

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Glibenese GITS 5 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Glibenese GITS 10 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Glibenese GITS tabletid sisaldavad toimeainena 5 mg või 10 mg glipisiidi.

INN. *Glipizidum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

Glibenese GITS 5 mg: Ümmargused kaksikkumerad valged kaetud tabletid, mille ühele küljele on trükitud "GXL 5".

Glibenese GITS 10 mg: Ümmargused kaksikkumerad valged kaetud tabletid, mille ühele küljele on trükitud "GXL 10".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

II tüüpi diabeedi ravi täiskasvanutele, kui üksnes dieedi ja füüsilise koormusega ei saavutata vere suhkrusisalduse piisavat vähenemist.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Nii nagu iga teise vere glükoosisisaldust langetava toimega ravimi puhul, tuleb ka glipisiidi annust iga haigusjuhu korral individuaalselt kohandada.

Glibenese GITS tabletid tuleb neelata tervelt koos piisava hulga vedelikuga. Tablette ei tohi närida, tükeldada ega purustada (vt lõik 4.4).

Algannus

Glibenese GITSi soovitatav algannus on 5 mg/ööpäevas, mis võetakse koos hommikusöögiga. Algannused eakatel patsientidel ja hüpoglükeemiast ohustatud patsientidel on toodud lõigus *Kasutamine eakatel ja suure riskiga patsientidel* (vt lõik 4.2).

Annuse tiitrimine

Annust kohandatakse 2,5 mg või 5 mg annuste kaupa vastavalt vere glükoosisisalduse väärtuste muutustele. Annuse muutmiste vahel peab olema vähemalt mõnepäevane intervall. Glibenese GITSi kasutamisel saavutatakse glipisiidi tasakaalukontsentratsioon vereplasmas tavaliselt viiendaks annustamise päevaks. Eakatel patsientidel võib selleks kuluda 1...2 päeva kauem.

Säilitusannus

Patsientide vere glükoosisisaldust on tavaliselt adekvaatselt kontrollitav ravimi manustamisega üks kord ööpäevas. Maksimaalne soovitatav annus on 20 mg ööpäevas, sest nimetatud tasemel ilmneb maksimaalne vere glükoosisisaldust alandav toime.

Patsiendid, kes saavad raviks kiirelt vabanevat glipisiidi annuses 5...20 mg ööpäevas, võib üle viia Glibenese GITSile, manustades üks kord ööpäevas lähima ekvivalentse või väikseima ööpäevase koguannuse.

Kasutamine lastel

Ravimi efektiivsus ja ohutus lastel ei ole tõestatud.

Kasutamine eakatel ja suure riskiga patsientidel

Hüpoglükeemia tekkeriski vähendamiseks sellest ohustatud patsientidel (näiteks eakad patsiendid, halvas üldseisundis, alatoitunud või ebaregulaarselt toituvad patsiendid või kahjustatud neeru- või maksafunktsiooniga patsiendid) peab algannuse ja säilitusannuse määramisel olema ettevaatlik, et vältida hüpoglükeemilisi reaktsioone (vt lõik *Algannus* ja lõik 4.4).

Ligikaudu kaheksa 65-aastase ja vanema patsiendi uuringud näitavad, et glipisiid on selles vanuserühmas sama ohutu ja tõhus kui alla 65-aastaste patsientide puhul.

Insuliinravi saavad patsiendid

Nagu teiste sulfonüüluurea derivaatide rühma kuuluvate vere glükoosisisaldust langetavate ravimite puhul, võib paljud insuliinravi saavad stabiilse II-tüüpi diabeediga patsiendid üle viia ravile Glibenese GITSiga. Patsientide üleviimisel insuliinravilt Glibenese GITSile tuleks juhinduda alljärgnevatest üldistest soovistest.

Patsientidel, kellel ööpäevane insuliinivajadus on 20 toimeühikut või alla selle, võib insuliini ära jätta ja alustada ravi Glibenese GITSi tavaliste annustega. Annuse kohandamiste vahel peab olema vähemalt mõnepäevane intervall.

Patsientidel, kellel ööpäevane insuliinivajadus on üle 20 toimeühiku, vähendatakse insuliini annust 50% võrra ja alustatakse ravi Glibenese GITSi tavaliste annustega. Insuliini annuste vähendamisel lähtutakse patsiendi individuaalsest ravivastusest. Annuse kohandamiste vahel peab olema vähemalt mõnepäevane intervall.

Insuliinravi ärajätmise perioodil peab patsient jälgima vere glükoosisisaldust. Kui analüüside tulemused kalduvad normist kõrvale, peab patsient kohe arsti poole pöörduma. Osadel juhtudel, eriti kui ööpäevane insuliiniannus on üle 40 toimeühiku, on soovitatav patsient insuliinilt Glibenese GITSile ülemineku ajaks hospitaliseerida.

Teisi suukaudseid antidiabeetilisi ravimeid kasutavad patsiendid

Nii nagu teiste sulfonüüluurea derivaatide korral, nii tuleb ka patsiendi üleviimisel mõnelt teiselt sulfonüüluurea derivaadilt Glibenese GITSile patsienti vähemalt 2 nädala vältel hüpoglükeemia tekkevõimaluse suhtes hoolikalt jälgida (hüpoglükeemia sümptomite või vere glükoosisisalduse jälgimise teel). Patsiendi üleviimisel Glibenese GITSile soovitatakse kasutada ravimi mõõdukat annust.

Kasutamine koos teiste suukaudsete vere glükoosisisaldust langetavate ravimitega

Kasutades Glibenese GITSi koos mõne teise vere glükoosisisaldust langetava ravimiga, tuleb ravi alustada väikseima soovitatava annusega ja patsienti hüpoglükeemia tekkevõimaluse suhtes hoolikalt jälgida. Ravimi kasutamisel tuleb lähtuda sellega kaasasolevast ravimiinfost.

Kui glipisiid lisatakse teistele vere glükoosisisaldust langetavatele ravimitele, on Glibenese GITSi algannuseks 5 mg. Patsientidel, kes võivad olla vere glükoosisisaldust langetavate ravimite suhtes tundlikumad, võib ravi alustada veelgi väiksema annusega. Annuse tiitrimisel lähtutakse patsiendi kliinilisest ravivastusest.

Glipisiidi maksimaalne plasmakontsentratsioon ja üldine sisaldus vähenevad kolesevelaami koosmanustamisel Glibenese GITSiga. Seetõttu peab Glibenese GITSi manustama vähemalt 4 tundi enne kolesevelaami manustamist (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Glibenese GITS on vastunäidustatud:

- ülitundlikkus toimeaine (glipisiidi) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- I tüüpi diabeedi, diabeetilise ketoatsidoosi ja diabeetilise kooma korral;
- raske neeru-, maksa- või kilpnäärmepuudulikkus;
- rasedus ja imetamine;
- samaaegne ravi mikonasooliga.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Glükoos-6-fosfaatdehüdgenaasi-puudulikkus

Et glipisiid GITS kuulub sulfonüüluurea preparaatide klassi, tuleb selle manustamisel G6PD-puudulikkusega patsientidele olla ettevaatlik. G6PD-puudulikkusega patsientide ravi sulfonüüluurea preparaatidega võib põhjustada hemolüütilist aneemiat, seetõttu tuleb kaaluda mitte-sulfonüüluurea preparaatide alternatiivset kasutamist.

Hüpoglükeemia

Kõik sulfonüüluurea derivaadid, sealhulgas Glibenese GITS, võivad põhjustada tõsist hüpoglükeemiat ning viia diabeetilise koomani, mille korral võib vajalikuks osutuda patsiendi hospitaliseerimine. Tõsise hüpoglükeemiaga patsientidele tuleb manustada glükoosi ja neid tuleb vähemalt 24...48 tunni vältel jälgida.

Neeru- või maksapuudulikkus võivad mõjutada Glibenese GITSi kasutamist organismi poolt, maksapuudulikkus võib vähendada ka glükoneogeneesi. Mõlemad neist võivad suurendada tõsiste hüpoglükeemiliste reaktsioonide tekkeriski. Vere glükoosisisaldust langetavate ravimite hüpoglükeemilise toime suhtes on eriti tundlikud eakad, halvas üldseisundis või alatoitunud patsiendid ning patsiendid, kellel on neerupealiste või hüpofüüsi talitluse puudulikkus. Hüpoglükeemia diagnoosimine võib olla raskendatud eakatel patsientidel ning beeta-blokaatoreid kasutavatel patsientidel. Hüpoglükeemia tekkerisk on suurem ebapiisava kalorsusega toidu söömisel, raske ja kestva füüsilise pingutuse järgselt, alkoholi tarvitamisel või mitme vere glükoosisisaldust langetava ravimi samaaegsel kasutamisel.

Kontrolli kaotus vere glükoosisisalduse üle

Stress-situatsioonide korral, mida võivad põhjustada traumad, kirurgilised operatsioonid või palavikuga kulgevad infektsioonid, võib vere glükoosisisaldus kontrolli alt väljuda. Sellistel juhtudel võib vajalikuks osutuda Glibenese GITSi manustamise katkestamine ja üleminek insuliinravile.

Iga suukaudse vere glükoosisisaldust langetava toimega ravimi, sealhulgas ka Glibenese GITSi efektiivsus vere glükoosisisalduse alandamisel soovitud tasemeni väheneb aja jooksul paljudel patsientidel. See võib olla tingitud diabeedi progresseerumisest või organismi regeerimise vähenemisest ravimi terapeutilisele toimele. Seda nähtust tuntakse tolerantsuse tõusuna (*secondary failure*) ning seda tuleb eristada primaarsest mittetoimivusest (*primary failure*), mille korral ravim on teatud patsiendil ebaefektiivne juba algusest peale. Enne, kui otsustada tolerantsuse tõusu üle, tuleb hinnata kasutatava annuse adekvaatsust ja patsiendipoolset kinnipidamist soovitatud dieedist.

Laboratoorsed analüüsid

Perioodiliselt tuleb jälgida vere glükoosisisaldust. Tuleb määrata glükosüleeritud hemoglobiini taset ja ravieesmärke hinnata kaasaja standarditele vastavalt.

Neeru- ja maksahaigused

Neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel võib Glibenese GITSi farmakokineetika ja/või farmakodünaamika olla muutunud. Kui neeru- või maksapuudulikkusega patsiendil tekib hüpoglükeemia, võib see olla kestav ning nõuab kohe vastavat ravi.

Seedetrakti haigused

Oluliselt vähenenud Glibenese GITSi gastrointestinaalse passaaži aeg võib mõjutada ravimi farmakokineetilist profiili ja seega ka kliinilist efektiivsust. Nii nagu kõiki seedetraktis mittelagunevas kestas olevaid ravimeid, ei tohi ka Glibenese GITSi manustada patsientidele, kellel esineb väljendunud seedetrakti valendiku ahenemine (patoloogiline või iatrogeenne).

Teiste mittelagunevas kestas modifitseeritud vabanemisega ravimite manustamisel seedetrakti ahenemisega patsientidele on täheldatud seedetrakti obstruktsiooni nähte.

Informatsioon patsientidele

Patsientidele ja neid hooldavatele pereliikmetele tuleb selgitada hüpoglükeemia ohte, selle sümptomeid ja ravi ning seisundeid, mis loovad eelsoodumuse hüpoglükeemia tekkeks. Samuti tuleb selgitada primaarse mittetoimivuse ja tolerantsuse tõusu võimalust.

Patsiente tuleb teavitada, et Glibenese GITSi tablett tuleb tervelt alla neelata. Tablette ei tohi närida, tükeldada ega purustada. Patsiendid ei pruugi muretseda, kui nad juhuslikult märkavad väljaheites midagi tabletitaalist. Glibenese GITSi sisaldub toimeaine mitteimenduv kestas, mis on loodud spetsiaalselt selleks, et ravimit aeglaselt vabastada, nii et organism saab seda omastada. Kui see protsess on lõppenud, eemaldatakse tühi tablett organismist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Alljärgnevad ravimid võivad tugevdada Glibenese GITSi hüpoglükeemilist toimet:

Seentevastased ravimid:

Mikonasool: suurendab hüpoglükeemilist toimet, mille tulemusel võib tekkida hüpoglükeemiline seisund või isegi hüpoglükeemiline kooma.

Flukonasool: glipisiidi ja flukonasooli samaaegse manustamise järgselt on teatatud hüpoglükeemiast, tõenäoliselt tulenevalt glipisiidi poolväärtusaja pikenedusest.

Vorikonasool: kuigi seda ei ole uuritud, võib vorikonasool suurendada sulfonüüluureate (nt tolbutamiid, glipisiid ja gliburiid) kontsentratsiooni plasmas ja põhjustada seetõttu hüpoglükeemiat. Nende ravimite samaaegsel manustamisel on soovitatav hoolikas veresuhkru jälgimine.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d) (näiteks fenüülbutasoon): suurendavad sulfonüüluurea derivaatide hüpoglükeemilist toimet (konkureerides sulfonüüluure derivaatidega plasmavalkudega seondumisel ja/või vähendades sulfonüüluurea derivaatide eritumist).

Salitsülaadid (atsetüülsalitsüülhape): atsetüülsalitsüülhappe suured annused suurendavad hüpoglükeemilist toimet (atsetüülsalitsüülhappe hüpoglükeemiline toime).

Alkohol: suurendab hüpoglükeemilist toimet, mis võib viia hüpoglükeemilise koomani.

Beeta-blokaatorid: kõik beeta-blokaatorid võivad maskeerida mõningaid hüpoglükeemia sümptomeid, näiteks palpitatsioone ja tahhükardiat. Enamik mitte-kardioselektiivseid beeta-blokaatoreid suurendab hüpoglükeemia esinemissagedust ja raskusastet.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid: AKE-inhibiitorid võivad diabeedihaigetel tugevdada samaaegselt kasutatavate sulfonüüluurea derivaatide, sealhulgas Glibenese GITSi hüpoglükeemilist toimet. Seetõttu võib osutada vajalikuks glipisiidi annuse vähendamise.

H₂-retseptorite antagonistid: H₂-retseptorite antagonistid (näiteks tsimetidiin) võivad tugevdada samaaegselt kasutatavate sulfonüüluurea derivaatide, sealhulgas Glibenese GITSi hüpopglükeemilist toimet.

Sulfonüüluurea derivaatide hüpopglükeemilist toimet võivad põhimõtteliselt tugevdada ka monoamiini oksüdaasi (MAO) inhibiitorid ja ravimid, mis seonduvad intensiivselt vereplasma valkudega, näiteks sulfoonamiinid, klooramfenikool, probenetsiid ja kumariinid.

Kui Glibenese GITSi kasutavale patsiendile manustatakse nimetatud ravimeid (või lõpetatakse nende manustamine), tuleb patsienti hoolikalt jälgida hüpopglükeemia tekkevõimaluse suhtes (või kontrolli kaotuse suhtes vere glükoosisisalduse üle).

In vitro valkudega seondumise uuringutes inimese plasmavalkudega selgus, et glipisiid seonduv erinevalt tolbutamiidist, ja et tal puudub interaktsioon salitsülaatide või dikumarooliga. Samas tuleb siiski olla ettevaatlik nende tulemuste ülekandmisel kliinilisse praktikasse ja glipisiidi kasutamisel koos nimetatud ravimitega.

Alljärgnevad ravimid võivad põhjustada hüperglükeemiat:

Fenotiasiinide (näiteks kloorpromasiin) suured annused (>100 mg kloorpromasiini ööpäevas): Vere glükoosisisalduse suurenemine (insuliini vabanemise vähendamise teel).

Kortikosteroidid:

Vere glükoosisisalduse suurenemine.

Sümpatomimeetikumid (ritodriin, salbutamool ja terbutaliin):

Vere glükoosisisalduse suurenemine beeta-2-adrenoretseptorite stimuleerimise kaudu.

Muudeks ravimiteks, mis võivad hüperglükeemiat esile kutsuda ja viia kontrolli kaotusele vere glükoosisisalduse üle, on tiasiidid ja teised diureetikumid, kilpnäärme hormoonid, östrogeenid, progestoogenid, suukaudsed rasestumisvastased preparaadid, fenütoin, nikotiinhape, kaltsiumikanali blokaatorid ja isoniasiid.

Kui Glibenese GITSi kasutavale patsiendile manustatakse nimetatud ravimeid (või lõpetatakse nimetatud ravimite kasutamine), tuleb patsienti hoolikalt jälgida hüpopglükeemia tekkevõimaluse suhtes (või kontrolli kaotuse suhtes vere glükoosisisalduse üle).

Kolesevelaam: Uuringutes tervete vabatahtlikega, et määrata kolesevelaami toimet glipisiid GITSi farmakokineetikale, täheldati kolesevelaami koosmanustamisel Glibenese GITSiiga glipisiidi AUC_{0-∞} ja C_{max} vähenemist vastavalt 12% ja 13%. Glipisiidi AUC_{0-∞} või C_{max} ei muutunud (vastavalt -4% ja 0%) oluliselt Glibenese GITSi manustamisel 4 tundi enne kolesevelaami. Seetõttu peab Glibenese GITSi manustama vähemalt 4 tundi enne kolesevelaami, tagamaks, et kolesevelaam ei vähendaks glipisiidi imendumist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Reproduktiivse toksilisuse uuringutes rottidel on leitud, et glipisiidil on nõrgalt fetotoksiline toime. Rottidel ja küülikutel läbi viidud uuringutes ei ole mingeid teratogeenseid toimeid avastatud.

Glibenese GITS on raseduse ajal vastunäidustatud.

Olemasolevad andmed viitavad sellele, et normist kõrvalekalduv vere glükoosisisaldus raseduse ajal on seotud kaasasündinud väärarengute suurema esinemissagedusega, seetõttu soovivad paljud eksperdid raseduse ajal kasutada insuliini, et hoida vere glükoosisisaldus võimalikult normilähedasena.

Vastsündinutel, kelle emad on sünnituse perioodil saanud ravi sulfonüüluurea derivaatidega, on täheldatud pika kestusega (4...10 päeva) ja tõsist hüpopglükeemiat. Kui raseduse ajal kasutatakse

Glibenese GITSi, tuleb selle manustamine lõpetada vähemalt üks kuu enne oodatavat sünnitust ja alustada ravi mingi muu preparaadiga, mille abil on võimalik vere glükoosisisaldus hoida nii normilähedasena kui võimalik.

Imetamine

Kuigi puuduvad andmed selle kohta, kas Glibenese GITS eritub rinnapiima või mitte, on teada, et mõned sulfonüüluurea derivaadid erituvad rinnapiima. Arvestades võimalikku hüpoglükeemia tekkeohtu imikul, tuleb sõltuvalt ravi jätkamise olulisusest emale otsustada, kas lõpetatakse rinnaga toitmine või ravimi kasutamine. Kui otsustatakse ravi lõpetamise kasuks ja ainuüksi dieedist ei piisa vere glükoosisisalduse kontrolli all hoidmiseks, tuleb kaaluda insuliinravi otstarbekust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Glibenese GITSi toimet autojuhtimise ja masinatega töötamise võimele ei ole uuritud, samas puuduvad andmed, et Glibenese GITS seda mõjutaks. Patsiendid peavad olema teadlikud hüpoglükeemia sümptomitest ja suhtuma autojuhtimisse ja masinatega töötamisse ettevaatusega.

4.8 Kõrvaltoimed

Teatatud kõrvaltoimed, mis võivad tekkida seoses Glibenese GITSi kasutamisega, on loetletud järgmises tabelis organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimete tabel			
Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired			Leukopeenia Agranulotsütoos Trombotsütopeenia Hemolüütiline aneemia Aplastiline aneemia Pantsütopeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpoglükeemia [‡]		Hüponatreemia
Psühhiaatrilised häired		Segasus [#]	
Närvisüsteemi häired	Peavalu [#] Treemor [#]		
Silma kahjustused	Nägemiskahjustus		Ähmane nägemine [#] Nägemise halvenemine [#]
Seedetrakti häired	Kõhuvalu Iiveldus Kõhukinnisus Kõhulahtisus Oksendamine		Ebamugavustunne ülakõhus
Maksa ja sapiteede häired			Kolestaatiline ikterus [†] Toksiline hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Nahasügelus	Nõgestõbi	Allergiline dermatiit Mukokutaansed lööbed Makulopapuloossed lööbed

Kõrvaltoimete tabel			
Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired			Mitteäge porfüüria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			Halb enesetunne#
Uuringud	Aspartaatamino-transferaasi taseme tõus§ Vere alkaalse fosfataasi taseme tõus§ Vere kreatiniini taseme tõus§		Vere laktaatdehüdrogenaasi taseme tõus§ Vere urea taseme tõus§
<p># Tavaliselt möödub ja ei nõua ravi katkestamist; samas võib olla ka hüpoglükeemia sümptomiks.</p> <p>‡ Võib olla tõsine, kestev ja võib viia hüpoglükeemilise koomani.</p> <p>† Kolestaatilise ikteruse tekkimisel tuleb ravi lõpetada.</p> <p>§ Seos glipisiid GITSiga ei ole teada.</p>			

Sulfonüüluurea derivaatide kasutamisel on tekkinud disulfiraamile sarnaseid reaktsioone.

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

Glibenese GITSi üleannustamise kohta inimesel puuduvad hästidokumenteeritud andmed.

Sulfonüüluurea derivaatide, sealhulgas Glibenese GITSi üleannustamine võib põhjustada hüpoglükeemiat. Kergeid hüpoglükeemia juhte (ilma teadvuse kaota või neuroloogilise leiuta) tuleks ravida agressiivselt glükoosi suukaudse manustamisega ja ravimi annuse ja/või toidukordade reguleerimisega. Patsiendi hoolikas jälgimine peaks kestma seni, kuni arst on veendunud, et patsient on väljaspool ohtu. Tõsised hüpoglükeemilised reaktsioonid (kooma, krampide või teiste neuroloogiliste häiretega) esinevad harva, ent kuuluvad selliste tervisehäirete hulka, mis vajavad kohest hospitaliseerimist. Kui diagnoositakse või kahtlustatakse hüpoglükeemilist koomat, tuleks patsiendile kiiresti veenisiseselt manustada kontsenteeritud (50%-list) glükoosilahust. Sellele peaks järgnema püsiinfusioon lahjema (10%-lise) glükoosilahusega kiirusel, mis hoiab vere glükoosisisalduse üle 100 mg/dl. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida vähemalt 24...48 tunni vältel, sest hüpoglükeemia võib pärast näilist kliinilist paranemist korduda. Glipisiidi kliirens plasmast pikeneb maksahaigust põdevatel isikutel. Glipisiidi ulatusliku seondumise tõttu verevalkudega ei ole hemodialüüsis üleannustamise korral tõenäoliselt abi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Sulfonüüluurea derivaadid, ATC-kood: A10BB07

Glibenese GITS alandab kiirelt vere glükoosisisaldust, stimuleerides insuliini vabanemist pankreasest, kusjuures see toime sõltub funktsioneerivate beeta-rakkude olemasolust pankrease Langerhansi saarekestes. Äärmiselt oluline on see, et glipisiid stimuleerib insuliini sekretsiooni vastusena toidule.

Glibenese GITSi manustamisel diabeedihaigetele on see insulinoatroopne vastus toidule veelgi enam väljendunud. Einejärgsed insuliini- ja C-peptiidivastused on suurenenud veel vähemalt 6 ravikuu möödudes. HbA_{1c} ja tühja kõhu plasma glükoosisisalduse vähenemine oli sarnased nii noorematel kui ka vanematel patsientidel.

Muud toimed

Ühes uuringus on leitud, et ravi Glibenese GITSigaga on tõhus vere glükoosisisalduse kontrollimisel, ilma et see avaldaks kahjulikku toimet II tüüpi diabeedihaigete vereplasma lipoproteiinide profiilile. Antud muutused korreleerusid hästi saavutatud tühja kõhu plasma glükoosisisalduse vähenemisega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

2...3 tundi pärast Glibenese GITSi manustamist hakkavad ravimi plasmakontsentratsioonid järk-järgult tõusma, jõudes maksimaalsete väärtusteni 6...12 tunni jooksul pärast manustamist. Glibenese GITSi järgneva ühekordse manustamisega ööpäevas säilitatakse toimivad glipisiidi plasmakontsentratsioonid kogu 24-tunnise annustamisintervalli vältel, kusjuures kõikumisamplituud kontsentratsioonimaksimumi ja -miinimumi vahel on väiksem kui amplituud, mida on täheldatud 2 korda ööpäevas manustatavate kiirelt vabanevate glipisiidi preparaate manustamisel. Pärast 20 mg Glibenese GITSi manustamist oli glipisiidi tasakaalukontsentratsiooni staadiumi keskmine suhteline biosaadavus 21-l II tüüpi diabeediga meespatsiendil kiirelt vabaneva glipisiidiga (10 mg kaks korda ööpäevas) võrreldes 81±22%. Glibenese GITSigaga saavutati plasma tasakaalukontsentratsioonid vähemalt viiendaks manustamise päevaks. 65-aastastel ja vanematel patsientidel kulub tasakaalukontsentratsiooni staadiumi plasmasisalduse saavutamiseks 1...2 päeva enam. Glibenese GITSi kestval manustamisel ei täheldatud II tüüpi diabeediga patsientidel ravimi kumuleerumist. Glibenese GITSi manustamine koos toiduga ei mõjuta ravimi imendumise algust 2...3 tundi pärast manustamist.

Ühekordse glipisiidi annuse korral läbiviidud toidu mõju uuringud näitasid, et Glibenese GITSi manustamine vahetult enne rasvarikast hommikusööki tõi kaasa olulise 40%-lise tõusu glipisiidi keskmises C_{max} väärtuses, samas kui mõju AUC-le ei olnud märkimisväärne. Glibenese GITSi manustamisel tühja ja täiskõhu puhul ei täheldatud vere glükoosisisalduses mingit erinevust. Märkimisväärselt lühenenud Glibenese GITSi seedetrakti passaaži ajad pikema ajaperioodi vältel (nt lühikese soole sündroomi korral) võivad mõjutada ravimi farmakokineetilist profiili ja põhjustada glipisiidi madalamaid plasmakontsentratsioone. Korduva manustamise uuringust 26-l II-tüüpi diabeediga patsiendil selgus, et glipisiidi farmakokineetika Glibenese GITSi annuste 5...60 mg piirides on lineaarne ning et ravimi plasmakontsentratsioonid suurenesid annusega proportsionaalselt. Ühekordse manustamisega uuringust 24 tervel vabatahtlikul selgus, et neli 5 mg-st, kaks 10 mg-st ja üks 20 mg-ne Glibenese GITSi tablett olid bioekvivalentsed.

Glipisiidi eliminatsioon organismist toimub eeskätt hepaatilise biotransformatsiooni kaudu: alla 10% manustatud annusest eritub muutumatul kujul uriini ja väljaheitega; ligikaudu 90% annusest eritub biotransformatsiooni produktidena uriini (80%) ja väljaheitega (10%). Glipisiid seondub 98...99% ulatuses vereplasma valkudega, eeskätt albumiiniga. Platseebokontrolliga ristuvast uuringus tervetel vabatahtlikel ei leitud glipisiidil antidiureetilist toimet, vastupidi, vaba vee kliirens isegi mõnevõrra suurenes.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Akute suukaudse toksilisuse uuringutes katseloomadel on glipisiidi toksilisus olnud kõigil testitud liikidel äärmiselt väike (DL₅₀ üle 4 g/kg). Akute toksilisuse uuringutes ei ole leitud spetsiifilist tundlikkust. Kroonilise toksilisuse uuringuis ei leitud rottidel ja koertel mingeid toksilisi toimeid glipisiidi annuste korral kuni 8 mg/kg.

20-kuulises uuringus rottidel ja 18-kuulises uuringus hiirtel glipisiidiannustega, mis ületasid kuni 75 korda maksimaalseid lubatavaid annuseid inimesel, ei leitud glipisiidil kartsinogeenset toimet.

Bakteriaalsed ja *in vivo* mutageensustestid on kõik osutunud negatiivseteks. Uuringuist mõlemast soost rottidel glipisiidi annusega, mis ületasid 75 korda maksimaalselt lubatavad annused inimesel, ei ole ilmnenud toimet viljakusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüetüleenoksiid

Hüpromelloos

Raudoksiid

Magneesiumstearaat

Tselluloosatsetaat

Makrogool 3350

Naatriumkloriid

Opadry valge (koostises hüpromelloos, makrogool 3350, titaandioksiid (E171))

must tint (koostises glasuur (modifitseeritud) SD-45-s, isopropüülalkohol, must raudoksiid, n-butüülalkohol, propüleenglükool, ammooniumhüdroksoid).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Glibenese GITSi tabletid on pakendatud kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pidevkeermega või lastekindlate korkidega valgetesse, läbipaistmatutesse plastikpurkidesse. Iga purk sisaldab 30 tabletti ja kuivatusainega mahutit.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG

Ramsgate Road

Sandwich

Kent CT 13 9NJ

Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Glibenese GITS tablett 5 mg – 276199

Glibenese GITS tablett 10 mg – 276099

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27.08.1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.06.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015.