

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amaryl 1 mg tabletti
Amaryl 2 mg tabletti
Amaryl 3 mg tabletti
Amaryl 4 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Amaryl 1 mg

Jokainen tabletti sisältää 1 mg glimepiridiä.
Apuaineet: sisältää myös 69,0 mg laktoosimonohydraattia tablettia kohti.

Amaryl 2 mg

Jokainen tabletti sisältää 2 mg glimepiridiä.
Apuaineet: sisältää myös 137,2 mg laktoosimonohydraattia tablettia kohti.

Amaryl 3 mg

Jokainen tabletti sisältää 3 mg glimepiridiä.
Apuaineet: sisältää myös 137,0 mg laktoosimonohydraattia tablettia kohti.

Amaryl 4 mg

Jokainen tabletti sisältää 4 mg glimepiridiä.
Apuaineet: sisältää myös 135,9 mg laktoosimonohydraattia tablettia kohti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Amaryl 1 mg

Tabletit ovat vaaleanpunaisia, pitkänomaisia ja molemmin puolin jakourteellisia.

Amaryl 2 mg

Tabletit ovat vihreitä, pitkänomaisia ja molemmin puolin jakourteellisia.

Amaryl 3 mg

Tabletit ovat vaaleankeltaisia, pitkänomaisia ja molemmin puolin jakourteellisia.

Amaryl 4 mg

Tabletit ovat vaaleansinisiä, pitkänomaisia ja molemmin puolin jakourteellisia.

Amaryl 1 mg, Amaryl 2 mg, Amaryl 3 mg ja Amaryl 4 mg

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Amaryl on tarkoitettu tyypin 2 diabeteksen hoitoon, kun pelkkä ruokavalio, liikunta ja painonpudotus

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 voida kompensoida tableteilla tai insuliinilla.

Annostus

Annos perustuu veren ja virtsan sokeripitoisuuden määrityksiin.

Aloituseros on 1 mg glimepiridiä päivässä. Jos hyvä hoitotasapaino saavutetaan, tätä annosta pitää käyttää myös ylläpito- ja hoitohoidossa.

Eri annoksiin on saatavilla sopivia tablettivahvuuksia.

Jos hoitotasapaino ei ole tyydyttävä, annosta on suurennettava 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.

Suosittelun maksimiannos on 6 mg glimepiridiä vuorokaudessa.

Potilaille, jotka eivät suurimmalla päivittäisellä metformiiniannoksella ole saavuttaneet riittävän hyvää hoitotasapainoa, voidaan hoitoon lisätä glimepiridilääkitystä.

Glimepiridihoito aloitetaan matalalla annoksella metformiinin annoksen säilyessä ennallaan.

Glimepiridiannosta suurennetaan verensokeriarvojen perusteella, kunnes hyvä hoitotasapaino on saavutettu, aina maksimiannokseen asti. Yhdistelmähoito on aloitettava lääkärin valvonnassa.

Potilaille, joilla ei ole saatu riittävän hyvää hoitotasapainoa Amaryl-valmisteen maksimiannoksella yksinään, voidaan hoitoon lisätä tarvittaessa insuliini. Insuliinihoito aloitetaan pienillä annoksilla.

Annosta suurennetaan tarvittaessa halutun metabolisen tasapainon saavuttamiseksi, Amaryl-annoksen jatkuessa ennallaan. Yhdistelmähoito on aloitettava lääkärin tarkassa valvonnassa.

Tavallisesti glimepiridin otto kerran päivässä riittää. Tabletit otetaan juuri ennen kunnollista aamiaista tai sen aikana. Jos aamiaista ei syödä, tabletit otetaan juuri ennen päivän ensimmäistä ateriaa tai sen aikana.

Seuraavaa lääkeannosta ei saa milloinkaan suurentaa unohtuneen lääkkeenoton vuoksi.

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

Hoitotasapainon parantuessa glimepiridin tarve saattaa pienentyä lisääntyneen insuliiniherkkyyden takia. Hypoglykemian välttämiseksi ajoittainen annoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen voi olla tarpeen. Annoksen muuttamista on harkittava, kun potilaan paino tai elämäntavat muuttuvat ja kun muut tekijät aiheuttavat kohonneen hypo- tai hyperglykemian riskin.

Siirtyminen muista oraalista diabetislääkkeistä Amaryl-valmisteeseen

Siirtyminen muista oraalista diabetislääkkeistä Amaryl-valmisteeseen on yleensä mahdollista.

Aiemman lääkevalmisteen vahvuus ja eliminaation puoliintumisaika on otettava huomioon vaihdettaessa Amaryl-valmisteeseen. Joissakin tapauksissa, erityisesti jos diabetislääkkeen puoliintumisaika on pitkä (esim. klooripropamidi), on muutaman päivän tauko suositeltavaa, jotta välttyttäisiin hypoglykemian riskiä lisäävältä yhteisvaikutukselta.

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

Siirtyminen insuliinista Amaryl-valmisteeseen

Poikkeustapauksissa, hoidettaessa tyypin 2 diabeetikkoja, joita on hoidettu insuliinilla, siirtyminen Amaryl-valmisteeseen voi olla perusteltua. Tämä siirtyminen on tehtävä lääkärin valvonnan alaisena.

Erityispotilasryhmät

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat
Ks. 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 on nieltävä pureskelematta nesteen kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Glimepiridi on vasta-aiheinen potilaille, joilla on

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Amaryl otetaan juuri ennen ateriaa tai sen aikana.

Jos ateriat nautitaan epäsäännöllisesti tai varsinkin jos ne jäävät pois, Amaryl-hoito 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, heitehuimaus, avuttomuus, itsekontrollin puute, delirium, kouristukset, raukeus ja tajunnan lasku koomaan asti, pinnallinen hengitys ja bradykardia. Lisäksi saattaa ilmetä oireita adrenergisestä vastavaikutusmekanismista johtuen, kuten hikoilu, kalpea iho, levottomuus, takykardia, hypertensio, sydämentykytys, angina pectoris ja sydämen rytmihäiriöt.

Vakavan hypoglykeemisen kohtauksen kliininen kuva voi muistuttaa aivohalvauskohtausta.

Hypoglykemian oireet häviävät yleensä annettaessa välittömästi hiilihydraatteja (sokeria).
Keinotekoiset makeutusaineet eivät auta hypoglykemiassa.

Muista sulfonyyliureoista tiedetään, että aluksi menestyksellisistä hoitotoimenpiteistä huolimatta hypoglykemia voi toistua.

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

Seuraavat tekijät voivat johtaa hypoglykemiaan:

- haluttomuus tai (iäkkäillä potilailla yleisemmin) kyvyttömyys yhteistyöhön
- aliravitsemus, epäsäännölliset ruoka-ajat tai väliin jätetyt ateriat tai paastot

- ruokavalion muutokset
- epätasapaino liikunnan ja hiilihydraattien saannin välillä
- alkoholin käyttö; varsinkin, jos ateria on jäänyt väliin
- munuaisten vajaatoiminta
- vakava maksan vajaatoiminta
- Amaryl-valmisteen yliannos
- tietyt kompensoimattomat endokrinologiset häiriöt, jotka vaikuttavat hiilihydraattimetaboliaan tai hypoglykemian vastavaikutusmekanismiin (esim. tietyt kilpirauhasen tai aivolisäkkeen etulohkon toiminnan häiriöt tai lisämunuaisten kuoren vajaatoiminta)
- tiettyjen muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

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

Veriarvojen säännöllinen seuranta (erityisesti leukosyytit ja trombositit) sekä maksan toiminnan tarkkailu on tarpeen Amaryl-hoidon aikana.

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

Amaryl-valmisteen käytöstä ei ole saatu kokemusta potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, tai dialyysipotilaista. Näiden potilaiden siirtäminen insuliinihoitoon on aiheellista.

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

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

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 voidaan ottaa vain lääkärin valvonnassa (tai lääkärin määräyksestä).

Glimepiridi metaboloituu sytokromi P450 2C9 (CYP2C9)-entsyymin välityksellä. Samanaikainen CYP2C9-entsyymin indusoijan (esim. rifampisiini) tai estäjän (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 Amaryl-valmistetta ja seuraavia lääkevalmisteita:

- fenyylibutatsoni, atsapropratsoli ja oksifenbutatsoni
- insuliini ja muut oraaliset diabeteslääkkeet, kuten metformiini
- salisylaatit ja p-amino-salisyylihappo

- anaboliset steroidit ja miessukupuushormonit
- kloramfenikoli, tietyt pitkävaikutteiset sulfonamidit, tetrasykliinit, kinoloniantibiootit ja klaritromysiini
- kumariiniantikoagulantit
- fenfluramiini
- disopyramidi
- fibraatit
- ACE:n estäjät
- fluoksetiini, MAO:n estäjät
- allopurinoli, probenesidi, sulfinpyratsoni
- sympatolyytit
- syklofosfamidit, trofosfamidit ja ifosfamidit
- mikonatsoli, flukonatsoli
- pentoksifylliini (suuret parenteraaliset annokset)
- tritogualiini.

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

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

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.

Sekä akuutti että krooninen alkoholin käyttö voi voimistaa tai heikentää glimepiridin hypoglykeemista vaikutusta odottamattomalla tavalla.

Glimepiridi saattaa joko voimistaa tai heikentää kumariinijohdosten vaikutuksia.

Kolesevelaami sitoutuu glimepiridiin ja vähentää glimepiridin imeytymistä ruoansulatuskanavasta. Yhteisvaikutusta ei todettu, kun glimepiridi otettiin vähintään 4 tuntia ennen kolesevelaamia. Siten glimepiridi on otettava vähintään 4 tuntia ennen kolesevelaamia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Diabetekseen liittyvä riski

Epänormaalit veren glukoositasot raskauden aikana ovat yhteydessä suurentuneeseen synnynnäisten epämuodostumien ja perinataalikuolleisuuden esiintymiseen. Verensokeria on seurattava tarkasti raskauden aikana teratogeenisen riskin välttämiseksi. Näissä olosuhteissa on käytettävä insuliinia. Potilaiden, jotka suunnittelevat raskautta, on keskusteltava asiasta lääkärin kanssa.

Glimepiridiin liittyvä riski

Glimepiridin käytöstä raskaana olevien naisten hoitoon ei ole riittävästi tietoa. Tutkimukset eläimillä ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta, joka todennäköisesti liittyy glimepiridin farmakologisiin vaikutuksiin (hypoglykemia) (ks. kohta 5.3).

Tästä syystä glimepiridiä ei pidä käyttää raskauden aikana.

Jos potilas suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi glimepiridihoidon aikana, hoito on vaihdettava insuliiniin niin pian kuin mahdollista.

Imetys

Eritymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Glimepiridi erittyy rotan maitoon. Koska muut sulfonyyliureat erittyvät äidinmaitoon ja riski imettävän lapsen hypoglykemiasta on olemassa, glimepiridihoidon aikana ei pidä imettää.

Hedelmällisyys

Vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavana tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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 on neuvottava 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 on harkittava, onko suositeltavaa ajaa autolla tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavat kliinisistä tutkimuksista saadut haittavaikutukset perustuvat Amaryl-valmisteesta 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, granulositytopenia, agranulosytoosi, erytropenia, hemolyyttinen anemia ja pansytopenia, jotka yleensä korjaantuvat hoidon keskeyttämisen jälkeen. Tuntematon: vaikea trombosytopenia, jossa verihitaleiden 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: varsinkin hoidon alussa voi ilmaantua ohimeneviä näköhäiriöitä, jotka johtuvat verensokeripitoisuuden muutoksista.

Ruoansulatuselimistö

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

Harvinaiset: makuhäiriö.

Maksa ja sappi

Tuntematon: maksaentsyymien nousu.

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

Iho ja ihonalainen kudος

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

Harvinaiset: alopesia.

Tutkimukset

Hyvin harvinaiset: veren natriumpitoisuuden lasku.

Harvinaiset: painonnousu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannoksen jälkeen saattaa ilmaantua 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 ilmetä. Hypoglykemiaan voi yleensä liittyä myös hermostollisia oireita kuten levottomuutta, vapinaa, näköhäiriöitä, koordinaatiohäiriöitä, uneliaisuutta, tajuttomuus ja kouristuksia.

Hoito

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 otettu suuria määriä, tämän jälkeen annetaan lääkehiiltä ja natriumsulfaattia. (Vakava) yliannos 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 ottamien Amaryl-tablettien aiheuttamaa hypoglykemiaa glukoosiannos on määritettävä 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 otettuna 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 on selviä 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 kalsiumkanavat – 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

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 glukosyylifosfatidyyli-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-bisfosfaatin solun sisäistä pitoisuutta, joka vuorostaan estää glukoneogeesiä.

Yleistä

Terveille vapaaehtoisille pienin vaikuttava suun kautta otettava annos on noin 0,6 mg. Glimepiridin vaikutus on annoksesta riippuva ja toistettavissa. Fysiologinen vaste akuutille fyysiselle rasitukselle, insuliinin erityksen väheneminen, ilmenee myös glimepiridihoidon aikana.

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

Vaikka glimepiridin hydroksimetaboliitti aiheutti pienen, mutta selvän laskun seerumin glukoosissa terveille vapaaehtoisille, 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 metabolisen tasapainon

paranemisen kuin insuliini yksinään; vaadittu insuliinin keskimääräinen annos oli kuitenkin yhdistelmähoidossa pienempi.

Erityispotilasryhmät

Pediatriset potilaat

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 Farmakokineetiikka

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 annoksen nielemisestä (keskiarvo 0,3 µg/ml otettaessa 4 mg päivässä säännöllisesti) ja sekä C_{max}:n 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, runsas proteiineihin sitoutuminen (> 99 %) ja hidas puhdistuma (noin 48 ml/min).

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

Glimepiridin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika, jolla on merkitystä seerumin pitoisuuksille lääkettä säännöllisesti otettaessa, on noin 5–8 tuntia. Suuria annoksia käytettäessä puoliintumisaika pitenee hieman.

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

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

Erityispotilasryhmät

Farmakokineetiikka oli samanlaista miesten ja naisten elimistössä, samoin kuin nuorten ja iäkkäiden (yli 65 v.) potilaiden elimistössä. Potilaissa, joiden kreatiiniinipuhdistuma oli alhainen, glimepiridin puhdistuma pyrki nopeutumaan ja keskimääräiset pitoisuudet seerumissa pyrkivät laskemaan, ilmeisimmin johtuen vähäisemmästä proteiineihin sitoutumisesta ja siten nopeammasta eliminaatiosta. Kahden metaboliitin renaalinen eliminaatio oli heikentynyt. Kaiken kaikkiaan kudoksiin kertymisriskin ei oleteta kasvaneen hoidettaessa tällaisia potilaita.

Farmakokineetiikka viidessä terveessä ei-diabeetikossa sappitieleikkauksen jälkeen oli samanlaista kuin terveissä vapaaehtoisissa.

Pediatriiset potilaat

Ilman paastoa tehty tutkimus, joka selvitti 1 mg:n glimepiridi-yksittäisannoksen farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja siedettävyyttä 30 lapsipotilaalla (4 lasta iältään 10–12 v ja 26 lasta iältään 12–17 v), joilla oli tyyppi 2 diabetes, osoitti keskimääräisen $AUC_{(0-1ast)}$ -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 (toksikologiset tutkimukset toistetussa annossa, genotoksisuus-, karsinogeenisuus- ja lisääntymistoksikologiset tutkimukset). Viimeksi 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)
magnesiumstearaatti
mikrokiteinen selluloosa
povidoni 25 000.

Amaryl 1 mg

punainen rautaoksidi (E172)

Amaryl 2 mg

keltainen rautaoksidi (E172), indigokarmiini alumiinilakka (E132)

Amaryl 3 mg

keltainen rautaoksidi (E172)

Amaryl 4 mg

indigokarmiini alumiinilakka (E132).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/alumiini-läpipainopakkaukset.

14, 15 (vain Amaryl 1 mg), 20, 28, 30, 50, 60, 90, 112, 120, 280 ja 300 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei ole välttämättä myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Oy
Revontulenkujä 1
02100 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

1 mg: 12714
2 mg: 12715
3 mg: 12716
4 mg: 17571

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1, 2 ja 3 mg tabletit

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.7.1997

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.2.2010

4 mg tabletit

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.4.2003

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.2.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.5.2017