

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Glimepirid Orion 1 mg tabletit

Glimepirid Orion 2 mg tabletit

Glimepirid Orion 3 mg tabletit

Glimepirid Orion 4 mg tabletit

Glimepirid Orion 6 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 1 mg glimepiridiä

2 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 2 mg glimepiridiä

3 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 3 mg glimepiridiä

4 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 4 mg glimepiridiä

6 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 6 mg glimepiridiä

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 1 mg:n tabletti sisältää 138,95 mg laktoosimonohydraattia

Yksi 2 mg:n tabletti sisältää 137,20 mg laktoosimonohydraattia

Yksi 3 mg:n tabletti sisältää 136,95 mg laktoosimonohydraattia

Yksi 4 mg:n tabletti sisältää 135,85 mg laktoosimonohydraattia

Yksi 6 mg:n tabletti sisältää 133,95 mg laktoosimonohydraattia ja paraoranssia (E110)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

1 mg tabletit ovat vaaleanpunaisia, pitkänomaisia ja niissä on jakouurre molemmilla puolilla.

2 mg tabletit ovat vihreitä, pitkänomaisia ja niissä on jakouurre molemmilla puolilla.

3 mg tabletit ovat vaaleankeltaisia, pitkänomaisia ja niissä on jakouurre molemmilla puolilla.

4 mg tabletit ovat vaaleansinisiä, pitkänomaisia ja niissä on jakouurre molemmilla puolilla.

6 mg tabletit ovat vaaleanoransseja, pitkänomaisia ja niissä on jakouurre molemmilla puolilla.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Glimepirid Orion -tabletit on tarkoitettu tyyppin 2 diabeteksen hoitoon, kun pelkkä ruokavalio, liikunta ja painon pudotus eivät yksinään tuota riittävää verensokeripitoisuuden laskua.

4.2 Annostus ja antotapa

Suun kautta.

Onnistuneen diabeteksen hoidon perustana ovat oikea ruokavalio, säännöllinen liikunta, sekä säännöllinen veren ja virtsan seuranta. Ruokavalion pettämisestä johtuvia negatiivisia vaikutuksia ei voi kompensoida tableteilla tai insuliinilla.

Annostus perustuu veren ja virtsan sokeripitoisuuden määrityksiin.

Aloituseros on 1 mg glimepiridiä päivässä. Jos hyvä hoitotasapaino saavutetaan, tätä annosta tulee käyttää myös ylläpito-hoidossa.

Eri annostuksiin on saatavilla sopivia tablettivahvuuksia.

Jos hoitotasapaino ei ole tyydyttävä, annosta tulee nostaa verensokeriarvojen perusteella asteittain n. 1–2 viikon välein 2, 3 tai 4 mg:aan päivässä.

Yli 4 mg vuorokausiannos antaa paremman tuloksen vain poikkeustapauksissa.

Suosittelun maksimiannos on 6 mg glimepiridiä vuorokaudessa.

Potilaille, jotka eivät suurimmalla päivittäisellä metformiiniannoksella ole saavuttaneet riittävän hyvää hoitotasapainoa, voidaan hoitoon lisätä glimepiridilääkitys. Glimepiridihoito aloitetaan matalalla annoksella metformiinin annoksen säilyessä ennallaan. Glimepiridiannosta nostetaan verensokeriarvojen perusteella, kunnes hyvä hoitotasapaino on saavutettu, aina maksimiannokseen asti. Yhdistelmähoito tulee aloittaa lääkärin valvonnassa.

Potilaille, joilla ei ole saatu riittävän hyvää hoitotasapainoa Glimepirid Orion -tablettien maksimiannoksella yksinään, voidaan hoitoon lisätä tarvittaessa insuliini. Insuliinihoito aloitetaan pienillä annoksilla. Annosta nostetaan tarvittaessa halutun metabolisen tasapainon saavuttamiseksi, Glimepirid Orion -tablettiannoksen pysyessä ennallaan. Yhdistelmähoito tulee aloittaa lääkärin tarkassa valvonnassa.

Tavallisesti glimepiridin annostelu kerran päivässä on riittävä. Tabletit tulee nauttia juuri ennen kunnollista aamiaista tai sen aikana. Jos aamiaista ei syödä, tabletit nautitaan juuri ennen päivän ensimmäistä ateriaa tai sen aikana. Seuraavaa lääkeannosta ei saa milloinkaan suurentaa unohtuneen lääkkeenoton vuoksi. Tabletit tulee niellä kokonaisina pienen nestemäärän kanssa.

Jos potilas saa hypoglykeemisen reaktion yhdellä Glimepirid Orion 1 mg:n tabletilla vuorokaudessa, tämä viittaa siihen, että pelkkä dieetti riittää tällaisen potilaan hoitotasapainon ylläpitämiseen.

Hoitotasapainon parantuessa glimepiridin tarve saattaa laskea johtuen lisääntyneestä insuliiniherkkyydestä. Hypoglykemian välttämiseksi ajoittainen annoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen voi olla

tarpeen. Annoksen muuttamista tulee harkita, kun potilaan paino tai elämäntavat muuttuvat ja kun muut tekijät aiheuttavat kohonneen hypo- tai hyperglykemian riskin.

Siirtyminen muista oraalisista diabeteslääkkeistä Glimepirid Orion -tabletteihin

Siirtyminen muista oraalisista diabeteslääkkeistä Glimepirid Orion -tabletteihin on yleensä mahdollista. Aiemman diabeteslääkkeen vahvuus ja puoliintumisaika tulee ottaa huomioon vaihdettaessa Glimepirid Orion -tabletteihin. Joissakin tapauksissa, erityisesti jos diabeteslääkkeen puoliintumisaika on pitkä (esim. klooripropamidi), on muutaman päivän tauko suositeltavaa, jotta välttyttäisiin hypoglykemian riskiä lisäävältä yhteisvaikutukselta. Suositeltu aloitusannos on 1 mg glimepiridiä päivässä.

Sokeritasapainon perusteella glimepiridiannosta voidaan nostaa asteittain, kuten on mainittu hoidon aloituksen kohdalla.

Siirtyminen insuliinista Glimepirid Orion -tabletteihin

Poikkeustapauksissa tyyppin 2 diabeetikoilla, joita on hoidettu insuliinilla, siirtyminen Glimepirid Orion -tabletteihin voi olla perusteltua. Tämä siirtyminen täytyy suorittaa lääkärin valvonnan alaisena.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

Ks. kohta 4.3.

Lapset ja nuoret:

Glimepiridin käytöstä alle 8-vuotiaille potilaille ei ole saatavana tietoa. Glimepiridin käytöstä monoterapiassa 8–17-vuotiaille lapsille on vähän tietoa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Turvallisuudesta ja tehosta lapsipotilaille ei ole saatavana riittävästi tietoa, joten käyttöä heille ei suositella.

4.3 Vasta-aiheet

Glimepiridi on vasta-aiheinen potilaille, joilla on:

- yliherkkyys glimepiridille, muille sulfonyyliureoille tai sulfonamideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- insuliinista riippuva diabetes
- diabeettinen kooma
- ketoasidoosi
- vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta. Potilaat, joilla on vaikea munuaisten tai maksan toiminnanhäiriö, tulee siirtää insuliinihoitoon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Glimepirid Orion -tabletit tulee ottaa juuri ennen ateriaa tai sen aikana.

Jos ateriat nautitaan epäsäännöllisesti tai varsinkin jos ne jäävät pois, glimepiridihoito saattaa johtaa hypoglykemiaan. Hypoglykemian mahdollisia oireita ovat esim.: päänsärky, voimakas näläntunne, pahoinvointi, oksentelu, väsymys, uneliaisuus, unihäiriöt, levottomuus, aggressiivisuus, alentunut keskittymiskyky, heikentynyt huomio- ja reaktiokyky, depressio, sekavuus, puhe- ja näköhäiriöt, afasia, vapina, halvausoireet, tuntohäiriöt, huimaus, avuttomuus, itsekontrollin puute, delirium, kouristukset, raukeus ja tajunnan tason lasku koomaan asti, pinnallinen hengitys ja bradykardia.

Lisäksi saattaa esiintyä adrenergisestä vastavaikutusmekanismista johtuvia oireita, kuten hikoilu, kalpea iho, levottomuus, takykardia, hypertensio, sydämentykytys, angina pectoris ja sydämen rytmihäiriöt.

Vakavan hypoglykeemisen kohtauksen kliininen kuva voi muistuttaa halvauskohtausta.

Hypoglykemian oireet häviävät yleensä annettaessa välittömästi hiilihydraatteja (sokeria). Keinotekoiset makeutusaineet eivät vaikuta verensokeriin.

Muiden sulfonyyliureoiden käyttö on osoittanut, että vaikka hoito aluksi onnistuu, hypoglykemia saattaa toistua.

Vakava tai pitkittynyt hypoglykemia, joka on vain ohimenevästi hallittavissa tavanomaisella määrällä sokeria, vaatii välitöntä lääkärin- ja joskus sairaalahoitoa.

Seuraavat tekijät voivat johtaa hypoglykemiaan:

- haluttomuus tai (vanhuksilla yleisimmin) kyvyttömyys noudattaa hoito-ohjeita
- aliravitsemus, epäsäännölliset ruoka-ajat tai väliin jätetyt ateriat, paastot
- epätasapaino liikunnan ja hiilihydraattien saannin välillä
- ruokavalion muutokset
- alkoholin käyttö; varsinkin, jos ateria on jäänyt väliin
- munuaisten vajaatoiminta
- vakava maksan vajaatoiminta
- Glimepirid Orion -tablettien yliannostus
- tietyt kompensoimattomat endokrinologiset häiriöt, jotka vaikuttavat hiilihydraattimetaboliaan tai hypoglykemian vastavaikutusmekanismiin (esim. tietyt kilpirauhasen tai aivolisäkkeen etulohkon toiminnan häiriöt ja lisämunuaisten kuoren vajaatoiminta)
- tiettyjen muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5)

Glimepiridihoito vaatii säännöllisiä veren ja virtsan sokeripitoisuuksien mittauksia. Lisäksi on suositeltavaa määrittää glykosyloituneen hemoglobiinin suhteellinen osuus.

Veriarvojen säännöllinen seuranta (erityisesti leukosyytit ja trombosyytit) sekä maksan toiminnan tarkkailu on tarpeen glimepiridihoidon aikana.

Stressitilanteissa (esim. onnettomuudet, kirurgia, kuumeiset infektiot) tilapäinen insuliinihoitoon siirtyminen saattaa olla tarpeen.

Glimepiridin käytöstä ei ole saatu kokemusta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai dialyysipotilailla. Potilailla, joilla on vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta, siirtyminen insuliinihoitoon on aiheellista.

Hoito sulfonyyliureoilla voi johtaa hemolyyttiseen anemiaan potilailla, joilla on G6PD-puutos. Koska glimepiridi kuuluu sulfonyyliureoiden ryhmään, varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on G6PD-puutos ja vaihtoehtoa sulfonyyliurealle on harkittava.

Valmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Glimepirid Orion 6 mg:n tabletit sisältävät paraoranssia (E110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Otettaessa glimepiridiä samanaikaisesti tiettyjen muiden lääkevalmisteiden kanssa, voi seurauksena olla sekä glimepiridin verensokeripitoisuutta alentavan vaikutuksen ei-toivottua voimistumista että sen heikkenemistä. Tästä syystä muita lääkevalmisteita tulee ottaa vain lääkärin valvonnassa (tai hänen määräyksestään).

Glimepiridi metaboloituu sytokromi P450 2C9 (CYP2C9)-entsyymin välityksellä. Samanaikainen entsyymien indusoijan (esim. rifampisiini) tai inhibiittorin (esim. flukonatsoli) käyttö vaikuttaa glimepiridin metaboliaan.

Tulokset eräästä kirjallisuudessa raportoidusta *in vivo*-interaktiotutkimuksesta osoittavat, että glimepiridin AUC-arvo kasvaa noin kaksinkertaiseksi flukonatsolin, joka on voimakkaimpia CYP2C9-inhibiittoreita, vaikutuksesta.

Glimepiridistä ja muista sulfonyyliureoista saatuun kokemukseen perustuen on mainittava seuraavat interaktiot.

Hypoglykeemiset reaktiot, jotka johtuvat voimistuneesta verensokeripitoisuutta laskevasta vaikutuksesta, ovat mahdollisia käytettäessä samanaikaisesti Glimepirid Orion -tabletteja ja seuraavia lääkevalmisteita:

- fenylibutatsoni, atsapropatsoni ja oksifenbutatsoni
- insuliini ja muut oraaliset diabeteslääkkeet, kuten metformiini
- salisylaattit ja p-amino-salisyylihappo
- anaboliset steroidit ja miessukuhormonit
- kloramfenikoli, tietyt pitkävaikutteiset sulfonamidit, tetrasykliinit, kinoloniantibiootit ja klaritromysiini
- kumariiniantikoagulantit
- fenfluramiini
- disopyramidi
- fibraatit
- ACE:n estäjät
- fluoksetiini, MAO:n estäjät
- allopurinoli, probenesidi, sulfinpyratsoni
- sympatolyytit
- syklofosfamidi, trofosfamidi ja ifosfamidit
- mikonatsoli, flukonatsoli
- pentoksifylliini (parenteraalisesti suuret annokset)
- tritogualiini

Glimepiridin verensokeripitoisuutta alentavan vaikutuksen väheneminen ja siitä johtuva verensokerin nousu saattaa ilmaantua annettaessa Glimepirid Orion -tabletteja samanaikaisesti seuraavien lääkevalmisteiden kanssa:

- estrogeenit ja gestageenit
- salureetit, tiatsididiureetit
- kilpirauhashormonit, glukokortikoidit
- fentiatsiinijohdannaiset, klooripromatsiini
- adrenaliini ja sympatomimeetit
- nikotiinihappo (suuret annokset) ja nikotiinihappojohdannaiset
- laksatiivit (pitkäaikaiskäytössä)
- fenytoiini, diatsoksidi
- glukagoni, barbituraatit ja rifampisiini
- asetatsoliamidi

H₂-salpaajat, beetasalpaajat, klonidiini ja reserpiini voivat johtaa joko verensokeripitoisuutta alentavan vaikutuksen lisääntymiseen tai heikkenemiseen.

Sympatolyyttisten lääkevalmisteiden vaikutuksen aikana, esim. beetasalpaajat, klonidiini, guanetidiini ja reserpiini, hypoglykemian adrenergisen säätelyn merkit voivat olla vähäisempiä tai puuttua kokonaan.

Alkoholin käyttö voi voimistaa tai heikentää glimepiridin hypoglykeemista vaikutusta odottamattomalla tavalla.

Glimepiridi saattaa joko voimistaa tai heikentää kumariinijohdosten vaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Diabetekseen liittyvä riski

Raskauden aikaiset epänormaalit verensokeriarvot liittyvät kohonneeseen synnynnäisten epämuodostumien ja perinataalisen kuolleisuuden riskiin. Verensokeria tulee siten seurata huolellisesti raskauden aikana teratogeenisuusriskin välttämiseksi. Insuliinin käyttö on tarpeen tällaisissa tilanteissa. Potilaiden, jotka suunnittelevat raskautta, tulee ottaa yhteyttä lääkäriinsä.

Glimepiridin käyttöön liittyvä riski

Glimepiridin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on ilmennyt lisääntymistoksisuutta, joka todennäköisesti liittyi glimepiridin farmakologiseen vaikutukseen (hypoglykemiaan) (ks. kohta 5.3).

Glimepiridiä ei siten tule käyttää raskauden aikana.

Jos glimepiridihoitoa saava potilas suunnittelee raskautta tai jos raskaus todetaan, vaihto insuliinihoitoon tulee tehdä mahdollisimman pian.

Imetys

Eritymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Glimepiridi erittyy rotan maitoon. Glimepiridihoidon aikana ei tule imettää, koska muut sulfonyyliureat erittyvät äidinmaitoon ja riski imetettävän lapsen hypoglykemiasta on olemassa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Potilaan kyky keskittyä ja reagoida saattaa olla huonontunut hypoglykemian tai hyperglykemian seurauksena tai esim. niistä johtuvan näön heikkenemisen seurauksena. Tämä voi aiheuttaa vaaraa tilanteissa, joissa näillä taidoilla on suuri merkitys (esim. autolla ajo tai koneiden käyttö).

Potilaita tulee neuvoa varautumaan hypoglykemian välttämiseen autoa ajaessaan. Tämä on erityisen tärkeää niille potilaille, joilla on toistuvia hypoglykemioita, tai joiden kyky tunnistaa hypoglykemian varoituseireita on huonontunut tai puuttuu. Näissä oloissa tulee harkita, onko suositeltavaa ajaa autolla tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavat kliinisistä tutkimuksista saadut haittavaikutukset perustuvat glimepiridistä ja muista sulfonyyliureoista saatuihin kokemuksiin. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmittäin sekä esiintyvyyden mukaan alenevassa järjestyksessä (hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

Harvinaiset: trombosytopenia, leukopenia, granulositypenia, agranulosytoosi, erytropenia, hemolyyttinen anemia ja pansytopenia, jotka korjaantuvat yleensä hoidon lopettamisen jälkeen.

Tuntematon: vaikea trombosytopenia, jossa verihiutaleiden määrä on alle 10 000/mikrol, ja trombosytopeeninen purppura.

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinaiset: leukosytoklastinen vaskuliitti, lievät yliherkkyysoireet, jotka voivat kehittyä vakaviksi reaktioiksi, ja joihin liittyy hengenahdistusta, verenpaineen lasku ja joskus sokki.

Tuntematon: ristiallergia sulfonyyliureoille, sulfonamideille tai sukulaisaineille on mahdollinen.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Harvinaiset: hypoglykemia

Nämä hypoglykeemiset reaktiot ilmenevät useimmiten heti, saattavat olla vakavia eivätkä aina ole helposti korjattavissa. Tällaisten reaktioiden ilmeneminen riippuu, kuten kaikessa diabeteksen lääkehoidossa, yksilöllisistä tekijöistä, kuten ruokailutottumuksista ja annoksesta (ks. myös kohta 4.4).

Silmät

Tuntematon: ohimenevät, verensokerin muutoksista johtuvat näköhäiriöt etenkin hoidon alussa

Ruoansulatuselimistö

Hyvin harvinaiset: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsan turvotus, vatsavaivat sekä vatsakipu, jotka johtavat harvoin hoidon keskeyttämiseen.

Maksa ja sappi

Hyvin harvinaiset: poikkeava maksan toiminta (esim. kolestaasia ja keltaisuutta), hepatiitti ja maksan vajaatoiminta

Tuntematon: maksaentsyymien nousu

Iho ja ihonalainen kudos

Tuntematon: ihon yliherkkyysoireita, kuten kutinaa, ihottumaa, urtikariaa ja valoyliherkkyyttä, saattaa esiintyä

Tutkimukset

Hyvin harvinaiset: veren natriumpitoisuuden lasku.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Yliannoksen jälkeen saattaa esiintyä hypoglykemiaa, joka voi kestää 12 tunnista aina 72 tuntiin ja uusiutua toipumisen jälkeen. Oireita saattaa ilmaantua vasta 24 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Yleensä sairaalatarkkailu on tämän vuoksi suositeltavaa. Pahoinvointia, oksentelua ja ylävatsan kipua saattaa esiintyä. Hypoglykemiaan liittyy usein myös hermostollisia oireita kuten levottomuutta, vapinaa, näköhäiriöitä, koordinaatiohäiriöitä, uneliaisuutta, tajuttomuus ja kouristuksia.

Hoito käsittää ensisijaisesti glimepiridin imeytymisen estämisen oksettamalla ja sen jälkeen antamalla lääkehiiltä (adsorbentti) ja natriumsulfaattia (laksatiivi) veden tai virvoitusjuoman kanssa. Mahahuuhtelu on aiheellista, jos lääkettä on nautittu suuria määriä, tämän jälkeen annetaan lääkehiiltä ja natriumsulfaattia. (Vakava) yliannostus vaatii sairaalahoitoa teho-osastolla. Glukoosin antaminen aloitetaan mahdollisimman pian, tarvittaessa annetaan aluksi 50 ml 50 % glukoosiliuosta suoneen nopeana injektiona, sen jälkeen 10 % glukoosiliuosta infuusiona seuraten tarkasti veren sokeripitoisuutta. Hoito jatkuu oireiden mukaisesti.

Erityisesti hoidettaessa lasten tai nuorten vahingossa nauttimien glimepiriditablettien aiheuttamaa hypoglykemiaa, glukoosiannos tulee sovittaa huolellisesti pitäen mielessä vaarallisen hyperglykemian mahdollisuus. Verensokeria on seurattava tarkoin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, lukuun ottamatta insuliineja: Sulfonyyliureat, ATC-koodi: A10BB12

Glimepiridi on suun kautta annettaessa aktiivinen verensokeria laskeva aine, joka kuuluu sulfonyyliureoiden ryhmään. Sitä voidaan käyttää tyypin 2 diabeteksen hoitoon.

Glimepiridi toimii pääasiassa stimuloimalla insuliinin vapautumista haiman saarekkeiden beetasoluista. Kuten muillakin sulfonyyliureoilla, tämä vaikutus perustuu beetasolujen parantuneeseen vasteeseen fysiologiselle glukoosiärsykkeelle. Lisäksi glimepiridillä näyttää olevan ekstrapankreaattisia vaikutuksia, joita oletetaan olevan muillakin sulfonyyliureoilla.

Insuliinin vapautuminen

Sulfonyyliureat säätelevät insuliinin eritystä sulkemalla ATP-herkän kaliumkanavan beetasolun seinämässä. Kaliumkanavan sulkeminen indusoi depolarisaation beetasoluissa ja johtaa - avaamalla kalsium-kanavat - lisääntyneeseen kalsiumin virtaukseen soluun.

Tämä johtaa insuliinin vapautumiseen eksosytoosilla.

Glimepiridi sitoutuu suurella vaihtotaajuudella beetasolujen kalvoproteiiniin, joka liittyy ATP-herkkään kaliumkanavaan. Glimepiridi sitoutuu eri kohtaan kuin muut sulfonyyliureat yleensä.

Ekstrapankreaattinen aktiivisuus

Ekstrapankreaattisia vaikutuksia ovat esim. perifeeristen kudosten parantunut insuliiniherkkyys ja maksan alentunut insuliinin käyttö.

Glukoosin otto verestä perifeerisiin lihaksiin ja rasvakudokseen tapahtuu erityisten solukalvossa sijaitsevien kuljettajaproteiinien välityksellä. Glukoosin kuljetus näihin kudoksiin on nopeutta rajoittava vaihe glukoosin käytössä. Glimepiridi lisää hyvin nopeasti glukoosia aktiivisesti kuljettavien molekyylien määrää lihas- ja rasvasolujen seinämässä, johtaen glukoosin oton stimulaatioon.

Glimepiridi lisää glukosylfosfatidyl-inositoli-spesifisen fosfolipaasi C:n aktiivisuutta, joka saattaa korreloida lääkkeen indusoimaan lipogeneesiin ja glukogeneesiin eristetyissä rasva- ja lihassoluissa.

Glimepiridi estää maksan glukoosin tuottoa lisäämällä fruktoosi-2,6-bifosfaatin solun sisäistä pitoisuutta, joka vuorostaan estää glukoneogeneesiä.

Yleistä

Terveillä vapaaehtoisilla pienin vaikuttava suun kautta otettava annos on noin 0,6 mg. Glimepiridin vaikutus on annoksesta riippuva ja toistettavissa. Fysiologinen vaste akuutille fyysiselle rasitukselle eli insuliinin erityksen väheneminen, on yhä havaittavissa glimepiridihoidon aikana.

Tehossa ei havaittu merkittävää eroa otettaessa lääkevalmiste 30 min ennen tai juuri ennen ateriaa. Diabeetikoilla voidaan saavuttaa hyvä metabolinen tasapaino 24 tunniksi kerta-annoksella.

Vaikka glimepiridin hydroksi-metaboliitti aiheutti pienen, mutta selvän laskun seerumin glukoosissa terveillä vapaaehtoisilla, se vastaa vain pienestä osasta koko lääkevaikutuksessa.

Yhdistelmähoito metformiinin kanssa

Yhdessä tutkimuksessa on osoitettu, että potilaat, joiden hoitotasapaino ei ole riittävän hyvä suurimmalla päivittäisellä metformiiniannoksella, hyötyivät samanaikaisesta glimepiridilääkityksestä.

Yhdistelmähoito insuliinin kanssa

Kokemusta yhdistelmähoidosta insuliinin kanssa on vähän. Potilaille, joilla ei ole saatu riittävän hyvää hoitotasapainoa yksinään glimepiridin maksimiannoksella, voidaan aloittaa samanaikainen insuliinihoito. Kahdessa tutkimuksessa yhdistelmähoito tuotti yhtäläisen metabolinen tasapainon paranemisen kuin insuliini yksinään; kuitenkin vaadittu insuliinin keskimääräinen annos oli yhdistelmähoidossa pienempi.

Erityispotilasryhmät

Lapset ja nuoret

Kliininen tutkimus, jossa oli aktiivi kontrolli mukana (glimepiridi enintään 8 mg:n päivittäisannoksella tai metformiini enintään 2 000 mg:n päivittäisannoksella) ja joka kesti 24 viikkoa, tehtiin 285 lapselle (8–17-vuotiaita), joilla oli tyypin 2 diabetes.

Sekä glimepiridi että metformiini laskivat merkitsevästi HbA_{1c}:tä verrattuna lähtötasoon (glimepiridi -0,95 (SE 0,41); metformiini -1,39 (SE 0,40)). Glimepiridi ei kuitenkaan saavuttanut non-inferioriteettikriteeriä verrattuna metformiiniin, kun tarkasteltiin keskimääräistä muutosta lähtötason HbA_{1c}:ssä. Ero hoitojen välillä oli 0,44 % metformiinin eduksi. 95 % luottamusvälin yläraja (1,05) erolle ei ollut alle 0,3 %:n non-inferioriteettirajan.

Glimepiridihoidon jälkeen mitään uusia haittavaikutuksia ei havaittu lapsilla verrattuna aikuisiin, joilla on tyypin 2 diabetes mellitus. Pitkäaikaista teho- tai turvallisuustietoa ei ole saatavissa lapsipotilaista.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen: Glimepiridin hyötyosuus suun kautta annettuna on täydellinen. Ruoalla ei ole merkittävää vaikutusta imeytymiseen, ainoastaan imeytymisnopeus hidastuu hieman. Maksimipitoisuudet seerumissa (C_{max}), saavutetaan noin 2,5 tuntia oraalisen annoksen nauttimisesta (keskiarvo 0,3 µg/ml toistuvassa annostelussa 4 mg päivässä) ja sekä C_{max}:in että AUC:n (pitoisuus/aika-pinta-ala) ja annoksen välillä on lineaarinen suhde.

Jakautuminen: Glimepiridillä on hyvin alhainen jakautumistilavuus (noin 8,8 l), joka vastaa suunnilleen albumiinin jakautumistilavuutta, korkea proteiineihin sitoutuminen (> 99 %) ja alhainen puhdistuma (noin 48 ml/min).

Eläimillä glimepiridi erittyy äidinmaitoon. Glimepiridi läpäisee istukan. Veri-aivoesteen läpäisykyky on alhainen.

Biotransformaatio ja eliminoituminen: Glimepiridin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika, jolla on merkitystä seerumin pitoisuuksille toistuvassa annostelussa, on noin 5–8 tuntia. Suurilla annoksilla puoliintumisaika pitenee hieman.

Radioaktiivisella isotoopilla merkityn glimepiridin kerta-annoksen jälkeen 58 % aktiivisuudesta kertyi virtsaan, ja 35 % ulosteeseen. Muuttumatonta lääkeainetta ei todettu virtsasta. Kaksi metaboliittia - luultavasti maksametabolian seurauksena (pääosin CYP2C9 välityksellä)- todettiin sekä virtsasta että ulosteesta: hydroksi-johdos ja karboksi-johdos. Glimepiridin oraalisen annon jälkeen näiden metaboliittien eliminaation puoliintumisajat olivat vastaavasti 3–6 ja 5–6 tuntia.

Verrattaessa kerta-annosta ja toistuvaa antoa kerran päivässä, ei farmakokinetiikassa esiintynyt merkittäviä eroja, ja yksilöiden väliset erot olivat hyvin pienet. Merkittävää kertymistä kudoksiin ei todettu.

Erityispotilasryhmät

Farmakokinetiikka oli samanlaista miehillä ja naisilla, samoin kuin nuorilla ja iäkkäillä (yli 65 v.) potilailla. Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli alhainen, glimepiridin puhdistuma pyrki kasvamaan ja keskimääräiset pitoisuudet seerumissa laskemaan, ilmeisimmin johtuen alemmasta proteiineihin sitoutumisesta ja siten nopeammasta eliminaatiosta.

Kahden metaboliitin renaalinen eliminaatio oli heikentynyt. Kaiken kaikkiaan kudoksiin kertymisriskin ei oleteta kasvaneen tällaisilla potilailla.

Farmakokinetiikka viidellä terveellä ei-diabeetikolla sappitieleikkauksen jälkeen oli samanlaista kuin terveillä vapaaehtoisilla.

Lapset ja nuoret

Ilman paastoa tehty tutkimus, joka selvitti 1 mg:n glimepiridisyksittäisannoksen farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja siedettävyyttä 30 lapsipotilaalla (4 lasta, iältään 10–12-vuotiaita ja 26 lasta, iältään 12–17-vuotiaita), joilla oli tyyppi 2 diabetes, osoitti keskimääräisen $AUC_{(0-last)}$:n, C_{max} :n ja $t_{1/2}$:n samanlaisiksi kuin aiemmin on todettu aikuisista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Havaituilla prekliinisillä vaikutuksilla, jotka tapahtuivat selvästi suuremmilla annoksilla kuin ihmisillä on enimmillään käytetty, oli vähäistä kliinistä merkitystä, tai ne johtuivat aineen farmakodynaamisista vaikutuksista (hypoglykemia). Havaitut prekliiniset vaikutukset perustuvat tavanomaisiin farmakologisiin turvallisuustutkimuksiin (toksikologiset tutkimukset toistetussa annossa, genotoksisuus-, karsinogeenisuus- ja lisääntymistoksikologiset tutkimukset). Viime mainitun (kattaen sikiötoksisuuden, teratogeenisuuden ja kehitykseen liittyvän toksisuuden) yhteydessä havaittujen haittavaikutusten katsottiin olevan aineen sekundäärisiä hypoglykeemisiä vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
natriumtärkkelysglykolaatti, tyyppi A
mikrokiteinen selluloosa
povidoni K30
magnesiumstearaatti

1 mg tabletit: punainen rautaoksidi (E172)

2 mg tabletit: keltainen rautaoksidi (E172), indigokarmiini (E132)

3 mg tabletit: keltainen rautaoksidi (E172)

4 mg tabletit: indigokarmiini (E132)
6 mg tabletit: paraoranssi (E110)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Glimepirid Orion 1 mg tabletit: 2 vuotta.
Glimepirid Orion 2 mg, 3 mg, 4 mg ja 6 mg tabletit: 3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpinäkyvä PVC/alumiini-läpipainopakkaus.
10, 20, 30, 50, 60, 90 ja 120 tablettia (10 tabletin läpipainopakkauksissa).
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

1 mg tabletti: 19410
2 mg tabletti: 19411
3 mg tabletti: 19412
4 mg tabletti: 19413
6 mg tabletti: 19414

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.3.2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.4.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.8.2013