

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Glimepiride Accord, 1 mg tabletid

Glimepiride Accord, 2 mg tabletid

Glimepiride Accord, 3 mg tabletid

Glimepiride Accord, 4 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 1 mg glimepiriidi.

Iga tablett sisaldab 78,37 mg laktoosmonohüdraati.

Iga tablett sisaldab 2 mg glimepiriidi.

Iga tablett sisaldab 156,765 mg laktoosmonohüdraati.

Iga tablett sisaldab 3 mg glimepiriidi.

Iga tablett sisaldab 155,70 mg laktoosmonohüdraati.

Iga tablett sisaldab 4 mg glimepiriidi.

Iga tablett sisaldab 154,80 mg laktoosmonohüdraati.

INN. *Glimepiride*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Glimepiriidi 1 mg tablett: roosa, ümmargune, lameda kujuga, katmata, viltuste servadega tablett, mille ühel küljel on poolitusjoon ja teine külg on sile.

Glimepiriidi 2 mg tablett: heleroosa, ovaalne, katmata tablett, mille ühel küljel on poolitusjoon ja teine külg on sile.

Glimepiriidi 3 mg tablett: helekollane, ovaalne, katmata tablett, mille ühel küljel on poolitusjoon ja teine külg on sile.

Glimepiriidi 4 mg tablett: valge, ovaalne, katmata tablett, mille ühel küljel on poolitusjoon ja teine külg on sile.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

II tüüpi diabeedi ravi, kui ainult dieedi, füüsilise koormuse ja kehakaalu vähendamisega ei saavutata vere glükoosisisalduse piisavat vähenemist.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudseks manustamiseks.

Diabeedi eduka ravi alusteks on sobiv dieet, regulaarne kehaline aktiivsus ning ka korrapärane vere- ja uriinianalüüside tegemine. Tabletid või insuliin ei korva patsiendile määratud dieedi rikkumist.

Ammustamine

Annus määratakse vastavalt vere ja uriini glükoosisaldusele.

Algannus on 1 mg glimepiriidi ööpäevas. Kui sellest annusest piisab ravitoime saavutamiseks, tuleb seda annust kasutada säilitusraviks.

Erinevate annustamisskeemide tarvis on saadaval sobiva tugevusega tabletid.

Kui ravitoime on ebapiisav, tuleb annust vastavalt glükoosisaldusele 1...2-nädalaste intervallidega astmeliselt suurendada kuni 2 mg, 3 mg või 4 mg glimepiriidini ööpäevas.

Ööpäevane annus üle 4 mg glimepiriidi annab paremaid ravitulemusi vaid erandjuhtudel.

Soovitav maksimaalne annus on 6 mg glimepiriidi ööpäevas.

Patsientidel, kellel ei saavutata metformiini maksimaalse ööpäevase annusega adekvaatset kontrolli, võib alustada kaasnevat ravi glimepiriidiga. Metformiini annust säilitades alustatakse kaasnevat ravi glimepiriidiga väikeses annuses ja tiitritakse seejärel kuni soovitava metaboolse kontrolli saavutamiseni või maksimaalse ööpäevase annuseni. Kombinatsioonravi tuleb alustada meditsiinilise järelevalve all.

Patsientidel, kellel ei saavutata glimepiriidi maksimaalse ööpäevase annusega adekvaatset kontrolli, võib vajadusel alustada samaaegset insuliinravi. Glimepiriidi annust säilitades alustatakse väikeste insuliini annustega, mida tiitritakse kuni vajaliku metaboolse kontrolli saavutamiseni. Kombinatsioonravi tuleb alustada meditsiinilise järelevalve all.

Tavaliselt piisab glimepiriidi manustamisest ühe annusena ööpäevas. Soovitav on ravimit manustada vahetult enne hommikusööki või hommikusöögi ajal või kui hommikul ei sööda, siis enne esimest toidukorda või selle ajal. Kui unustatakse ravimit võtta, ei tohi selle arvelt järgmist annust suurendada.

Kui glimepiriidi 1 mg ööpäevase annuse korral tekib patsiendil hüpoglükeemiline reaktsioon, võib dieet olla piisav kontrolli saavutamiseks vere glükoosisalduse üle.

Et ravi käigus suureneb organismi insuliintundlikkus ja sellega seonduvalt paraneb diabeedi kontroll, võib glimepiriidi manustamise vajadus väheneda. Hüpoglükeemia vältimiseks tuleb annust õigeaegselt vähendada või ravikuur lõpetada. Annuse muutmine võib olla vajalik ka siis, kui muutuvad patsiendi kehakaal või elustiil või mõni teine asjaolu, mis suurendab hüpo- või hüperglükeemia ohtu.

Üleminek teistelt suukaudselt manustatavatelt hüpoglükeemilistelt ravimitelt glimepiriidile

Üleminek teistelt suukaudselt manustatavatelt diabeediravimitelt glimepiriidile on tavaliselt võimalik. Üleminekul glimepiriidile peab arvesse võtma eelmise ravimi toime tugevust ja poolväärtusaega. Mõnel juhul, eriti pika poolväärtusajaga antidiabeetiliste ravimite puhul (nt kloorpropamiid), on soovitatav mõnepäevane puhastumisperiood, et minimeerida kuhjumisefektist tulenevat hüpoglükeemiliste reaktsioonide ohtu.

Soovitav algannus on 1 mg glimepiriidi ööpäevas. Ravivastuse alusel võib glimepiriidi annust järkjärgult suurendada, nagu on ülalpool kirjeldatud.

Üleminek insuliinilt glimepiriidile

Erandjuhtudel, kui II tüüpi diabeediga patsiente ravitakse insuliiniga, võib olla näidustatud üleminek glimepiriidile. Ravimi vahetamine peab toimuma meditsiinilise järelevalve all.

Patsientide erirühmad

Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Vt lõik 4.3.

Lapsed

Glimepiriidi kasutamise kohta alla 8-aastastel lastel andmed puuduvad. Glimepiriidi monoteraapia kohta 8...17-aastastel lastel ei ole piisavalt andmeid (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta lastel on ebapiisavad ja seetõttu ei ole kasutamine soovitatav.

Manustamisviis

Tabletid tuleb katki närimata alla neelata koos vähese koguse veega.

4.3 Vastunäidustused

Glimepiriid on vastunäidustatud patsientidele, kellel on:

- ülitundlikkus glimepiriidi, teiste sulfonüüluurea preparaatide või sulfoonamiidide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes;
- insuliinsõltuv diabeet;
- diabeetiline kooma;
- ketoatsidoos;
- raske neeru- või maksafunktsiooni häire.

Raske neeru- või maksafunktsiooni häire korral on nõutav üleminek insuliinile.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Glimepiriidi tuleb võtta vahetult enne sööki või söögi ajal.

Kui söömine toimub ebaregulaarsetel aegadel või jäävad söögikorrad vahele, võib ravi glimepiriidi tablettidega põhjustada hüpoglükeemiat. Hüpoglükeemia võimalikud sümptomid on peavalu, tugev näljatunne, iiveldus, oksendamine, roidumus, unisus, unehäired, rahutus, agressiivsus, keskendumishäired, tähelepanu- ja reaktsioonivõime halvenemine, depressioon, segasus, kõne- ja nägemishäired, afaasia, treemor, parees, tajuhäired, pearinglus, abitus, enesekontrolli kadumine, deliirium, tserebraalsed krampid, somnolentsus ja teadvuse kadu kuni koomani, pindmine hingamine ja bradükardia. Lisaks võivad ilmneda adrenergilise vastureaktsiooni tunnused, näiteks higistamine, külm ja niiske nahk, ärevus, tahhükardia, hüpertensioon, palpitatsioonid, stenokardia ja südame rütmihäired.

Raske hüpoglükeemilise ataki kliiniline pilt võib sarnaneda ajurabandusele.

Sümptomeid saab peaaegu alati koheselt kontrollida süsivesikute (suhkru) viivitamatu tarvitamisega. Kunstlikel magusainetel toime puudub.

Teiste sulfonüüluurea preparaatide korral on täheldatud, et vaatamata algselt hästi mõjuvatele vastuabinõudele võib hüpoglükeemia korduda.

Raskekujulise hüpoglükeemia või kauakestnud hüpoglükeemia korral, mida on tavaliste suhkruannustega võimalik ainult ajutiselt kontrollida, on vajalik viivitamatu arstiabi ja vahetevahel ka hospitaliseerimine.

Hüpoglükeemia teket soodustavad tegurid on:

- patsiendi soovimatus või (sagedamini vanemate patsientide puhul) võimetus koostööks;
- alatoitumus, ebaregulaarsed söögiajad või vahelejäänud söögikorrad või nälgimisperiodid;
- muutused menüüs;
- tasakaalustamatus füüsilise koormuse ja süsivesikute tarvitamise vahel;
- alkoholi tarvitamine; eriti koos söögikordade vahelejätamisega;

- neerufunktsiooni häire;
- raske maksafunktsiooni häire;
- glimepiriidi tablettide üleannustamine;
- endokriinsüsteemi talitluse teatud kompenseerimata häired, mis mõjutavad süsivesikute metabolismi või hüpoglükeemia vasturegulatsioonimehhanisme (nt kilpnäärme funktsiooni teatud häired ja hüpofüüsi eessagara või neerupealiste koore puudulik talitus);
- teatud teiste ravimite samaaegne manustamine (vt lõik 4.5).

Ravi glimepiriidi tablettidega nõuab regulaarset vere ja uriini glükoositasemete jälgimist. Lisaks on soovitatav määrata ka glükosüleeritud hemoglobiini osakaalu.

Glimepiriidi tablettidega ravimise ajal tuleb regulaarselt jälgida patsiendi maksanäitajaid ja verepilti (eriti leukotsüütide ja trombotsüütide arvu).

Stressi korral (nt õnnetused, erakorralised operatsioonid, palavikuga kulgevad nakkushaigused) võib olla näidustatud ajutine üleminek insuliinile.

Kogemused glimepiriidi tablettide kasutamise kohta raske maksafunktsiooni häirega või dialüüsi saavatel patsientidel puuduvad. Raske neeru- või maksafunktsiooni häirega patsiendid on soovitatav viia üle insuliini kasutamisele.

G6PD-puudulikkusega patsientide ravimine sulfonüüluurea preparaatidega võib põhjustada hemolüütilist aneemiat. Et glimepiriid kuulub sulfonüüluurea preparaatide klassi, tuleb olla tähelepanelik G6PD-puudulikkusega patsientide suhtes ja kaaluda tuleks alternatiivsete mitte-sulfonüüluurea preparaatide kasutamist.

Glimepiriidi tabletid sisaldavad laktoosmonohüdraati. Seda ravimit ei tohi manustada patsientidele, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasi defitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Glimepiriidi samaaegsel kasutamisel koos teatud teiste ravimitega võib glimepiriidi hüpoglükeemiline toime soovimatult tugevneda või nõrgeneda. Seetõttu võib teisi ravimeid kasutada ainult arsti teadmisel (või ettekirjutusel).

Glimepiriid metaboliseeritakse tsütokroom P4502C9 (CYP2C9) vahendusel. Metabolismi mõjutab samaaegne CYP2C9 indutseerijate (nt rifampitsiin) või inhibiitorite (nt flukonasool) manustamine. Kirjanduse andmetel on *in vivo* koostoimete uuringus glimepiriidi AUC suurenenud ligikaudu kaks korda flukonasooli (üks tugevamaid CYP2C9 inhibiitoreid) toimel.

Glimepiriidi ja teiste sulfonüüluurea rühma ravimite kasutamiskogemuse alusel tuleb märkida järgmisi koostoimeid.

Vere glükoosisisaldust langetav toime võimendub ja mõningatel juhtudel võib tekkida hüpoglükeemia, näiteks järgmiste ravimite tarvitamisel:

- fenüülbutasoon, aspropasoon ja oksüfeenbutasoon;
- insuliin ja suukaudselt manustatavad antidiabeetilised ravimid, nt metformiin;
- salitsülaadid ja paraaminosalitsüülhape;
- anaboolsed steroidid ja meessuguhormoonid;
- klooramfenikool, teatud pikatoimelised sulfoonamiidid, tetratsükliinid, kinoloon-antibiootikumid ja klaritromütsiin;
- kumariinirühma antikoagulandid;
- fenfluramiin;
- disopüramiid,
- fibraadid;
- AKE-inhibiitorid;

- fluoksetiin, MAO-inhibiitorid;
- allopurinool, probenitsiid, sulfiinpürasoon;
- sümpatolüütised ained;
- tsüklofosfamiid, trofosfamiid ja ifosfamiid;
- mikonasool, flukonasool;
- pentoksüfülliin (parenteraalselt manustatav suur annus);
- tritokualiin.

Vere glükoositaset langetava toime nõrgenemine ja seega vere glükoositaseme suurenemine võib tekkida, näiteks järgmiste ravimite tarvitamisel:

- östrogeenid ja progestageenid;
- salureetikumid, tiasiiddiureetikumid;
- kilpnääret stimuleerivad ravimid, glükokortikoidid;
- fenotiasiini derivaadid, kloorpromasiin;
- adrenaliin ja sümpatomimeetikumid;
- nikotiinhape (suures annuses) ja nikotiinhappe derivaadid;
- lahtistid (pikaajalisel kasutamisel);
- fenütoin, diasoksiid;
- glükagoon, barbituraadid ja rifampitsiin;
- atsetasolamiid.

H₂-antagonistid, beetablokaatorid, klonidiin ja reserpiin võivad põhjustada vere glükoositaset langetava toime võimendumist või nõrgenemist.

Sümpatolüütiste ravimite, nt beetablokaatorite, klonidiini, guanetidiini ja reserpiini toime tõttu võivad väheneda või puududa hüpoglükeemia adrenergilise vastureaktsiooni tunnused.

Alkoholi tarvitamine võib glimepiriidi hüpoglükeemilist toimet ettearvamatult võimendada või nõrgendada.

Glimepiriid võib kumariini derivaatide toimet kas soodustada või nõrgestada.

Kolesevelaam seob glimepiriidi ja vähendab glimepiriidi imendumist seedetraktist. Glimepiriidi võtmisel vähemalt 4 tundi enne kolesevelaami ei ole koostoimeid täheldatud. Seetõttu tuleb glimepiriidi manustada vähemalt 4 tundi enne kolesevelaami.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Diabeediga seotud oht

Rasedusaegseid tavalult kõrgeid vere glükoositasemeid seostatakse kaasasündinud väärarengute ja perinataalse suremuse suurema esinemissagedusega. Teratogeense ohu vältimiseks tuleb raseduse ajal vere glükoositaset hoolikalt jälgida. Sellistel asjaoludel on nõutav insuliini kasutamine. Patsiendid, kes planeerivad rasestumist, peavad sellest oma raviarsti teavitama.

Glimepiriidiga seotud oht

Glimepiriidi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsetes on ilmnunud kahjulik toime reproduktiivsusele, mis oli tõenäoliselt seotud glimepiriidi farmakoloogilise toimega (hüpoglükeemiaga) (vt lõik 5.3).

Seega ei tohi glimepiriidi kasutada kogu raseduse ajal. Kui patsient planeerib rasestumist glimepiriidravi ajal või avastatakse rasedus ravi ajal, tuleb ravi niipea kui võimalik vahetada insuliinravi vastu.

Imetamine

Eritumist rinnapiima ei ole uuritud. Glimepiriid eritub rottidel emapiima. Et teised sulfonüüluurea ravimid erituvad inimese rinnapiima ja on olemas hüpoglükeemia tekkimise oht imetatavatel imikutel, on imetamine glimepiriidravi ajal vastunäidustatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Patsiendi kontsentratsiooni- ja reaktsioonivõime võivad halveneda hüpoglükeemia või hüperglükeemia või, nt nägemishäirete tagajärjel. See võib põhjustada ohtu olukordades, kus nimetatud võimed on eriti olulised (nt autojuhtimine või masinate käsitlemine).

Patsientidel tuleb soovitada kasutada ettevaatusabinõusid, millega vältida hüpoglükeemiat autojuhtimise ajal. See on iseäranis tähtis nendele patsientidele, kellel on vähenenud või puuduv teadlikkus hüpoglükeemia hoiatavatest sümptomitest või kellel esineb sageli hüpoglükeemia episoodide. Tuleb kaaluda, kas selliste asjaolude korral on soovitatav juhtida autot või töötada masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Glimepiriidi ja teiste sulfonüüluurea ravimite kasutamisel on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid. Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt organsüsteemi klasside ja esinemissageduse vähenemise järgi (väga sage: $\geq 1/10$; sage: $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$; aeg-ajalt: $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$; harv: $\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$; väga harv: $< 1/10000$, teadmata: ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv: trombotsütopeenia, leukopeenia, granulotsütopeenia, agranulotsütoos, erütropeenia, hemolüütiline aneemia ja pantsütopeenia, mis üldiselt pöörduvad ravi lõpetamisel.

Teadmata: raskekujuline trombotsütopeenia koos trombotsüütide sisaldusega alla 10 000/mikroliitris ja trombotsütopeeniline purpur.

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: leukotsütoklastiline vaskuliit, kerged ülitundlikkusreaktsioonid, mis võivad areneda tõsisteks reaktsioonideks koos düspnoe, vererõhu languse ja mõnikord šokiga.

Teadmata: võimalik on ristallergia sulfonüüluureate, sulfoonamiidide või samalaadsete ravimitega.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Harv: hüpoglükeemia.

Need hüpoglükeemilised reaktsioonid tekivad enamasti otsekohe, võivad olla rasked ja neid ei ole alati lihtne korrigeerida. Sarnaselt teiste hüpoglükeemiliste ravimitega sõltub nende reaktsioonide esinemine individuaalsetest teguritest, nt toitumisharjumustest ja annusest (vt lõik 4.4).

Silma kahjustused

Teadmata: nägemishäired (mööduvad) võivad tekkida just ravi alustamisel tingituna vere glükoosisisalduse muutustest.

Seedetrakti häired

Väga harv: iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, pingetunne kõhupiirkonnas, ebamugavustunne kõhus ja kõhuvalu, mis on harva ravi lõpetamise põhjusteks.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: maksafunktsiooni kahjustus (nt koos kolestaasi ja ikterusega), hepatiit ja maksapuudulikkus.

Teadmata: maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Teadmata: võivad tekkida ülitundlikkusreaktsioonid nagu kihelus, lööve, urtikaaria ja naha valgustundlikkus.

Uuringud

Väga harv: seerumi naatriumisalduse langus.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Liiga suure annuse manustamise järgselt võib tekkida hüpoglükeemia kestusega 12...72 tundi ja see võib korduda pärast esialgset taastumist. Sümptomid võivad ilmuda alles 24 tundi pärast ravimi sissevõtmist. Tavaliselt soovitatakse patsienti haiglas jälgida. Esineda võib iiveldus, oksendamine ja valu ülakõhus. Hüpoglükeemiaga võivad üldiselt kaasuda neuroloogilised sümptomid, nt rahutus, tremor, nägemishäired, koordinatsioonihäired, unisus, kooma ja krampid.

Ravi

Esmalt kutsutakse raviks esile oksendamine ravimi imendumise vältimiseks ning seejärel tuleb juua vett või limonaadi koos aktiveeritud söe (adsorbent) ja naatriumsulfaadiga (lahtisti). Suure üleannuse korral on näidustatud maoloputus, millele järgneb aktiveeritud söe ja naatriumsulfaadi manustamine. Väga suure (raske) üleannustamise korral on näidustatud hospitaliseerimine intensiivravi osakonnas. Alustada võimalikult kiiresti glükoosi manustamist, vajadusel süstida intravenoosselt boolusena 50 ml 50%-list lahust, millele järgneb 10%-lise lahuse infusioon koos vere glükoositaseme range jälgimisega. Edasine ravi peab olema sümptomaatiline.

Glimepiriidi juhusliku üleannustamise korral imikutel või väikelastel, tuleb hüpoglükeemia ravimisel antavat glükoosi annust eriti tähelepanelikult kontrollida, et vältida võimaliku ohtliku hüperglükeemia tekkimise võimalust. Vere glükoosisaldust tuleb tähelepanelikult jälgida.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vere glükoosisaldust vähendavad ained, v.a insuliinid: sulfoonamiidid, uurea derivaadid.

ATC-kood: A10BB12

Glimepiriid on suukaudsel manustamisel aktiivne hüpoglükeemilise toimega aine, mis kuulub sulfonüüluurea rühma. Seda võib kasutada insuliinsõltumatu diabeedi raviks.

Glimepiriid stimuleerib insuliini vabanemist pankrease beetarakkudest. Nagu ka teiste sulfonüüluurea rühma ravimite korral põhineb see toime pankrease beetarakkude vastuse suurenemisel füsioloogilisele glükoosi stimulatsioonile. Lisaks sellele on glimepiriidil hästi väljendunud pankreaseväline toime, mis on omane ka teistele sulfonüüluurea rühma ravimitele.

Insuliini vabanemine

Sulfonüüluurea rühma ravimid reguleerivad insuliini eritumist ATP-tundliku kaaliumikanali sulgemisega beetarakkude membraanis. Kaaliumikanali sulgemine kutsub esile beetarakkude depolarisatsiooni, mille tulemusena avanevad kaltsiumikanalid ja rakku tungib suuremas koguses kaltsiumi. See toob kaasa insuliini vabanemise eksotsütoosi käigus.

Glimepiriid seondub suurel määral beetarakkude membraanivalguga, mis on seotud ATP-tundliku kaaliumikanaliga, kuid on erinev tavalisest sulfonüüluurea preparaatide seondumiskohast.

Pankreaseväline toime

Pankreasevälised toimed on näiteks perifeersete kudede insuliinitundlikkuse paranemine ja maksa väiksem insuliini omastamine.

Glükoosi neeldumine verest perifeersetesse lihastesse ja rasvkoesse toimub spetsiaalsete transportvalkude abil, mis asuvad rakumembraanis. Glükoosi transportimine nendesse kudedesse piirab glükoosi kasutamise kiirust. Glimepiriid suurendab väga kiiresti aktiivsete glükoosi transportmolekulide arvu lihaste ja rasvarakkude plasmamembraanides ning stimuleerib seeläbi glükoosi neeldumist.

Glimepiriid suurendab glükosüül-fosfatidüülinositooli-spetsiifilise fosfolipaasi C aktiivsust, mis võib korreleeruda ravimi poolt esilekutsutud lipogeneesi ja glükogeneesiga isoleeritud rasva- ja lihasrakkudes.

Glimepiriid pärsib glükoosi teket maksas, suurendades rakusisest fruktoos-2,6-bifosfaadi kontsentratsiooni, mis omakorda pärsib glükoneogeneesi.

Üldine

Tervetel inimestel on minimaalne efektiivne suukaudne annus ligikaudu 0,6 mg. Glimepiriidi toime sõltub annusest ja on korratav. Glimepiriidi kasutamisel säilib füsioloogiline vastus raskele füüsilisele koormusele - insuliini sekretsioon väheneb.

Märkimisväärset erinevust sõltuvalt sellest, kas ravimit manustati 30 minutit enne sööki või vahetult enne sööki, ei esinenud. Diabeeti põdevatel patsientidel on võimalik ühekordse ööpäevase annusega saavutada hea kontroll ainevahetuse üle 24 tunniks.

Kuigi glimepiriidi hüdroksümetaboliit põhjustas tervetel inimestel väikest, kuid olulist vereseerumi glükoosisalduse vähenemist, hõlmab see vaid väikese osa ravimi kogutoimest.

Kombinatsioonravi metformiiniga

Ühes uuringus saavutati glimepiriidi ja metformiini kombinatsioonraviga parem metaboolne kontroll kui metformiini maksimaalse annusega eraldi.

Kombinatsioonravi insuliiniga

Andmed insuliiniga kombinatsioonravi kohta on piiratud. Patsientidel, kellel ei saavutata glimepiriidi maksimaalse ööpäevase annusega adekvaatset kontrolli, võib alustada samaaegset insuliinravi. Kahes uuringus saavutati kombinatsiooniga sama hea metaboolne kontroll kui insuliiniga üksi, kuid kombinatsioonravis vajaminev insuliini keskmine annus oli väiksem.

Patsientide erirühmad

Lapsed

285 II tüüpi diabeediga 8...17 aastasel lapsel viidi läbi aktiivse kontrollgrupiga kliiniline uuring (glimepiriidi kuni 8 mg ööpäevas või metformiini kuni 2000 mg ööpäevas) kestusega 24 nädalat. Nii glimepiriidi kui metformiini puhul langes HbA_{1c} märgatavalt võrreldes ravi algusega (glimepiriid - 0,95 (se 0,41); metformiin -1,39 (se 0,40)). Kuid keskmine HbA_{1c} muutus algväärtusest glimepiriidiga ei saavutanud ekvivalentsuskriteeriumi metformiiniga. Erinevus ravigruppide vahel oli 0,44% metformiini kasuks. Erinevuse 95% usaldusintervalli ülemine piirväärtus (1,05) ei olnud alla 0,3% ekvivalentsuse lubatud piirväärtuse.

Glimepiriidravi järel ei esinenud lastel uusi ohutusalseid leide võrreldes II tüüpi diabeeti põdevate täiskasvanud patsientidega. Lastel pikaajalised efektiivsus- ja ohutusandmed puuduvad.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Glimepiriidi biosaadavus pärast suukaudset manustamist on täielik. Söömisel imendumisele olulist mõju ei ole, ainult imendumise kiirus väheneb natukene. Maksimaalsed kontsentratsioonid vereseerumis (C_{max}) kujunevad välja ligikaudu 2,5 tundi pärast suukaudset manustamist (keskmiselt

0,3 mikrogrammi/ml korduva annustamise puhul 4 mg ööpäevas) ning annuse ja nii maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) kui ka plasma kontsentratsioonijakõvera aluse pindala (AUC) vahel on lineaarne seos.

Jaotumine

Glimepiriidil on väga väike jaotusruumala (ligikaudu 8,8 liitrit), mis on enam-vähem võrdne albumiini jaotusruumalaga, suur seonduvus valkudega (>99%) ja madal kliirens (ligikaudu 48 ml/min).

Loomadel eritub glimepiriid piima. Glimepiriid läbib platsentaarbarjääri. Ravim läbib hematoentsefaalbarjääri vähesel määral.

Biotransformatsioon ja eritumine

Valdav keskmine poolestusaeg vereseerumis, mis sõltub seerumikontsentratsioonidest korduvate annuste manustamisel, on ligikaudu 5...8 tundi. Pärast suurte annuste manustamist täheldati natuke pikemaid poolestusaegu.

Pärast radioaktiivselt märgistatud glimepiriidi ühekordset manustamist eritus 58% radioaktiivsest aineist uriiniga ja 35% roojaga. Muutumatu ainet uriinis ei leitud. Nii uriinis kui ka roojas leiti kaks metaboliiti, mis kõige tõenäolisemalt pärinesid metabolismist maksas (peamine ensüüm on CYP2C9): hüdroksüderivaat ja karboksüderivaat. Pärast glimepiriidi suukaudset manustamist olid nende metaboliitide lõplikud poolestusajad vastavalt 3...6 ja 5...6 tundi.

Ühekordse ja korduva üks kord ööpäevas manustamise võrdlemisel olulisi erinevusi farmakokineetikas ei täheldatud ning ka patsientidevahelised individuaalsed erinevused olid väga väikesed. Olulist ravimi kuhjumist ei esinenud.

Patsientide erirühmad

Farmakokineetilised omadused olid sarnased nii meestel kui naistel, samuti noorematel ja vanematel (üle 65-aastased) patsientidel. Kreatiiniini madala kliirensiga patsientidel esines kalduvus glimepiriidi kliirensi suurenemisele ja keskmiste seerumikontsentratsioonide langusele, mis kõige tõenäolisemalt tulenes väiksemast valgusiduvusest tingitud kiiremast eliminatsioonist.

Kahe metaboliidi eritumine neerude kaudu oli häiritud. Üldiselt puudub alus eeldada ravimi kuhjumisohu suurenemist.

Ravimi farmakokineetilised omadused olid viiel mittediabeetikust patsiendil pärast sapijuha operatsiooni sarnased ravimi farmakokineetilistele omadustele tervetel inimestel.

Lapsed

Farmakokineetikat, ohutust ja taluvust selgitav uuring 1 mg glimepiriidi üksikannusega II tüüpi diabeediga 30 lapsel (neljal 10...12 aastasel lapsel ja 26-l 10...17 aastasel lapsel) näitas samasugust keskmist $AUC_{(0-last)}$, C_{max} ja poolestusaega ($t_{1/2}$) nagu varem täheldatud täiskasvanutel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel või olid täheldatud toimed tingitud aine farmakodünaamilisest toimest (hüpoglükeemia). Nimetatud andmed põhinevad farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse uuringutel. Reproduktiivsustoksilisuse uuringutes (hõlmasid embrüotoksilisust, teratogeensust ja arengutoksilisust) emasloomadel ja järglastel täheldatud kõrvaltoimed olid sekundaarselt tingitud ravimi hüpoglükeemilisest toimest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Naatriumtärklisglükolaat (A-tüüp)
Povidoon K-30
Magneesiumstearaat

Glimepiriidi 1 mg tabletid: punane raudoksiid (E172).

Glimepiriidi 2 mg tabletid: punane raudoksiid (E172).

Glimepiriidi 3 mg tabletid: kollane raudoksiid (E172).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Hoida blister välispakendis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC-blistrid on kuumhermeetiliselt suletud kalestatud alumiiniumkilesse ja pakendatud välispakendisse koos infolehega. PVC/PVDC/alumiinium-blisterpakendid on läbipaistvad.

Pakendi suurused: 10, 30, 60, 90, 120 ja 180 tabletti 10-tabletilistes blisterribades.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Glimepiride Accord 1 mg tabletid: 597008

Glimepiride Accord 2 mg tabletid: 590108

Glimepiride Accord 3 mg tabletid: 590208

Glimepiride Accord 4 mg tabletid: 589908

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.08.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.05.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

märts 2019