

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Priglide 4 mg tabletit

Priglide 6 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Priglide 4 mg:n tabletit:

Jokainen tabletti sisältää 4 mg glimepiridiä.

Priglide 6 mg:n tabletit:

Jokainen tabletti sisältää 6 mg glimepiridiä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Priglide 4 mg:n tabletit sisältävät 199,34 mg laktoosimonohydraattia/tabletti.

Priglide 6 mg:n tabletit sisältävät 299,00 mg laktoosimonohydraattia/tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Priglide 4 mg:n tabletit:

Keltainen, päällystämätön ja viistoreunainen pitkänomainen tabletti (10,7 x 5,5 mm), jossa on jakourre toisella puolella.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

Priglide 6 mg:n tabletit:

Keltainen, päällystämätön ja viistoreunainen pitkänomainen tabletti (12,5 x 6,5 mm), jossa on jakourre toisella puolella.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Priglide on tarkoitettu tyypin 2 diabeteksen hoitoon, kun pelkkä ruokavalio, liikunta ja painon pudotus eivät yksinään riitä.

Priglide on tarkoitettu aikuisille.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

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

Annostus perustuu veren ja virtsan sokeripitoisuuden määrittelyyn.

Aloituseros on 1 mg glimepiridiä päivässä. Jos hyvä hoitotasapaino saavutetaan, tätä annosta pitää käyttää myös ylläpitoehdossa.

Eri annostelukaavioita varten on saatavissa sopivia vahvuuksia.

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.

Suosittelu 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 glimepiridin maksimiannoksella yksinään, voidaan hoitoon lisätä tarvittaessa insuliini. Insuliinihoito aloitetaan pienillä annoksilla. Annosta nostetaan tarvittaessa halutun metabolisen tasapainon saavuttamiseksi, glimepiridiannoksen jatkuessa 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 nesteen kanssa.

Jos potilas saa hypoglykeemisen reaktion yhdellä 1 mg:n tabletilla vuorokaudessa, tämä viittaa siihen, että pelkkä ruokavalio 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 oraalisisista diabeteslääkkeistä glimepiridiin*

Siirtyminen muista oraalisisista diabeteslääkkeistä 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 hypoglykemian riskiä lisäävältä yhteisvaikutukselta. Suositeltu aloitusannos on 1 mg glimepiridiä päivässä. Sokeritasapainon perusteella voidaan glimepiridiannosta nostaa asteittain, kuten on mainittu hoidon aloituksen kohdalla.

#### *Siirtyminen insuliinista glimepiridiin*

Poikkeustapauksissa tyypin 2 diabeetikoilla, joita on hoidettu insuliinilla, siirtyminen glimepiridiin voi olla perusteltua.

Tämä siirtyminen täytyy suorittaa lääkärin valvonnan alaisena.

#### *Erityispotilasryhmät*

#### Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Ks. kohta 4.3.

#### Pediatriset potilaat

Priglide-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 8 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. 8–17-vuotiaiden lasten glimepiridimonoterapiasta on vähän tietoja (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Käytettävissä olevat tiedot tehosta ja turvallisuudesta pediatrialle potilaille ovat riittämättömät eikä valmisteen käyttöä tämän potilasryhmän hoitoon siksi suositella.

#### Antotapa

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Priglide on vasta-aiheista seuraavissa tiloissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille sulfonyyliureoille tai sulfonamideille
- insuliinista riippuva diabetes (tyypin 1 diabetes)
- diabeettinen kooma
- ketoasidoosi
- vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta. Potilaat, joilla on vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta, tulee siirtää insuliinille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Priglide 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 lasku koomaan asti, pinnallinen hengitys ja bradykardia.

Lisäksi saattaa esiintyä oireita adrenergisestä vastavaikutusmekanismista johtuen, 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.

Muista sulfonyyliureoista tiedetään, että huolimatta aluksi menestyksellisistä hoitotoimenpiteistä, hypoglykemia voi 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 yhteistyöhön
- aliravitsemus, epäsäännölliset ruoka-ajat tai väliin jätetyt ateriat, tai paastot
- epätasapaino liikunnan ja hiilihydraattien saannin välillä
- ruokavalion muutokset
- alkoholin käyttö; varsinkin, jos ateria on jäänyt väliin
- munuaisten vajaatoiminta
- vakava maksan vajaatoiminta
- glimepiridin 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 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 glimepiridi-hoidon aikana.

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

Glimepiridin käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai dialyysipotilailla. Näiden potilaiden siirtäminen 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.

Tämä lääke sisältää laktoosimonohydraattia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukosin-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

#### **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. Tästä syystä muita lääkkeitä tulee ottaa vain lääkärin valvonnassa (tai hänen määräyksestään).

Glimepiridi metaboloituu sytokromi P450 2C9 (CYP2C9) -entsyymin välityksellä. Samanaikainen CYP2C9-entsyymin indusioijan (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 glimepiridiä ja seuraavia lääkkeitä:

- fenyylibutatsoni, atsapropratsoni ja oksifenbutatsoni
- insuliini ja muut oraaliset diabeteslääkkeet, kuten metformiini
- salisylaatit ja p-amino-salisyylihappo
- anaboliset steroidit ja miessukupuolihormonit
- kloramfenikoli, tietyt pitkävaikutteiset sulfonamidit, tetrasykliinit, kinoloniantibiotit ja klaritromysiini
- kumariiniantikoagulantit
- fenfluramiini
- disopyramidi
- fibraatit
- ACE:n estäjät
- fluoksetiini, MAO:n estäjät
- allopurinoli, probenesidi, sulfipyraatsoni
- sympatolyytit

- syklofosfamidit, trofosfamidit ja ifosfamidit
- mikonatsoli, flukonatsoli
- pentoksifylliini (suurina parenteraalisina annoksina)
- tritogualiini.

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

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

H<sub>2</sub>-salpaajat, beetasalpaajat, klonidiini ja reserpiini voivat johtaa joko verensokeripitoisuutta alentavan vaikutuksen lisääntymiseen tai heikkenemiseen.

Sympatolyttisten lääkkeiden 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 He delmällisyys, raskaus ja ime tys**

##### Raskaus

###### *Diabetekseen liittyvät riskit*

Poikkeaviin veren glukoosipitoisuuksiin raskauden aikana liittyy synnynnäisten epämuodostumien ja perinataalisen kuolleisuuden suurentunut ilmaantuvuus. Sen vuoksi veren glukoosipitoisuuksia pitää valvoa tarkkaan raskauden aikana epämuodostumavaaran välttämiseksi. Insuliinin käyttö on tarpeellista tällaisissa olosuhteissa. Raskautta suunnittelevien potilaiden pitää kertoa tästä lääkärille.

###### *Glimepiridiin liittyvät riskit*

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja glimepiridin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, joka todennäköisesti liittyi glimepiridin farmakologisiin vaikutuksiin (hypoglykemia) (ks. kohta 5.3).

Sen vuoksi glimepiridia ei pidä käyttää koko raskauden aikana.

Jos potilasta hoidetaan glimepiridilla ja hän suunnittelee raskautta tai jos raskaus todetaan, on siirryttävä insuliinihoitoon niin pian kuin mahdollista.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö/erittyvätkö glimepiridi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Glimepiridi erittyy rotan maitoon. Koska muut sulfonyyliureat erittyvät äidinmaitoon ja riski imetettävän lapsen hypoglykemiasta on olemassa, glimepiridihoidon aikana ei tule imettää.

## Hedelmällisyys

Glimepiridin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole riittävästi tietoa.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai 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 haittavaikutukset perustuvat glimepiridillä ja muilla sulfonyyliureoilla saatuihin kokemuksiin, ja luetellaan elinjärjestelmittäin ja ilmaantuvuuden mukaan alenevassa järjestyksessä (hyvin yleiset:  $\geq 1/10$ ; yleiset:  $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$ ; melko harvinaiset:  $\geq 1/1\ 000$  ja  $< 1/100$ ; harvinaiset:  $\geq 1/10\ 000$  ja  $< 1/1\ 000$ ; hyvin harvinaiset:  $< 1/10\ 000$ ; tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

#### Veri ja imukudos

Harvinaiset: trombositopenia, leukopenia, granulositopenia, agranulosytoosi, erytropenia, hemolyyttinen anemia ja pansytopenia, jotka yleensä korjautuvat lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen.

Tuntematon: vaikea-asteinen trombositopenia, jossa trombositymäärä on alle  $10\ 000/\mu\text{l}$ , ja trombositopeninen purppura

#### Immuunijärjestelmä

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

Tuntematon: ristiallergia sulfonyyliureoille, sulfonamideille tai niiden sukuisille aineille on mahdollinen.

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Harvinaiset: hypoglykemia.

Nämä hypoglykemiset reaktiot ilmaantuvat yleensä välittömästi, saattavat olla vaikea-asteisia eivätkä aina ole helposti korjattavissa. Tällaisten reaktioiden ilmaantuminen riippuu, kuten muidenkin verensokeripitoisuutta alentavien lääkkeiden käytön yhteydessä, yksilöllisistä tekijöistä, kuten ruokavaliosta ja annostuksesta (ks. lisätietoja kohdasta 4.4).

#### Silmät

Tuntematon: ohimeneviä näköhäiriöitä saattaa esiintyä etenkin hoidon alussa veren glukoosipitoisuuden muutosten seurauksena.

#### Ruoansulatuselimistö

Hyvin harvinaiset: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsan pingottuneisuus, epämukava tunne vatsassa ja vatsakipu, jotka johtavat harvoin hoidon lopettamiseen.

#### Maksa ja sappi

Hyvin harvinaiset: maksan toiminnan poikkeavuudet (esim. kolestaasi ja ikterus), hepatiitti ja maksan vajaatoiminta.

Tuntematon: suurentunut maksaentsyymipitoisuus.

#### Iho ja ihonalainen kudokset

Tuntematon: ihon yliherkkyysoireet saattavat esiintyä kutinana, ihottumana, nokkosihottumana ja valoyliherkkyytenä.

#### Tutkimukset

Hyvin harvinaiset: pienentynyt veren natriumpitoisuus.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

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

### **Hoito**

Hoito käsittää ensisijaisesti imeytymisen estämisen potilasta oksennuttamalla, minkä jälkeen potilaalle annetaan vettä tai virvoitusjuomaa, johon on sekoitettu lääkehiiltä (adsorbentti) ja natriumsulfaattia (laksatiivi). 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.

### Pediatriset potilaat

Erityisesti hoidettaessa lasten tai nuorten vahingossa nauttimien Priglide-tablettien 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.

#### Vaikutusmekanismi

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

### *Insuliinin vapautuminen*

Sulfonyyliureat säätelevät insuliinin erityistä sulkemalla beetasolujen solukalvon ATP-herkät kaliumkanavat. Kaliumkanavien sulkeminen indusoi depolarisaation beetasoluissa ja lisää kalsiumin virtausta soluun, koska kalsiumkanavat avautuvat.

Tämä johtaa insuliinin vapautumiseen solusta.

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

### *Ekstrapankreaattinen aktiivisuus*

Ekstrapankreaattisia vaikutuksia ovat esimerkiksi perifeeristen kudosten parantunut insuliiniherkkyys ja maksan pienempi kyky ottaa insuliinia.

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 solukalvossa, mikä stimuloi glukoosin ottoa.

Glimepiridi lisää glykosyylifosfatidyyli-inositolispesifisen fosfolipaasi C:n aktiivisuutta, joka saattaa korreloida lääkkeen indusoimaan lipogeneesiin ja glykogeneesiin eristetyissä rasva- ja lihassoluissa.

Glimepiridi estää glukoosituotantoa maksassa lisäämällä fruktoosi-2,6-bisfosfaatin solun sisäistä pitoisuutta, mikä puolestaan estää glukoneogeneesiä.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Terveillä vapaaehtoisilla pienin vaikuttava suun kautta otettava annos on noin 0,6 mg.

Glimepiridin vaikutus on annoksesta riippuvainen ja toistettavissa. Fysiologinen vaste akuutille fyysiselle rasitukselle eli insuliinin erityksen väheneminen, on yhä havaittavissa glimepiridihoidon aikana.

Tehossa ei havaittu merkittävää eroa, kun lääke otettiin 30 minuuttia ennen tai juuri ennen ateriala. Diabeetikoilla voidaan saavuttaa hyvä metabolinen tasapaino 24 tunniksi kerran vuorokaudessa otettavalla kerta-annoksella.

Vaikka glimepiridin hydroksimetaboliitti aiheutti pienen, mutta selvän laskun seerumin glukoosissa terveillä vapaaehtoisilla, se vastaa vain pientä osaa koko lääkevaikutuksesta.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### *Yhdistelmähoito metformiinin kanssa*

Yhdessä tutkimuksessa on osoitettu, että potilaat, joiden hoitotasapaino ei ollut riittävän hyvä suurimmalla päivittäisellä metformiiniannoksella, saavuttivat paremman metabolisen tasapainon samanaikaisella glimepiridilääkityksellä.

#### *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 paransi metabolista tasapainoa yhtä hyvin kuin insuliini yksinään; tarvittava insuliinin keskimääräinen annos oli yhdistelmähoidossa kuitenkin pienempi.

### Pediatriset potilaat

Aktiivikontrolloitu 24 viikon pituinen kliininen tutkimus (glimepiridiä korkeintaan 8 mg/vrk tai metformiinia korkeintaan 2 000 mg/vrk) tehtiin 285 (iältään 8–17-vuotiaalla) lapsella, joilla oli tyyppin 2 diabetes. Sekä glimepiridin että metformiinin todettiin pienentäneen HbA<sub>1c</sub>-pitoisuutta lähtötilanteesta (glimepiridi -0,95 [keskivirhe 0,41]; metformiini -1,39 [keskivirhe 0,40]). Glimepiridillä ei kuitenkaan saavutettu vähintään samanveroisuuden (non-inferiority) kriteerejä metformiinin suhteen HbA<sub>1c</sub>-pitoisuuden keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta. Hoitojen välinen ero oli 0,44 % metformiinin eduksi. Eron 95 %:n luottamusvälin yläraja (1,05) ei ollut alle 0,3 %:n samanveroisuusmarginaalin. Lapsipotilailla ei todettu glimepiridihoidon jälkeen uusia turvallisuuteen liittyviä seikkoja verrattuna aikuisiin tyyppin 2 diabetesta sairastaviin potilaisiin. Pediatrisista potilaista ei ole saatavilla tehoa ja turvallisuutta koskevia pitkäaikaistietoja.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Glimepiridin hyötyosuus suun kautta annettuna on täydellinen. Ruoalla ei ole merkittävää vaikutusta imeytymiseen, ainoastaan imeytymisnopeus hidastuu hieman. Maksimipitoisuudet seerumissa (C<sub>max</sub>) saavutetaan noin 2,5 tunnin kuluttua valmisteen ottamisesta suun kautta (keskiarvo 0,3 mikrog/ml toistuvassa annostelussa 4 mg päivässä) ja sekä C<sub>max</sub>:n että AUC:n (pitoisuus-aikakuvaajan alle jäävä pinta-ala) ja annoksen välillä on lineaarinen suhde.

### Jakautuminen

Glimepiridillä on hyvin pieni jakautumistilavuus (noin 8,8 litraa), joka vastaa suunnilleen albumiinin jakautumistilavuutta, se sitoutuu voimakkaasti proteiineihin (>99 %) ja sen puhdistuma on matala (noin 48 ml/min).

Eläimillä glimepiridi erittyy rintamaitoon. Glimepiridi kulkeutuu istukkaan. Veri-aivoesteen läpäisykyky on pieni.

### Biotransformaatio

Glimepiridin keskimääräinen vallitseva puoliintumisaika seerumissa, jolla on merkitystä seerumin pitoisuuksille toistuvassa annostelussa, on noin 5–8 tuntia. Suurilla annoksilla puoliintumisaika pitenee hieman.

Kaksi metaboliittia - luultavasti maksametabolian seurauksena (pääosin CYP2C9 välityksellä) - todettiin sekä virtsasta että ulosteesta: hydroksijohdos ja karboksijohdos. Glimepiridin suun kautta annon jälkeen näiden metaboliittien terminaaliset puoliintumisaajat olivat 3–6 tuntia (hydroksijohdos) ja 5–6 tuntia (karboksijohdos).

### Eliminaatio

Radioaktiivisella isotoopilla merkityn glimepiridin kerta-annoksen jälkeen 58 % radioaktiivisuudesta kertyi virtsaan ja 35 % ulosteeseen. Muuttumatonta lääkeainetta ei todettu virtsasta. Verrattaessa kerta-annosta ja toistuvaa antoa kerran vuorokaudessa ei farmakokineetiikassa esiintynyt merkittäviä eroja ja yksilöiden väliset erot olivat hyvin pienet. Merkittävää kertymistä kudoksiin ei todettu.

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Jos potilaan kreatiinipuhdistuma oli matala, glimepiridin puhdistumalla oli taipumus suurentua ja keskimääräisillä pitoisuuksilla seerumissa pienentyä. Tämä johtui mitä ilmeisimmin heikommasta sitoutumisesta proteiineihin ja siten nopeammasta eliminaatiosta. Kahden metaboliitin eliminaatio munuaisten kautta oli heikentynyt. Kaiken kaikkiaan lääkeaineen kudoksiin kertymisen riskin ei oleteta kasvavan tällaisilla potilailla.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Farmakokineetiikka viidellä ei-diabeetikolla sappitieheikkauksen jälkeen oli samanlaista kuin terveillä henkilöillä.

### *Iäkkäät*

Farmakokinetiikka naisilla ja miehillä oli samanlaista samoin kuin nuorilla ja iäkkäillä (yli 65-vuotiailla).

### *Pediatriset potilaat*

1 mg:n glimepiridikerta-annoksen ruokailun jälkeistä farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja siedettävyyttä tutkittiin 30 pediatrisella tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla (neljä lasta oli iältään 10–12-vuotiaita ja 26 lasta 12–17-vuotiaita), ja tutkimuksessa todettiin, että keskimääräinen  $AUC_{(0-last)}$ ,  $C_{max}$  ja  $t_{1/2}$  olivat samankaltaisia kuin aikuisilla oli aiemmin havaittu.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Ei-kliinisissä tutkimuksissa vaikutuksia havaittiin vain altistuksilla, joiden katsottiin olevan riittävästi ihmisen suurinta altistusta suurempia, mikä osoitti niiden vähäisen merkityksen klinisen käytön kannalta, tai ne johtuivat aineen farmakodynaamisista vaikutuksista (hypoglykemia). Havaitut prekliiniset vaikutukset perustuvat tavanomaisiin farmakologisiin turvallisuustutkimuksiin (toksikologiset tutkimukset toistuvilla annoksilla, genotoksisuus-, karsinogeenisuus- ja lisääntymistoksikologiset tutkimukset). Viimeksi mainitun (joka kattaa sikiötoksisuuden, teratogeenisuuden ja kehitykseen liittyvän toksisuuden) osalta havaittujen hättävien vaikutusten katsottiin olevan seurausta aineen aiheuttamista hypoglykemisistä vaikutuksista emoissa ja jälkeläisissä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

laktoosimonohydraatti  
maissitärkkelys  
natriumitärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
povidoni K30  
polysorbaatti 80  
talkki  
magnesiumstearaatti  
keltainen rautaoksidi (E 172).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

*4 mg:n tabletit:* PVC/PVDC/Al läpipainopakkaukset: 2 vuotta.

*4 mg:n tabletit:* HDPE-purkit: 2 vuotta.

*6 mg:n tabletit:* PVC/PVDC/Al läpipainopakkaukset: 2 vuotta.

*6 mg:n tabletit:* HDPE-purkit: 2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

*4 mg:n tabletit:* PVC/PVDC/Al läpipainopakkaukset:

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Säilytä alle 30 °C.

*4 mg:n tabletit:* HDPE-purkit:

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

Säilytä alle 30 °C.

*6 mg:n tabletit:* PVC/PVDC/Al läpipainopakkaukset:  
Säilytä alkuperäispakkauksessa.  
Säilytä alle 30 °C.

*6 mg:n tabletit:* HDPE-purkit:  
Säilytä alkuperäispakkauksessa.  
Säilytä alle 30 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PVDC/Al läpipainopakkaukset. HDPE-pullo, jossa PP-korkki.

*4 mg:n tabletit*  
Läpipainopakkaukset:  
10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 ja 120 tablettia; 500 tablettia (sairaalapakkaus)

HDPE-purkit:  
100 tablettia

*6 mg:n tabletit*  
Läpipainopakkaukset:  
10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 ja 120 tablettia; 500 tablettia (sairaalapakkaus)

HDPE-purkit:  
100 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Menarini International Operations Luxembourg, S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611 Luxembourg  
Luxemburg

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

4 mg:n tabletit: 20049  
6 mg:n tabletit: 20050

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.12.2005  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.12.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.8.2017