

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amaryl, 1 mg tabletid
Amaryl, 2 mg tabletid
Amaryl, 3 mg tabletid
Amaryl, 4 mg tabletid
Amaryl, 6 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Amaryl 1 mg:

Iga tablett sisaldab 1 mg glimepiriidi.

Abiained: iga tablett sisaldab 69,0 mg laktoosmonohüdraati.

Amaryl 2 mg:

Iga tablett sisaldab 2 mg glimepiriidi.

Abiained: iga tablett sisaldab 137,2 mg laktoosmonohüdraati.

Amaryl 3 mg:

Iga tablett sisaldab 3 mg glimepiriidi.

Abiained: iga tablett sisaldab 137,0 mg laktoosmonohüdraati.

Amaryl 4 mg:

Iga tablett sisaldab 4 mg glimepiriidi.

Abiained: iga tablett sisaldab 135,9 mg laktoosmonohüdraati.

Amaryl 6 mg:

Iga tablett sisaldab 6 mg glimepiriidi.

Abiained: iga tablett sisaldab 133,6 mg laktoosmonohüdraati ja 0,4 mg päikeseloojangukollast (E110).

INN. *Glimepiridum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Amaryl 1 mg:

Tabletid on roosad, piklikud ja poolitusjoonega mõlemal küljel.

Amaryl 2 mg:

Tabletid on rohelised, piklikud ja poolitusjoonega mõlemal küljel.

Amaryl 3 mg:

Tabletid on helekollased, piklikud ja poolitusjoonega mõlemal küljel.

Amaryl 4 mg:

Tabletid on helesinised, piklikud ja poolitusjoonega mõlemal küljel.

Amaryl 6 mg:

Tabletid on oranžid, piklikud ja poolitusjoonega mõlemal küljel.

Amaryl 1 mg, 2 mg, 3 mg ja 4 mg tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED OMADUSED

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

Suukaudne.

Diabeedi eduka ravi alusteks on sobiv dieet, regulaarne keheline aktiivsus ja korrapärane vere ja uriini glükoosisisalduse kontroll. Tabletid või insuliin ei korva patsiendile määratud dieedi rikkumist.

Annustamine

Annus määratakse vastavalt vere ja uriini glükoosisisaldusele.

Algannus on 1 mg glimepiriidi ööpäevas. Kui saavutatakse hea metaboolne kontroll, peab sama annust kasutama säilitusraviks.

Erinevate annustamisskeemide tarvis on saadaval sobiva tugevusega tabletid.

Kui metaboolne kontroll on ebapiisav, peab annust 1...2-nädalaste intervallidega astmeliselt suurendama 2, 3 või 4 mg glimepiriidi ööpäevas vastavuses vere glükoosisisaldusega.

Ööpäevane annus üle 4 mg annab paremaid ravitulemusi vaid erandjuhtudel. Maksimaalne soovitatav annus on 6 mg glimepiriidi ööpäevas.

Patsientidel, kellel ei saavutata maksimaalse metformiini ööpäevase annusega adekvaatset vere glükoosisisalduse 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 järelvalve all.

Patsientidel, kellel ei saavutata Amaryl'i maksimaalse ööpäevase annusega adekvaatset vere glükoosisisalduse kontrolli, võib vajadusel alustada samaaegselt ravi insuliiniga. Glimepiriidi annust säilitades alustatakse väikeste insuliini annustega, mida tiitritakse kuni vajaliku metaboolse kontrolli saavutamiseni. Kombinatsioonravi tuleb alustada meditsiinilise järelvalve all.

Tavaliselt piisab glimepiriidi manustamisest ühe annusena ööpäevas. Soovitatav on ravim 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 glükoosisisalduse üle.

Kuna ravi käigus suureneb organismi insuliintundlikkus ja sellega seonduvalt paraneb diabeetiline kontroll, võib väheneda vajadus glimepiriidi manustamiseks. 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 suu kaudu manustatavatelt diabeediravimitelt Amaryl'ile:

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

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

Üleminek insuliinilt Amaryl'ile:

Erandjuhtudel, kui II tüüpi diabeeti ravitakse insuliiniga, võib olla näidustatud üleminek Amaryl'ile. Ravimi vahetamine peab toimuma meditsiinilise järelevalve all.

Eripopulatsioonid

Neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid:

Vt lõik 4.3.

Lapsed

Glimepiriidi kasutamise kohta alla 8-aastastel lastel andmed puuduvad. Glimepiriidi monoterapia kohta 8...17-aastastel lastel ei ole piisavalt andmeid (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta pediaatrilisel populatsioonil ei ole piisavad, seetõttu ei ole kasutamine soovitatav.

Manustamisviis

Tabletid tuleb katki närimata alla neelata koos vähese koguse veega.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus glimepiriidi, teiste sulfonüüluurea preparaatide, sulfoonamiidide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes,
- insuliinsõltuv diabeet,
- diabeetiline kooma,
- ketoatsidoos,
- raske neeru- või maksafunktsiooni häire. Raskekujulise neeru- või maksafunktsiooni häire korral on vajalik üleminek insuliinravile.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Amaryl'i tuleb võtta vahetult enne sööki või söögi ajal.

Kui patsient sööb ebaregulaarselt või jätab söögikorrad vahele, võib ravi Amaryl'iga põhjustada hüpoglükeemiat. Hüpoglükeemia võimalikud sümptomid on peavalu, tugev nälgitunne, iiveldus, oksendamine, roidumus, unisus, rahutu uni, rahutus, agressiivsus, kontsentreerumishäired, erksuse ja reaktsioonivõime langus, depressioon, segasus, kõne- ja nägemishäired, afaasia, treemor, preeks, tajuhäired, pearinglus, abitus, enesekontrolli kaotus, deliirium, tserebraalsed krampid, somnolentsus ja teadvuse kaotus kuni koomani, pindmine hingamine ja bradükardia. Lisaks võivad ilmned adrenenergilise vasturegulatsiooni tunnused, nagu higistamine, jahe nahk, ärevus, tahhükardia, hüpertensioon, südamepekslemine, stenokardia ja kardiaalsed arütmiaid.

Raskekujulise hüpoglükeemiahoo kliiniline pilt võib sarnaneda ajuinsuldile.

Enamikul juhtudel seisund taandub, kui koheselt süüa süsivesikuid (suhkrut). Suhkruasendajad ei oma toimet.

Teiste sulfonüüluureate puhul on täheldatud, et hoolimata algselt mõjusatest vastuabinõudest võib hüpoglükeemia taastekkida.

Raskekujuline hüpoglükeemia või kaua kestnud hüpoglükeemia, mida on võimalik ainult ajutiselt tavaliste suhkruanustega kompenseerida, nõuavad kohest arstiabi ja vahel ka haiglaravi.

Hüpoglükeemiat soodustavateks teguriteks on:

- patsiendi soovimatus või (eriti eakate patsientide puhul) võimetus koostöök,
- alatoitumus, ebaregulaarsed söögiajad, vahelejäänud söögikorrad või nälgimisperiodid,
- kõrvalekalduvus dieedist,
- süsivesikute manustamine ja kehaline aktiivsus ei ole tasakaalus,
- alkoholi tarbimine, eriti koos söögikordade vahelejätamisega,
- kahjustatud neerufunktsioon,

- raskekujuline maksa talitlushäire,
- Amaryl'i üleannustamine,
- endokriinsüsteemi talitluse teatud kompenseerimata häired, mis mõjutavad süsivesikute metabolismi või hüpopglükeemia vasturegulatsioonimehhanisme (nt teatud kilpnäärme funktsiooni häired ja hüpopfüüsi eessagara või neerupealiste koore puudulik talitus),
- samaaegne teatud teiste ravimite manustamine (vt lõik 4.5).

Ravi Amaryl'iga nõuab regulaarset vere ja uriini glükoosisisalduse jälgimist. Lisaks sellele soovitatakse määrata ka glükosüleeritud hemoglobiini sisaldus.

Ravi ajal Amaryl'iga on vajalik regulaarne verepildi (eriti leukotsüütide ja trombotsüütide) ning maksafunktsioonide jälgimine.

Pingeseisundites (nt õnnetused, erakorralised operatsioonid, palavikuga kulgevad infektsioonid) võib olla näidustatud ajutine üleminek insuliinile.

Kogemused Amaryl'i kasutamisest raskekujulise maksafunktsiooni kahjustusega või dialüüsi saavatel patsientidel puuduvad. Raskekujulise neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on näidustatud üleminek insuliinravile.

G6PD defitsiidiga patsientide ravi sulfonüüluurea ühenditega võib viia hemolüütilise aneemiani. Kuna glimepiriidi kuulub sulfonüüluurea ühendite klassi, tuleb G6PD defitsiidiga patsientide osas olla ettevaatlik ja kaaluda alternatiivina mitte-sulfonüüluurea preparaate.

Amaryl sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Amaryl 6 mg tabletid sisaldavad värvainet päikeseloojangukollane FCF (E 110), mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja teised koostoimed

Glimepiriidi manustamisel koos teatud teiste ravimitega võib glimepiriidi hüpopglükeemiline toime soovimatult tugevneda või nõrgeneda. Seetõttu võib teisi ravimeid manustada ainult arsti teadmisel (või ettekirjutusel).

Glimepiriidi metaboliseerib tsütokroom P450 2C9 (CYP2C9). Metabolismi mõjutab CYP2C9 indutseerijate (nt rifampitsiin) või inhibiitorite (nt flukonasool) samaaegne manustamine.

Kirjanduse avaldatud *in vivo* koostoimete uuringutes suurendab flukonasool, mis on üks tugevamaid CYP2C9 inhibiitoreid, glimepiriidi AUC-d ligikaudu 2 korda.

Glimepiriidi ja teiste sulfonüüluurea rühma ravimite kasutamisel on täheldatud järgmisi koostoimeid:

Vere glükoosisisaldust langetav toime võimendub ning võib tekkida hüpopglükeemia oht, kui kasutatakse järgmisi ravimeid:

- fenüülbutasoon, asaprovasoon ja oksüfeenbutasoon,
- insuliin ja teised suukaudsed antidiabeetilised ravimid, nagu nt metformiin,
- salitsülaadid ja paraaminosalitsüülhape,
- anaboolsed steroidid ja meessuguhormoonid,
- klooramfenikool, teatud pika toimeajaga sulfoonamiidid, tetratsükliinid, kinoloonantibiootikumid ja klaritromütsiin,
- kumariinirühma antikoagulandid,
- fenfluramiin,

- disopüramiid,
- fibraadid,
- AKE inhibiitorid,
- fluoksetiin, MAO-inhibiitorid,
- allopurinool, probenetsiid, sulfiinpüraasoon,
- sümpatolüütilised ained,
- tsüklofosfamiid, trofosfamiid ja ifosfamiid,
- mikonasool, flukonasool,
- pentoksüfülliin (suur parenteraalne annus),
- tritokualiin.

Hüpopglükeemiline toime nõrgeneb ja vere glükoosisisaldus tõuseb koostoimes järgmiste ravimitega:

- östrogeenid ja progestageenid,
- salureetikumid, tiasiiddiureetikumid,
- kilpnääret stimuleerivad ravimid, glükokortikoidid,
- fenotiasiini derivaadid, kloorpromasiin,
- adrenaliin ja sümpatomimeetikumid,
- nikotiinhape (suures annuses) ja nikotiinhappe derivaadid,
- lahtistid (pikaajalise kasutamise korral),
- fenütoiin, diasoksiid,
- glükagoon, barbituraadid ja rifampitsiin,
- atsetasolamiid.

H₂-retseptorite antagonistid, beeta-blokaatorid, klonidiin ja reserpiin võivad põhjustada kas hüpopglükeemilise toime tugevnemist või nõrgenemist.

Sümpatolüütilised ravimid, nagu beeta-adrenoblokaatorid, klonidiin, guanetidiin ja reserpiin, võivad maskeerida hüpopglükeemiale eelneva adrenergilise vasturegulatsiooni tunnuseid.

Alkohol võib glimepiriidi hüpopglükeemilist toimet ettearvatult tugevdada või nõrgendada.

Glimepiriid võib kumariini derivaatide toimet kas tugevdada või nõrgendada.

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

Rasedusaegsed vere glükoosisisalduse kõrvalekalded normist suurendavad kaasasündinud väärarengute esinemissagedust ja perinataalset suremust. Vere glükoosisisaldust tuleb raseduse ajal hoolikalt jälgida vältimaks teratogeensusohtu. Sellises olukorras on insuliini kasutamine vajalik. Patsiendid, kes soovivad rasestuda, peavad sellest oma arsti informeerima.

Glimepiriidiga seotud oht

Glimepiriidi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavaid andmeid. Loomkatsed on näidanud reproduktiivsustoksilisust, mis oli tõenäoliselt seotud glimepiriidi farmakoloogilise toimega (hüpopglükeemia) (vt lõik 5.3).

Seega ei tohi kogu raseduse vältel glimepiriidi kasutada.

Kui patsienti ravitakse glimepiriidiga ja patsient planeerib rasedust või on rasestunud, tuleb niipea kui võimalik üle minna insuliinravile.

Imetamine

Eritumine inimese rinnapiimaga ei ole teada. Glimepiriid eritus rottidel piimaga. Kuna teised sulfonüüluuread erituvad inimese rinnapiimaga ja seetõttu on oht, et imikutel tekib hüpoglükeemia, on glimepiriidiga ravimisel imetamine vastunäidustatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

Patsientide kontsentreerumisvõime ja reaktsioonikiirus võivad olla kahjustatud hüpoglükeemia või hüperglükeemia või näiteks nägemishäirete tõttu. See võib osutada ohtlikuks olukordades, kus nimetatud omadused on eriti tähtsad (nt autojuhtimine ja masinatega töötamine).

Patsiente tuleb teavitada ettevaatusabinõudest, millega vältida hüpoglükeemiat autojuhtimise ajal. Eriti tähtis on see patsientide puhul, kelle teadlikkus hüpoglükeemia hoiatussümptomitest on madal või puudub või kellel tekib sageli hüpoglükeemia episoodid. Tuleb kaaluda, kas selliste asjaolude korral on soovitatav juhtida autot või töötada masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevad kliinilistes uuringutes glimepiriidi ja teiste sulfonüüluurea preparaatide kasutamisel esinenud kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide kaupa ja tõsiduse vähenemise järjekorras (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 on üldiselt pöörduvad ravi lõpetamisel.

Teadmata: raske trombotsütopeenia trombotsüütide arvuga alla 10000/mikroliitris ja trombotsütopeeniline purpur.

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: leukotsütoklastiline vaskuliit, kerged ülitundlikkusreaktsioonid, mis võivad areneda raskekujulisteks 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 tõsised ja neid ei ole alati lihtne korrigeerida. Sarnaselt teiste vere glükoosisisaldust vähendavate ravimitega sõltub nende reaktsioonide esinemine individuaalsetest teguritest - näiteks toitumisharjumustest ja annusest (vt lõik 4.4).

Silma kahjustused

Teadmata: vere glükoosisisalduse muutuste tõttu võivad ilmneda ajutised nägemishäired, eriti ravi alguses.

Seedetrakti häired

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

Maksa ja sapiteede häired

Teadmata: maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

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

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

Uuringud

Väga harv: seerumi naatriumisisalduse 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, mis võib taastekkida pärast esialgset paranemist. Sümptomid võivad ilmneda alles 24 tundi pärast ravimi sissevõtmist. Üldiselt on soovitatav patsiendi seisundi jälgimine haiglas. Võivad esineda iiveldus, oksendamine ja valu ülakõhus. Hüpoglükeemiaga võivad kaasneda neuroloogilised sümptomid nagu rahutus, treemor, nägemishäired, koordinatsioonihäired, unetus, kooma ja krambid.

Ravi

Raviks kutsutakse 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 aktiivsöe ja naatriumsulfaadi manustamine. Eriti suure üleannustamise korral on näidustatud haiglaravi intensiivravi osakonnas. Võimalikult kiiresti tuleb manustada glükoosi, vajadusel boolussüstina veeni 50 ml 50% lahust koos järgneva 10% glükoosilahuse infusiooniga, jälgides hoolikalt vere glükoosisisaldust. Edasine ravi on sümptomaatiline.

Hüpoglükeemia ravi korral pärast juhuslikku Amaryl'i üleannustamist imikutel ja väikestel lastel tuleb manustatava glükoosi annust hoolikalt jälgida, et vältida ohtliku hüperglükeemia teket. Vere glükoosisisaldust tuleb hoolikalt jälgida.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Vere glükoosisisaldust vähendavad ained, v.a insuliinid: sulfoonamiidid, uurea derivaadid.

ATC-kood: A10BB12.

Glimepiriid on suukaudselt aktiivne hüpoglükeemilise toimega aine, mis kuulub sulfonüüluurea rühma. Seda kasutatakse insuliinsõltumatu diabeedi raviks.

Glimepiriid stimuleerib insuliini vabanemist pankrease beeta-rakkudest. Nagu ka teiste sulfonüüluurea rühma ravimite puhul, põhineb ravitoime pankrease beeta-rakkudest endogeense insuliini sekretsiooni suurenemisel vastusena 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 kaaliumkanali sulgemisega beeta-raku membraanis. Kaaliumikanali sulgemine kutsub esile beeta-raku depolarisatsiooni; selle tulemusena avanevad kaltsiumikanalid ja rakku tungib suuremas koguses kaltsiumi.

Selle tulemusena vabaneb eksotsütoosi käigus insuliin.

Glimepiriid seondub beeta-rakkude membraanvalguga, mis on seotud ATP-tundliku kaaliumikanaliga, kuidon erinev tavalisest sulfonüüluureate seondumiskohast.

Pankreaseväline toime

Pankreasevälised toimed on näiteks perifeersetes kudedes insuliinitundlikkuse suurendamine ja maksa väiksem insuliini omastamine.

Glükoosi üleminek verest perifeersetesse lihastesse ja rasvkoesse toimub spetsiaalsete transpordivalkude abil, mis asuvad rakumembraanis. Glükoosi kandumine nendesse kudedesse piirab glükoosi kasutuse kiirust. Glimepiriid suurendab kiiresti aktiivsete glükoosi transpordimolekulide arvu lihaste ja rasvkoe rakkude plasmamembraanides, mille tulemuseks on glükoosi parem omastamine.

Glimepiriid suurendab glükosüül-fosfatidüülinositol-spetsiifilise fosfolipaas C aktiivsust, mis võib korreleeruda ravimi poolt esile kutsutud lipogeneesi ja glükogeneesi 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 toimiv annus ligikaudu 0,6 mg. Glimepiriidi toime sõltub annusest ja on korduvalt esile kutsutav. Glimepiriidi manustamisel säilib füsioloogiline reaktsioon kehalise aktiivsuse järsule tõusule (insuliini sekretsiooni vähenemine).

Sõltumata manustamisest 30 minutit varem või vahetult enne sööki, ei olnud ravimi toimes olulisi erinevusi. Diabeetikutel on võimalik ühekordse annusega ööpäevas saavutada hea metaboolne kontroll kogu ööpäevaks.

Kuigi tervetel isikutel põhjustas glimepiriidi hüdroksümetaboliit väikest, kuid siiski olulist seerumi glükoosisisalduse vähenemist, hõlmab see vaid väga väikese osa ravimi toimest.

Kombinatsioonravi metformiiniga

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

Kombinatsioonravi insuliiniga

Andmed kombinatsioonravist insuliiniga on piiratud. Patsientidel, kellel ei saavutata adekvaatset vere glükoosisisalduse kontrolli maksimaalse glimepiriidi ööpäevase annusega, võib alustada kaasuvat ravi insuliiniga. Kahes uuringus saavutati kombinatsiooniga sama hea metaboolne kontroll kui insuliiniga üksi, kuid kombinatsioonravis on vajalik väiksem insuliini keskmine annus.

Eripopulatsioonid

Lapsed

285 II tüüpi diabeediga 8...17-aastastel lastel 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%-lise usaldusintervalli ülemine piir (1,05) ei olnud allapoole 0,3% ekvivalentsuse lubatud piiri.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Glimepiriidi biosaadavus pärast suukaudset manustamist on täielik. Söömine ei oma olulist mõju imendumisele, ainult imendumise kiirus väheneb veidi. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis (C_{max})

saavutatakse ligikaudu 2,5 tundi pärast suukaudset manustamist (keskmiselt 0,3 mikrogrammi/ml korduvmanustatuna 4 mg ööpäevas). Maksimaalne kontsentratsioon seerumis (C_{max}) ja kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) on lineaarses sõltuvuses annusest.

Jaotumine

Glimepiriidil on väike jaotusruumala (ligikaudu 8,8 l), mis on ligikaudu võrdne albumiini jaotusruumalaga, kõrge valguseonduvus (>99%) ja madal kliirens (ligikaudu 48 ml/min). Katseloomadel eritub glimepiriid emapiima. Glimepiriid läbib platsentaarbarjääri. Ravim läbib hematoentsefaalbarjääri vähesel määral.

Biotransformatsioon ja eritumine

Keskmine poolväärtusaeg seerumis, mis omab tähtsust seerumkontsentratsiooni seisukohalt korduvmanustamise korral, on 5...8 tundi. Pärast suurte annuste manustamist on poolväärtusaeg veidi pikenenud.

Pärast radioaktiivselt märgistatud glimepiriidi ühekordset manustamist oli 58% radioaktiivsest ainekst täheldatav uriinis ja 35% roojas. Uriinis ei sedastatud metaboliseerumata glimepiriidi. Nii uriinis kui ka roojas leiti kaks metaboliiti, mis kõige tõenäolisemalt pärinesid metabolismist maksas (põhiline ensüüm on CYP2C9) - hüdroksüderivaat ja karboksüderivaat. Pärast glimepiriidi suukaudset manustamist oli CYP2C9 hüdroksüderivaadi lõplik poolväärtusaeg 3...6 tundi ja CYP2C9 karboksüderivaadi lõplik poolväärtusaeg 5...6 tundi.

Ühekordse annuse võrdlus ühekordsete päevaste annuste korduvmanustamisega ei näidanud olulisi erinevusi farmakokineetikas ja individuaalne variaabelsus oli väga väike. Olulist ravimi kuhjumist ei esinenud.

Eripopulatsioonid

Farmakokineetika oli sarnane naistel ja meestel ning noortel ja eakatel (üle 65-aastaste) patsientidel. Madala kreatiini kliirensiga patsientidel esines kalduvus glimepiriidi kliirensi suurenemisele ja keskmiste seerumikontsentratsioonide langusele, mis tõenäoliselt tulenes kiiremast eliminatsioonist vähenenud seondumise tõttu valkudega. Kahe metaboliidi eliminatsioon neerude kaudu oli häiritud. Üldiselt puudub alus eeldada ravimi kuhjumisohu suurenemist.

Farmakokineetika viiel mitte-diabeetikust patsiendil pärast sapijuha operatsiooni oli sarnane tervete isikute farmakokineetikale.

Lapsed

Farmakokineetikat, ohutust ja taluvust selgitav uuring 1 mg glimepiriidi üksikannusega 30 II tüüpi diabeediga pediaatrilisel patsiendil (4-10...12-aastaselt lapsel ja 26-12...17-aastaselt lapsel) näitas samasugust AUC_(0-last), C_{max} ja $t_{1/2}$ nagu varem täheldatud täiskasvanutel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilised toimed ilmsid annuste puhul, mis ületasid piisaval määral maksimaalset inimesel kasutatavat annust, viidates vähesele tähtsusele kliinilise kasutamise seisukohalt, või olid seotud ravimi farmakodünaamilise toimega (hüpoglükeemia). Leid põhineb tavapärasel farmakoloogilise ohutuse, korduvmanustamise toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktiivstoksilisuse uuringutel. Reproduktiivstoksilisuse uuringutes (hõlmasid embrüotoksilisust, teratogeensust ja arengutoksilisust) emasloomadel ja järglastel täheldatud kõrvaltoimed olid sekundaarselt tingitud ravimi hüpoglükeemilisest toimest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiained

Laktoosmonohüdraat,
naatriumtärklisglükolaat (tüüp A),
magneesiumstearaat,

mikrokristalne tselluloos,
povidoon 25000

Amaryl, 1 mg: punane raudoksiid (E172),
Amaryl, 2 mg: kollane raudoksiid (E172), indigokarmiin alumiiniumlakk (E132),
Amaryl, 3 mg: kollane raudoksiid (E172),
Amaryl, 4 mg: indigokarmiin alumiiniumlakk (E132).
Amaryl, 6 mg: päikeseloojangukollane FCF alumiiniumlakk (E110).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Amaryl 1 mg, 2 mg, 3 mg ja 4 mg: Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Amaryl 6 mg: Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiiniumblisterpakend.
Pakendis on 14, 15 (ainult Amaryl 1 mg), 20, 28, 30, 50, 60, 90, 112, 120 280 või 300 tabletti.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

sanofi-aventis Estonia OÜ
Pärnu mnt. 139 E/2
11317 Tallinn
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Amaryl, 1 mg: 272799
Amaryl, 2 mg: 272899
Amaryl, 3 mg: 272999
Amaryl, 4 mg: 413703
Amaryl, 6 mg: 642909

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.08.2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22.12.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2014