

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Glimepirid Sandoz 1 mg tabletti
Glimepirid Sandoz 2 mg tabletti
Glimepirid Sandoz 3 mg tabletti
Glimepirid Sandoz 4 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 1 mg, 2 mg, 3 mg tai 4 mg glimepiridiä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Jokainen tabletti sisältää 142,22 mg laktoosimonohydraattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Glimepirid Sandoz 1 mg: vaaleanpunaisia, hieman laikukkaita, pitkänomaisia, litteitä, viistoreunaisia tabletteja, joissa molemmilla puolilla jakouurre ja toisella puolella kohokuviointi ”G1”.

Glimepirid Sandoz 2 mg: vihreitä, hieman laikukkaita, pitkänomaisia, litteitä, viistoreunaisia tabletteja, joissa molemmilla puolilla jakouurre ja toisella puolella kohokuviointi ”G2”.

Glimepirid Sandoz 3 mg: vaaleankeltaisia, hieman laikukkaita, pitkänomaisia, litteitä, viistoreunaisia tabletteja, joissa molemmilla puolilla jakouurre ja toisella puolella kohokuviointi ”G3”.

Glimepirid Sandoz 4 mg: sinisiä, hieman laikukkaita, pitkänomaisia, litteitä, viistoreunaisia tabletteja, joissa molemmilla puolilla jakouurre ja toisella puolella kohokuviointi ”G4”.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Glimepiridi on tarkoitettu tyypin 2 diabeteksen hoitoon, kun ruokavalio, liikunta ja painon pudotus eivät yksinään tuota riittävää verensokerin laskua.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suun kautta

Onnistuneen diabeteksen hoidon perustana ovat oikea ruokavalio, liikunta sekä säännöllinen veren ja virtsan seuranta. Jos potilas ei noudata suositeltua ruokavaliota, tilannetta ei voi kompensoida tableteilla tai insuliinilla.

Annostus perustuu veren ja virtsan sokeripitoisuuden määrityksiin.

Useita annosvahvuuksia on saatavilla erilaisiin annostarpeisiin.

Aloitusannos on 1 mg glimepiridiä päivässä. Tätä annosta tulee käyttää myös ylläpito­hoidossa, jos annoksella on saavutettu hyvä hoitotasapaino.

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

Yli 4 mg:n vuorokausiannos antaa paremman tuloksen vain poikkeustapauksissa.

Suosittel­tu maksimiannos on 6 mg:a glimepiridiä vuorokaudessa.

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

Potilaille, joilla ei ole saatu riittävän hyvää hoitotasapainoa glimepiridin maksimiannoksella, voidaan hoitoon lisätä tarvittaessa insuliini. Insuliinihoito aloitetaan pienillä annoksilla. Annosta lisätään tarvittaessa halutun metabolisen tasapainon saavuttamiseksi glimepiridiannoksen pysyessä ennallaan. Yhdistelmähoito tulee aloittaa lääkärin tarkassa valvonnassa.

Yleensä riittää, kun glimepiridiä otetaan kerran päivässä. Tabletit tulee nauttia juuri ennen kunnollista aamiaista tai sen aikana. Jos aamiaista ei syödä, tabletit nautitaan juuri ennen päivän ensimmäistä pääateriaa tai sen aikana.

Seuraavaa lääk­eannosta ei saa suurentaa unohtuneen lääkkeenoton vuoksi.

Pelkkä dieettihoito riittänee hoitotasapainon ylläpitämiseksi, jos potilas saa hypoglykeemisen reaktion 1 mg:n glimepiridiannoksella vuorokaudessa.

Hoitotasapainon parantuessa glimepiridin tarve saattaa pienentyä lisääntyneen insuliiniherkkyyden takia. Hypoglykemian välttämiseksi annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä tulee harkita riittävän ajoissa.

Annoksen muuttamista tulee harkita, jos potilaan paino tai elämäntavat muuttuvat tai kun muut tekijät aiheuttavat suurentuneen hypo- tai hyperglykemian riskin.

Siirtyminen muista oraalisis­ta hypoglykeemisistä lääkkeistä glimepiridiin:

Siirtyminen muista oraalisis­ta hypoglykeemisistä lääkkeistä glimepiridiin on yleensä mahdollista.

Aiemman diabeteslääkkeen vahvuus ja puoliintumisaika tulee ottaa huomioon vaihdettaessa glimepiridiin. Joissakin tapauksissa, erityisesti jos diabeteslääkkeen puoliintumisaika on pitkä (esim. klooripropamidi), on muutaman päivän tauko suositeltavaa, jotta välttyttäisiin hypoglykeemisten reaktioiden riskiä lisäävältä yhteisvaikutukselta.

Suosittel­tu aloitusannos on 1 mg glimepiridiä päivässä. Sokeritasapainon perusteella voidaan glimepiridiannosta suurentaa asteittain, kuten on mainittu hoidon aloituksen kohdalla.

Siirtyminen insuliinista glimepiridiin:

Poikkeustapauksissa tyypin 2 diabeetikoiden, joita on hoidettu insuliinilla, siirtyminen glimepiriditabletteihin voi olla perusteltua. Tämä siirtyminen täytyy suorittaa lääkärin tarkan valvonnan alaisena.

Erytis­potilasryhmät

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

Katso kohta 4.3.

Pediatriset potilaat

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.

Antotapa

Tabletit niellään pureskelematta nesteen kera.

4.3 Vasta-aiheet

Glimepiridin käyttö on vasta-aiheista seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys glimepiridille, muille sulfonyyliureoille tai sulfonamideille tai kohdassa 6.1 mainituille muille apuaineille
- tyypin 1 diabetes mellitus
- diabeettinen kooma
- ketoasidoosi
- vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta. Potilaat, joilla on vaikea maksan tai munuaisten toiminnanhäiriö, tulee siirtää insuliinihoitoon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Glimepiridi tulee ottaa juuri ennen ateriaa tai sen aikana.

Glimepiridihoito saattaa johtaa hypoglykemiaan, jos ateriat nautitaan epäsäännöllisesti tai varsinkin, jos ne jäävät pois. Hypoglykemia mahdollisia oireita ovat päänsärky, voimakas näläntunne, pahoinvointi, oksentelu, väsymys, uneliaisuus, unihäiriöt, levottomuus, aggressiivisuus, heikentynyt keskittymiskyky, heikentynyt huomio- ja reaktiokyky, depressio, sekavuus, puhe- ja näköhäiriöt, afasia, vapina, halvausoireet, tuntohäiriöt, huimaus, avuttomuus, itsekontrollin puute, delirium, kouristukset, raukeus ja tajunnan lasku koomaan asti, pinnallinen hengitys ja bradykardia. Lisäksi saattaa esiintyä adrenergisestä vastavaikutusmekanismista johtuvia oireita, kuten hikoilu, nihkeä iho, ahdistuneisuus, takykardia, hypertensio, sydämentykytys, angina pectoris ja sydämen rytmihäiriöt.

Vakavan hypoglykeemisen kohtauksen kliininen kuva voi muistuttaa halvauskohtausta.

Hypoglykemia oireet häviävät yleensä, jos hiilihydraattia (sokeria) annetaan välittömästi. Keinotekoiset makeutusaineet eivät nosta verensokeria.

Muista sulfonyyliureoista tiedetään, että aluksi menestyksellisestä hoidosta huolimatta hypoglykemia voi toistua.

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

Seuraavat tekijät lisäävät hypoglykemia riskiä:

- haluttomuus tai (vanhuksilla yleisimmin) kyvyttömyys yhteistyöhön
- aliravitsemus, epäsäännölliset ruoka-ajat, väliin jätetyt ateriat tai paastot
- ruokavalion muutokset
- epätasapaino liikunnan ja hiilihydraattien saannin välillä
- alkoholin käyttö; varsinkin, jos aterioita jää väliin
- munuaisten vajaatoiminta
- vakava maksan vajaatoiminta
- glimepiridin yliannostus
- tietyt kompensoimattomat endokrinologiset häiriöt, jotka vaikuttavat hiilihydraattimetaboliaan tai hypoglykemia vastavaikutusmekanismiin (esim. tietyt kilpirauhasen tai aivolisäkkeen etulohkon toiminnan häiriöt ja lisämunuaisten kuoren vajaatoiminta)
- tiettyjen muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

Glimepiridihoito vaatii säännöllisiä veren ja virtsan sokeripitoisuuksien mittauksia. Lisäksi glykosyloituneen hemoglobiinin suhteellisen osuuden määrittäminen on suositeltavaa.

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

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

Glimepiridin käytöstä ei ole saatu kokemusta koskien potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, tai dialyysipotilaita. Näiden potilaiden siirtäminen insuliinihoitoon on aiheellista.

Hoito sulfonyyliureoilla voi johtaa hemolyyttiseen anemiaan, jos potilaalla on G6PD:npuutos. Koska glimepiridi kuuluu sulfonyyliureoiden ryhmään, varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on G6PD:npuutos, ja vaihtoehtoa sulfonyyliurealle on harkittava.

Tämä lääke sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen, galaktoosi-intoleranssi, Lapp-laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Otettaessa glimepiridiä samanaikaisesti tiettyjen muiden lääkkeiden kanssa voi seurauksena olla sekä glimepiridin verensokeripitoisuutta alentavan vaikutuksen ei-toivottua voimistumista että sen heikkenemistä. Siksi muita lääkkeitä tulee ottaa vain lääkärin valvonnassa tai hänen määräyksestään.

Glimepiridi metaboloituu sytokromi P450 2C9:n (CYP2C9) kautta. Tiedetään, että sen metaboliaan vaikuttaa CYP2C9:n indusoiden (esim. rifampisiini) tai estäjien (esim. flukonatsoli) samanaikainen nauttaminen.

Kirjallisuudessa raportoidun *in vivo* interaktiotutkimuksen tulokset kertovat, että glimepiridin AUC kasvaa kaksinkertaiseksi flukonatsolin (yksi potenteimmista CYP2C9:n estäjistä) vaikutuksesta.

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

Hypoglykeemiset reaktiot, jotka johtuvat voimistuneesta verensokeripitoisuutta laskevasta vaikutuksesta, ovat mahdollisia käytettäessä samanaikaisesti glimepiridiä ja seuraavia lääkevalmisteita:

- fenyylibutatsoni, atsapropratsoli ja oksifenbutatsoli
- insuliini ja oraaliset diabeteslääkkeet, kuten metformiini
- salisylaattit ja p-amino-salisyylihappo
- anaboliset steroidit ja miessukupuolihormonit
- kloramfenikoli, tietyt pitkävaikutteiset sulfonamidit, tetrasykliinit, kinoloni-antibiootit ja klaritromysiini
- kumariiniantikoagulantit
- fenfluramiini
- disopyramidi
- fibraatit
- ACE:n estäjät
- fluoksetiini, MAO:n estäjät
- allopurinoli, probenesidi, sulfinpyratsoli
- sympatolyytit
- syklofosfamidi, trofosfamidi ja ifosfamidi
- mikonatsoli, flukonatsoli
- pentoksifylliini (parenteraalisesti annetut suuret annokset)
- tritogualiini.

Glimepiridin verensokeripitoisuutta alentavan vaikutuksen väheneminen ja siitä johtuva verensokerin nousu saattaa ilmaantua annettaessa glimepiridiä samanaikaisesti seuraavia lääkeaineita sisältävien lääkevalmisteiden kanssa:

- estrogeenit ja progestageenit
- salureetit, tiatsididiureetit
- kilpirauhashormonit, glukokortikoidit
- fenotiatsiinijohdannaiset, klooripromatsiini
- adrenaliini ja sympatomimeetit
- nikotiinihappo (suuret annokset) ja nikotiinihappojohdannaiset
- laksatiivit (pitkäaikaiskäytössä)
- fenytoini, diatsoksidi
- glukagoni, barbituraatit ja rifampisiini
- asetatsoliamidi.

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

Sympatolyttisten lääkkeiden, kuten beetasalpaajat, klonidiini, ja reserpiini, vaikutuksen aikana hypoglykemian adrenergisen vastasäätelyn merkit voivat olla vähäisempiä tai puuttua kokonaan.

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

Glimepiridi saattaa joko voimistaa tai heikentää kumariinijohdosten vaikutuksia.

Kolesevelaami sitoutuu glimepiridiin ja vähentää glimepiridin imeytymistä ruoansulatuskanavasta. Yhteisvaikutusta ei havaittu, kun glimepiridi otettiin vähintään 4 tuntia ennen kolesevelaamia. Siksi glimepiridi tulee antaa vähintään 4 tuntia ennen kolesevelaamia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Diabetekseen liittyvä riski

Epänormaalit veren sokeripitoisuudet raskauden aikana liittyvät synnynnäisten epämuodostumien ja perinataalikuolleisuuden korkeampaan esiintyvyyteen. Veren glukoosipitoisuutta tulee seurata tarkasti raskauden aikana, jotta teratogeeninen riski voidaan välttää. Näissä olosuhteissa tulee käyttää insuliinia. Potilaiden, jotka suunnittelevat raskautta, tulee keskustella asiasta lääkärin kanssa.

Glimepiridiin liittyvä riski

Glimepiridin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeet ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta, joka todennäköisesti on seurausta glimepiridin farmakologisesta vaikutuksesta (hypoglykemiasta) (ks. kohta 5.3).

Glimepiridiä ei tule käyttää raskauden aikana. Jos glimepiridihoidon aikana potilas harkitsee raskautta tai hänellä todetaan raskaus, tulee hoito vaihtaa mahdollisimman nopeasti insuliinihoitoon.

Imetys

Glimepiridin erittymistä äidinmaitoon ei tunneta. Glimepiridi erittyy maitoon rotalla. Koska muut sulfonyyliureajohdannaiset erittyvät äidinmaitoon ja hypoglykemian mahdollisuus imeväisillä on olemassa, imetystä ei suositella glimepiridihoidon aikana.

Hedelmällisyys

Vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavana tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia glimepiridin vaikutuksista ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Potilaan kyky keskittyä ja reagoida saattaa olla huonontunut hypoglykemian tai hyperglykemian

seurauksena tai esimerkiksi näön heikkenemisen seurauksena. Tämä voi aiheuttaa vaaraa tilanteissa, joissa näillä taidoilla on suuri merkitys (esim. autolla ajo tai koneiden käyttö).

Potilaita tulee neuvoa huolehtimaan varotoimista hypoglykemian välttämiseksi autoa ajaessaan. Tämä on erityisen tärkeää niille potilaille, joiden kyky tunnistaa hypoglykemian varoituseireita on huonontunut tai puuttuu tai joilla on toistuvia hypoglykeemisiä episodeja. 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 yleiset ($\geq 1/10$),
yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),
harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$),
hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$),
tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

Harvinaiset: trombosytopeniaa, leukopeniaa, granulositytopeniaa, agranulosytoosia, erytrosytopeniaa, hemolyyttistä anemiaa ja pansytopeniaa voi esiintyä. Yleensä nämä muutokset korjaantuvat lääkevalmisteen käytön keskeyttämisen jälkeen.

Tuntemattomat: vaikea trombosytopenia (verihiutalearvo alle 10 000/ μ l) ja trombosytopeninen purppura.

Immuunijärjestelmä

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

Tuntematon: ristiallergia sulfonyyliureoille, sulfonamideille tai johdannaisille on mahdollista.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Harvinaiset: hypoglykemia.

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

Silmät

Tuntematon: varsinkin hoidon alussa voi esiintyä ohimeneviä näköhäiriöitä, jotka johtuvat verensokeripitoisuuden muutoksista.

Ruoansulatuselimistö

Harvinaiset: makuhäiriö.

Hyvin harvinaiset: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, kylläisyyden tunne vatsassa sekä vatsakipu, jotka johtavat vain harvoin hoidon keskeyttämiseen.

Maksa ja sappi

Hyvin harvinaiset: epänormaali maksan toiminta (esim. kolestaasi ja keltaisuus), hepatiitti ja maksan vajaatoiminta.

Tuntematon: maksaentsyymien nousu.

Iho ja ihonalainen kudos

Harvinaiset: alopesia.

Tuntematon: ihon yliherkkyysreaktioita saattaa esiintyä, kuten kutinaa, ihottumaa, urtikariaa ja

valoyliherkkyyttä.

Tutkimukset

Harvinaiset: painonnousu.

Hyvin harvinaiset: seerumin natriumpitoisuuden lasku.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri. PL 55. FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Oireet

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 potilaan tarkkailu sairaalassa on tämän vuoksi suositeltavaa. Pahoinvointia, oksentelua ja ylävatsan kipua saattaa esiintyä. Hypoglykemiaan voi yleensä liittyä myös hermostollisia oireita kuten levottomuutta, vapinaa, näköhäiriöitä, koordinaatiohäiriöitä, uneliaisuutta, kooma ja kouristuksia.

Hoito

Yliannostuksen hoito koostuu pääasiassa glimepiridin imeytymisen ehkäisemisestä antamalla aktiivihiihtä (adsorbentti) ja natriumsulfaattia (laksatiivi). Vatsahuuhtelu tulee kyseeseen suurien yliannosten nauttimisen yhteydessä, jonka jälkeen hoitoa jatketaan aktiivihiihtellä ja natriumsulfaatilla. Vakavissa yliannostustapauksissa sairaalahoidon teho-osastolla on indikoitu. Aloita glukoosin anto niin pian kuin mahdollista, tarvittaessa 50 % liuoksena 50 ml bolusinjektiona, jonka jälkeen jatketaan 10 % infuusioliuoksella ja tarkalla veren glukoosipitoisuuden seurannalla. Jatketaan oireenmukaisella hoidolla.

Pediatriset potilaat

Erityisesti hoidettaessa lasten tai nuorten vahingossa nauttimien glimepiriditablettien aiheuttamaa hypoglykemiaa, glukoosiannos tulee määrittää 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: sulfonyyliureoiden.

ATC-koodi: A10BB12.

Glimepiridi on nieltynä aktiivinen verensokeria laskeva aine, joka kuuluu sulfonyyliureoiden ryhmään. Sitä voidaan käyttää insuliinista riippumattoman diabetes mellituksen hoitoon.

Vaikutusmekanismi

Glimepiridi toimii pääasiassa stimuloimalla insuliinin vapautumista haiman saarekkeiden beetasoluista.

Kuten muillakin sulfonyyliureoilla, tämä vaikutus perustuu beetasolujen parantuneeseen vasteeseen fysiologiselle glukoosiärsykkeelle. Lisäksi glimepiridillä on selviä ekstrapankreaattisia vaikutuksia, joita oletetaan olevan muillakin sulfonyyliureoilla.

Insuliinin vapautuminen

Sulfonyyliureat säätelevät insuliinin erityistä sulkeamalla ATP-herkän kalium-kanavan beetasolun seinämässä. Kalium-kanavan 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 yleensä muut sulfonyyliureat.

Ekstrapankreaattinen aktiivisuus

Muualle kuin haimaan kohdistuvia, ekstrapankreaattisia, vaikutuksia ovat esim. perifeeristen kudosten parantunut insuliiniherkkyys ja maksan vähentynyt 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 glykosyylifosfatidyyli-inositoli-spesifisen fosfolipaasi C:n aktiivisuutta, joka saattaa korreloida lääkkeen indusoimaan lipogeneesiin ja glykogeneesiin eristetyissä rasva- ja lihassoluissa.

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

Yleistä

Terveissä pienin vaikuttava nielty annos on noin 0,6 mg. Glimepiridin vaikutus on annoksesta riippuva ja toistettavissa. Fysiologinen vaste akuutille fyysiselle rasitukselle eli insuliinin erityksen vähenemiselle, on yhä havaittavissa glimepiridihoidon aikana.

Tehossa ei havaittu merkitsevää eroa otettaessa lääke 30 min ennen tai juuri ennen ateriaa.

Diabeetikoille voidaan saada hyvä metabolinen tasapaino 24 tunniksi kerta-annoksella.

Vaikka glimepiridin hydroksi-metaboliitti aiheutti terveille vapaaehtoisille pienen, mutta selvän laskun seerumin glukoosissa, 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 yhdistelmähoitosta 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 yhdistelmähoitossa pienempi.

Erityis potilasryhmät

Pediatriset potilaat

Kliininen tutkimus, jossa oli mukana aktiiviverrokki (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 ei ole havaittu lapsilla ilmenneitä haittavaikutuksia, jotka olisivat uusia verrattuna aikuisiin, joilla on tyypin 2 diabetes mellitus. Teho- tai turvallisuustietoa pitkäkestoisesta

hoidosta ei ole saatavissa lapsipotilaista.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Niellyn glimepiridin biologinen hyötyosuus 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 lääkityksessä annoksella 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 pieni jakautumistilavuus (noin 8,8 l), joka vastaa suunnilleen albumiinin jakautumistilavuutta, suuri proteiineihin sitoutuminen (> 99 %) ja hidas puhdistuma (noin 48 ml/min). Eläimissä glimepiridi erittyy äidinmaitoon. Glimepiridi läpäisee istukan. Veri-aivoesteen läpäisykyky on vähäinen.

Biotransformaatio ja eliminoituminen

Glimepiridin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika, jolla on merkitystä seerumin pitoisuuksille toistuvassa lääkityksessä, on noin 5 - 8 tuntia. Suuria annoksia käytettäessä puoliintumisaika pitenee hieman.

Radioaktiivisella isotoopilla merkityn glimepiridin kerta-annoksen oton jälkeen 58 % radioaktiivisuudesta kertyi virtsaan ja 35 % ulosteeseen. Muuttumatonta lääkeainetta ei todettu virtsasta. Kahta metaboliittia, hydroksijohdosta ja karboksijohdosta, – luultavasti maksametaboliassa syntyneitä (pääentsyymi on CYP2C9) – todettiin sekä virtsasta että ulosteesta. Glimepiridin oraalisen annon jälkeen näiden metaboliittien eliminaation puoliintumisajat olivat vastaavasti 3 - 6 ja 5 - 6 tuntia.

Verrattaessa kerta-annoksen ottamista ja toistuvaa lääkitystä ei farmakokineetikassa esiintynyt merkittäviä eroja, ja yksilöiden väliset erot olivat hyvin pienet. Merkittävää kertymistä kudoksiin ei todettu.

Erityis potilasryhmät

Farmakokineetiikka oli samanlaista miesten ja naisten elimistössä, samoin kuin nuorissa ja iäkkäissä (yli 65 -vuotiaissa) potilaissa. Potilaissa, joiden kreatiniinipuhdistuma oli alhainen, glimepiridin puhdistuma pyrki nopeutumaan ja keskimääräiset pitoisuudet seerumissa laskemaan, ilmeisimmin johtuen vähäisemmästä proteiineihin sitoutumisesta ja siten nopeammasta eliminaatiosta. Kahden metaboliitin renaalinen eliminaatio oli heikentynyt. Kaiken kaikkiaan kudoksiin kertymisriskin ei oleteta kasvavan munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita lääkittäessä.

Farmakokineetiikka viiden terveeseen ei-diabeetikkopotilaan elimistössä sappitieleikkauksen jälkeen oli samanlaista kuin terveissä vapaaehtoisissa.

Pediatriset potilaat

Ilman paastoa tehty tutkimus, joka selvitti 1 mg:n glimepiridi-yksittäisannoksen farmakokineetiikkaa, turvallisuutta ja siedettävyyttä 30 lapsipotilaalle (4 lasta, iältään 10–12 v ja 26 lasta, iältään 12–17 v), joilla oli tyypin 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 ihmisille on enimmillään käytetty, oli vähäistä kliinistä merkitystä, tai ne johtuivat aineen farmakodynaamisista vaikutuksista (hypoglykemia). Havaitut prekliiniset vaikutukset perustuvat tavanomaisiin farmakologisiin turvallisuustutkimuksiin (toistetun altistuksen toksikologia, genotoksisuus-, karsinogeenisuus- ja lisääntymistoksikologiset tutkimukset). Viime mainitun (kattaen

sikiötoksisuuden, teratogeenisuuden ja kehitykseen liittyvän toksisuuden) yhteydessä naisilla ja jälkeläisillä havaittujen haittavaikutusten katsottiin olevan toisarvoisia aineen aiheuttamien hypoglykeemisten vaikutusten rinnalla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glimepirid Sandoz 1 mg: laktoosimonohydraatti, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), povidoni K30, punainen rautaoksidi (E 172), mikrokiteinen selluloosa, magnesiumstearaatti.

Glimepirid Sandoz 2 mg: laktoosimonohydraatti, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), povidoni K30, keltainen rautaoksidi (E 172), indigokarmiini (E 132), mikrokiteinen selluloosa, magnesiumstearaatti.

Glimepirid Sandoz 3 mg: laktoosimonohydraatti, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), povidoni K30, keltainen rautaoksidi (E 172), mikrokiteinen selluloosa, magnesiumstearaatti.

Glimepirid Sandoz 4 mg: laktoosimonohydraatti, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), povidoni K30, indigokarmiini (E 132), mikrokiteinen selluloosa, magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

PVC/PE/PVDC/Aläpipainopakkaukset

1 mg: 30 kuukautta.

2 mg, 3 mg ja 4 mg: 3 vuotta.

PP-purkki

1 mg: 2 vuotta.

2 mg, 3 mg ja 4 mg: 30 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi(-tyypit) ja pakkaus koko(-koot)

Glimepirid Sandoz 1 mg:

PVC/PE/PVDC/Aläpipainopakkaus: 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 120 ja 100x1 tablettia.

PP-purkki LDPE tai MDPE kansi: 100 ja 250 tablettia.

Glimepirid Sandoz 2 mg:

PVC/PE/PVDC/Aläpipainopakkaus: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 120 ja 100x1 tablettia.

PP-purkki LDPE tai MDPE kansi: 100 ja 250 tablettia.

Glimepirid Sandoz 3 mg:

PVC/PE/PVDC/Aläpipainopakkaus: 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 120 ja 100x1 tablettia.

PP-purkki LDPE tai MDPE kansi: 100 ja 250 tablettia.

Glimepirid Sandoz 4 mg:

PVC/PE/PVDC/Aläpipainopakkaus: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 120 ja 100x1 tablettia.

PP-purkki LDPE- tai MDPE-kansi: 100 ja 250 tablettia.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittely- (sekä hävittämis)ohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

1 mg: 21003
2 mg: 21004
3 mg: 21005
4 mg: 21006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.01.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.06.2018