sulfonüüluurea preparaadi võtmise lõpetamist või üksikjuhtudel viis eluohtliku maksakahjustuseni.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest

kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sulfonüüluurea preparaatide üleannustamine põhjustab hüpoglükeemiat.

Mõõdukalt 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 kontsenteeritud glükoosi (20 kuni 30%). Sellele peab järgnema pidev infusioon lahjema glükoosilahusega (10%), mis säilitab vere glükoositaset 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, urea derivaadid; ATC-kood: A10BB09

Toimemehhanism

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

Gliklasiid alandab vere glükoositaset, stimuleerides insuliini sekretsiooni Langerhansi saarekeste beetarakkudest.

Farmakodünaamilised toimed

Toime insuliini sekretsioonile

Gliklasiid potentsseerib 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 märkmisväärselt.

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.

Individaalsed 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% muutumatu 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. Loomkatsetes ei täheldatud pärast gliklasiidi manustamist toimet fertiilsusele ja paljunemisvõimele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

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

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

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

märts 2020