

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

OLTAR 1 mg, tabletid
OLTAR 2 mg, tabletid
OLTAR 3 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

OLTAR 1 mg tablett
Iga tablett sisaldab 1 mg glimepiriidi.

OLTAR 2 mg tablett
Iga tablett sisaldab 2 mg glimepiriidi.

OLTAR 3 mg tablett
Iga tablett sisaldab 3 mg glimepiriidi.

INN. *Glimepiridum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

OLTAR 1 mg sisaldab 75,40 mg laktoosmonohüdraati tableti kohta.
OLTAR 2 mg sisaldab 150,80 mg laktoosmonohüdraati tableti kohta.
OLTAR 3 mg sisaldab 149,50 mg laktoosmonohüdraati tableti kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

OLTAR 1 mg tabletid:
Valged, kaldservalised, kapslikujulised katmata tabletid.

OLTAR 2 mg tabletid:
Valged, kaldservalised, kapslikujulised katmata tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon.
Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

OLTAR 3 mg tabletid:
Kollased, kaldservalised, kapslikujulised katmata tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon.
Poolitusjoon ei ole ette nähtud tableti poolitamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Diabeedi eduka ravi alusteks on sobiv dieet, regulaarne füüsiline koormus ja korrapärane vere ning uriinianalüüside kontroll. Suukaudselt manustatavad antidiabeetikumid või insuliin ei korva patsiendile määratud dieedi rikkumist.

Annus määratakse vere ja uriini glükoosisalduse alusel.

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

Teiste annustamisskeemide jaoks on müügil sobiva tugevusega tabletid.

Kui ravitoime on ebapiisav, tuleb annust vähehaaval suurendada vere glükoosisalduse alusel. Annust võib astmeliselt suurendada 2 mg, 3 mg või 4 mg glimepiriidini ööpäevas, kusjuures annuse suurendamise vaheaeg peab olema 1...2 nädalat.

Annus, mis on suurem kui 4 mg glimepiriidi ööpäevas, annab paremaid ravitulemusi ainult erandjuhtudel.

Maksimaalne soovitatav annus on 6 mg glimepiriidi ööpäevas.

Patsientidel, kellel ei saavutata maksimaalse metformiini ööpäevase annusega adekvaatset kontrolli vere glükoosisalduse üle, võib alustada kombinatsioonravi glimepiriidiga. Patsiendi metformiinravi jätkub sama annusega, lisatakse väikeses annuses glimepiriidi ning seejärel annust suurendatakse soovitava metaboolse kontrolli saavutamiseni või kuni maksimaalse ööpäevase annuseni. Kombinatsioonravi tuleb alustada meditsiinilise järelevalve all.

Patsientidel, kellel ei saavutata glimepiriidi maksimaalse ööpäevase annusega adekvaatset kontrolli vere glükoosisalduse üle, võib vajadusel alustada samaaegselt insuliinraviga. Glimepiriidi annust säilitades alustatakse madalate insuliiniannustega, tõstes neid seni, kuni saavutatakse vajalik metaboolne kontroll. Kombinatsioonravi tuleb alustada meditsiinilise järelevalve all.

Tavaliselt piisab ööpäevas glimepiriidi ühekordsest annusest. Soovitatav on ravim manustada vahetult enne hommikusööki või koos piisava koguse hommikusöögiga. Kui hommikul ei sööda, tuleb ravim manustada enne esimest toidukorda või selle ajal.

Kui unustatakse ravimit võtta, ei tohi selle arvelt järgmist annust suurendada.

Tablett neelatakse alla tervelt koos vähese koguse veega.

Kui patsiendil tekib ööpäevas 1 mg glimepiriidi manustamisel hüpoglükeemiline reaktsioon, piisab kontrolli saavutamiseks ka ainult dieedist.

Kuna suhkurtõve ravi jooksul suureneb organismi insuliinitundlikkus ja sellega seondult paraneb diabeedi kontroll, võib vajadus glimepiriidi järele väheneda. Hüpoglükeemia vältimiseks tuleb annust õigel ajal vähendada või ravikuur lõpetada. Annuse muutmise võib olla vajalik ka siis, kui muutuvad patsiendi kehakaal või elustiil või mõni teine näitaja, mis suurendab ohtu hüpo- või hüperglükeemia tekkeks.

Üleminek teistelt suukaudsetelt diabeediravimitelt glimepiriidile

Üleminek teistelt suukaudsetelt antidiabeetilistelt ravimitelt glimepiriidile on tavaliselt võimalik. Glimepiriidile üleminekul peab arvesse võtma eelmise ravimi toimetugevust ja poolväärtusaega. Mõnel juhul, eriti pika poolväärtusajaga antidiabeetiliste ravimite puhul (nt kloorpropamiid), on soovitatav mõnepäevane eliminatsiooniperiood, et vältida aditiivsest toimest tulenevat hüpoglükeemiliste reaktsioonide ohtu.

Soovitatav algannus on 1 mg glimepiriidi ööpäevas. Vastavalt ravitulemusele võib glimepiriidi annust järk-järgult suurendada nagu ülalpool kirjeldatud.

Üleminek insuliinilt glimepiriidile

Erandjuhtudel, kui II tüüpi suhkurtõve patsientidele on määratud insuliin, võib olla näidustatud üleminek glimepiriidile.

Üleminek peab toimuma meditsiinilise järelevalve all.

Patsientide eripopulatsioonid

Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Vt lõik 4.3.

Lapsed

Alla 8 aastastel lastel pole Oltari ohutus ja efektiivsus tõendatud.

8...17-aastaste laste kohta on glimepiriidi kasutamisest monoterapiana kättesaadavad ainult piiratud andmed (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Olemasolevad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta lastel on ebapiisavad ning seetõttu ei ole selle ravimi kasutamine soovitatav.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Oltar on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb:

- ülitundlikkus toimeaine, lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete või teiste sulfonüüluureate või sulfoonamiidide suhtes;
- insuliinsõltuv diabeet;
- diabeetiline kooma;
- ketoatsidoos;
- raskekujuline neeru- või maksafunktsiooni häire. Raskekujuliste neeru- või maksafunktsiooni häirete esinemisel on vajalik üleminek insuliinile.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Oltari peab manustama vahetult enne sööki või söögi ajal.

Kui süüakse ebaregulaarselt või jäetakse söögikorrad vahele, võib glimepiriidravi põhjustada hüpoglükeemiat. Hüpoglükeemia võimalikud sümptomid on peavalu, tugev näljatunne, iiveldus, oksendamine, roidumus, unisus, unehäired, rahutus, agressiivsus, kontsentratsioonihäired, tähelepanu- ja reaktsioonivõime halvenemine, depressioon, segasus, kõne- ja nägemishäired, afaasia, tremor, parees, tajuähäired, pearinglus, abitus, enesekontrolli kaotus, deliirium, tserebraalsed krambid, somnolentsus ja teadvuse kaotus kuni koomani, pindmine hingamine ning bradükardia.

Veel võivad ilmned adrenergilise vasturegulatsiooni tunnused, nagu higistamine, külm ja niiske nahk, ärevus, tahhükardia, hüpertensioon, südamepekslemine, stenokardia ja kardiaalsed arütmiaid.

Raskekujulise hüpoglükeemilise ataki kliiniline pilt võib sarnaneda ajuinsuldi pildiga.

Enamikul juhtudel seisund taandub, kui süüa kohe süsivesikuid (suhkrut). Tehislikud magusained ei oma mingit toimet.

Teiste sulfonüüluurea preparaatide puhul on täheldatud, et hoolimata algul tõhusatest vastuabinõudest võib hüpoglükeemia korduda.

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

Hüpoglükeemiat soodustavad tegurid on:

- patsiendi soovimatus või (eriti vanemate patsientide puhul) võimetus koostööks;
- alatoitumus, ebaregulaarsed söögiajad, vahelejäädud söögikorrad või nälgimisperiodid;
- süsivesikute manustamine ja füüsiline koormus ei ole tasakaalus;

- kõrvalekaldumine dieedist;
- alkoholi tarbimine, eriti koos söögikordade vahelejätamisega;
- neerufunktsiooni häire;
- raskekujuline maksafunktsiooni häire;
- glimepiriidi üleannustamine;
- endokriinsüsteemi talitluse teatud kompenseerimata häired, mis mõjutavad süsivesikute metabolismi või hüpoglükeemia vasturegulatsioonimehhanisme (nt teatud kilpnäärme funktsiooni häired ja hüpofüüsi eessagara või neerupealiste koore puudulik talitus);
- samaaegne teatud teiste ravimite manustamine (vt lõik 4.5).

Glimepiriidravi nõuab regulaarset vere ja uriini glükoosisisalduse jälgimist. Lisaks sellele soovitatakse määrata ka glükosüülitud hemoglobiini sisaldus.

Glimepiriidravi ajal on vajalik regulaarne verepildi ja maksafunktsioonide jälgimine (erilist tähelepanu pöörata leukotsüütidele ja trombotsüütidele).

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

Kogemused glimepiriidi kasutamisest raske maksafunktsioonihäirega või dialüüsi saavatel patsientidel puuduvad. Neil patsientidel, kel esineb raske neeru- või maksafunktsiooni kahjustus, on näidustatud üleminek insuliinravile.

Glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi (G6PD) puudusega patsientide ravi sulfonüüluurea preparaatidega võib põhjustada hemolüütilist aneemiat. Kuna glimepiriid kuulub sulfonüüluurea preparaatide klassi, tuleb G6PD puudusega patsientidel kasutada ravimit ettevaatusega ning kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi sulfonüüluureate klassi mittekuuluvate ravimitega.

See ravimpreparaat sisaldab laktoosmonohüdraati.

Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosigalaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Glimepiriid metaboliseeritakse tsütokroom P450 2C9 (CYP2C9) vahendusel. Metabolism on mõjutatud samaaegsest CYP2C9 indutseerijate (nt rifampitsiin) või inhibiitorite (nt flukonasool) manustamisest.

Kirjanduse andmetel *in vivo* koostoimete uuringutest suurendab flukonasool, mis on üks tugevamaid CYP2C9 inhibiitoreid, glimepiriidi AUC ligikaudu 2 korda.

Glimepiriidi ja teiste sulfonüüluurea rühma ravimite kasutamisel on täheldatud allpool nimetatud koostoimeid.

Vere glükoosisisaldust vähendav toime võimendub ja mõningatel juhtudel võib tekkida hüpoglükeemia, kui kasutatakse järgmisi ravimeid:

- fenüülbutasoon, aspropasoon ja oksüfeenbutasoon;
- insuliin ja teised suukaudsed antidiabeetilised ravimid, nagu metformiin;
- salitsülaadid ja para-aminosalitsüülhape;
- anaboolsed steroidid ja meessuguhormoonid;
- klooramfenikool, teatud pikatoimelised sulfoonamiidid, tetratsükliinid, kinoloonantibiootikumid ja klaritromütsiin;
- kumariinirühma antikoagulandid;

- fenfluramiin;
- disopüramiid;
- fibraadid;
- AKE inhibiitorid;
- fluoksetiin, MAO inhibiitorid;
- allopurinool, probenetsiid, sulfiinpürasoon;
- sümpatolüütillised ained;
- tsüklofosfamiid, trofosfamiid ja ifosfamiid;
- mikonasool, flukonasool;
- pentoksifülliin (parenteraalne suur annus);
- tritokualiin.

Hüpoglükeemiline toime nõrgeneb ja vere glükoosisisaldus võib suurendada koostoimes järgmiste ravimitega:

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

H₂-retseptorite antagonistid, beetablokaatorid, klonidiin ja reserpiin võivad põhjustada kas hüpoglükeemilise toime tugevnemist või nõrgenemist.

Sümpatolüütilliste ravimite, nt beetablokaatorite, klonidiini, guanetidiini ja reserpiini toime tõttu võivad hüpoglükeemia eelneva adrenergilise vasturegulatsiooni tunnused väheneda või puududa.

Alkohol võib glimepiriidi hüpoglükeemilist toimet ettearvatult tugevdada või nõrgendada.

Glimepiriid võib kumariini derivaatide toimet kas tugevdada või nõrgendada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Diabeediga seotud risk

Normist erinev vere glükoosisisaldus raseduse ajal on seotud suurenenud kaasasündinud väärengute tekke ja perinataalse suremuse esinemissagedusega. Teratogeense riski vältimiseks tuleb raseduse kestel vere glükoosisisaldus hoolikalt jälgida. Sellistel tingimustel on nõutav insuliini kasutamine. Patsient, kes plaanib rasestuda, peab sellest informeerima oma arsti.

Glimepiriidi kasutamisega seotud risk

Glimepiriidi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid või on andmete hulk piiratud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, mis on tõenäoliselt seotud glimepiriidi farmakoloogilise toimega (hüpoglükeemia) (vt lõik 5.3).

Sellest tulenevalt ei tohi glimepiriidi kasutada kogu raseduse kestel.

Kui patsient saab ravi glimepiriidiga ning selgub, et ta on rase või soovib rasestuda, tuleb vahetada glimepiriidi ravi esimesel võimalusel insuliini vastu.

Imetamine

Ei ole teada kas glimepiriid/metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Glimepiriid eritub lakteeriva roti piima. Kuna teised sulfonüüluurea preparaadid erituvad ka inimese rinnapiima ning see võib

tekitada rinnapiima saaval lapsel hüpopglükeemia ohu, siis on rinnaga toitmine glimepiiriidi saaval emal vastunäidustatud.

Fertiilsus

Glimepiiriidi mõjust inimese fertiilsusele ei ole piisavalt andmeid.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

Patsientide kontsentratsioonivõime ja reaktsioonikiirus võivad halveneda hüpopglükeemia või hüperglükeemia tagajärjel, näiteks võivad esineda nägemishäired. See võib suurendada riski olukordades, kus nimetatud omadused on eriti tähtsad (nt autojuhtimine või masinatega töötamine).

Patsiente tuleb teavitada ettevaatusabinõudest, millega vältida hüpopglükeemiat autojuhtimise ajal. Eriti tähtis on see neile, kellel on vähenenud või puuduv teadlikkus hüpopglükeemia hoiatavatest sümptomitest või kellel esineb hüpopglükeemia episoodide sageli. Tuleb kaaluda, kas sellistes tingimustes võib juhtida autot või töötada masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Glimepiiriidi ja teiste sulfonüüluurea ravimite kasutamisel saadud kogemustele põhinedes on allpool loetletud kõrvaltoimed toodud organsüsteemide ja järgmiste esinemissageduste kaupa: 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.

Vere ja lümfisüsteemi häired

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

Teadmata: raske trombotsütopeenia, trombotsütide arvuga alla 10000/mikroliitris ja trombotsütopeeniline purpura.

Immuunsüsteemi häired

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

Teadmata: võimalik on ristuv allergia sulfonüüluureate, sulfoonamiidide või teiste sarnaste ainetega.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Harv: hüpopglükeemia.

Hüpopglükeemilised reaktsioonid tekivad tavaliselt kohe, võivad olla rasked ja mitte alati kergesti kõrvaldatavad. Nagu teiste hüpopglükeemiliste ravimite puhul, sõltub ka nende reaktsioonide teke individuaalsetest teguritest, nagu toitumisharjumused ja annus (vt lisaks lõik 4.4).

Silma kahjustused

Teadmata: tekkida võivad mööduvad nägemishäired, eriti ravi alustamisel, mis on tingitud muutustest vere glükoosisalduses.

Seedetrakti häired

Väga harv: iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhupuhitus, ebamugavustunne kõhus ja kõhuvalu, mis harva põhjustavad ravi katkestamist.

Maksa ja sapiteede häired

Väga harv: ebanormaalne maksafunktsioon (nt koos kolestaasi ja ikterusega), hepatiit ja maksapuudulikkus.

Teadmata: maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Teadmata: naha ülitundlikkusreaktsioonid võivad avalduda sügeluse, lööbe, urtikaaria ja valgustundlikkusena.

Uuringud

Väga harv: vere naatriumisalduse vähenemine.

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

Pärast liiga suure annuse manustamist võib tekkida hüpoglükeemia kestusega 12...72 tundi. Pärast esialgset paranemist võib hüpoglükeemia uuesti avalduda. Sümptomid võivad ilmnedas alles 24 tundi pärast ravimi sissevõtmist. Üldiselt on soovitatav järelevalve haiglas. Võivad esineda iiveldus, oksendamine ja valu ülakõhus. Hüpoglükeemiaga võivad kaasnedas neuroloogilised sümptomid nagu rahutus, treemor, nägemishäired, koordinatsioonihäired, unetus, kooma ja krampid.

Ravi

Ravi seisneb peamiselt imendumise vältimises (oksendamise esile kutsumises), misjärel tuleb juua vett või limonaadi koos aktiveeritud söega (adsorbent) ja naatriumsulfaati (lahtisti). Suure üleannuse korral on näidustatud maoloputus, millele järgneb aktiivsöe ja naatriumsulfaadi manustamine. Eriti suure (raske) üleannustamise korral on näidustatud haiglaravi intensiivravi osakonnas. Võimalikult kiiresti tuleb manustada glükoosi, vajaduse korral süstida veeni 50 ml 50% lahust. Sellele järgneb 10% glükoosilahuse infusioon. Rangelt tuleb jälgida vere glükoosisisaldust. Edasine ravi on sümptomaatiline.

Lapsed

Hüpoglükeemia ravi korral pärast Oltari juhuslikku üleannustamist imikutel ja väikestel lastel tuleb manustatava glükoosi annust eriti tähelepanelikult 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 suhkurtõve raviks.

Toimemehhanism

Glimepiriid stimuleerib insuliini vabanemist pankrease beetarakkudest. Nagu teiste sulfonüüluurea rühma ravimite puhul, põhineb ka siin ravitoime pankrease beetarakkudest endogeense insuliini sekretsiooni suurenemisel vastusena glükoosi füsioloogilisele 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-tundlike kaaliumikanalite sulgemisega beetaraku membraanis. Kaaliumikanali sulgemine kutsus esile beetaraku

depolarisatsiooni, mille tulemusena avanevad kaltsiumikanalid ja rakku tungib suuremas koguses kaltsiumi.

Selle tulemusena vabaneb eksotsütoosi käigus insuliin.

Glimepiriid seondub suurel määral beetaraku membraanproteiiniga, mis on seotud ATP-tundliku kaaliumikanaliga. Glimepiriidi seondumiskoht erineb tavalisest sulfonüüluurea preparaatide 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 transportvalkude abil, mis asuvad rakumembraanis. Glükoosi kandumine nendesse kudedesse piirab glükoosi kasutuse kiirust. Glimepiriid suurendab väga kiiresti aktiivsete glükoosi transportmolekulide arvu lihaste ja rasvkoerakkude plasmamembraanides, mille tulemuseks on glükoosi parem omastamine.

Glimepiriid suurendab glükosüül-fosfatidüülinositol-spetsiifilise fosfolipaa C aktiivsust, mis võib korreleeruda ravimi poolt esile kutsutud lipogeneesi ja glükogeneesiga isoleeritud rasva- ja lihasrakkudes.

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

Farmakodünaamilised toimed

Tervetel inimestel on minimaalne toimiv suukaudne annus ligikaudu 0,6 mg. Glimepiriidi toime sõltub annusest ja on korduvalt esile kutsutav. Glimepiriidi kasutamisel säilib füsioloogiline reaktsioon raskele füüsilisele koormusele (insuliini sekretsiooni vähenemine).

Suuri erinevusi ravimi toimes ei esinenud, vaatamata sellele, kas ravimit manustati 30 minutit enne sööki või vahetult enne sööki. Diabeetikutel on võimalik ühekordse annusega ööpäevas saavutada hea ainevahetuse kontroll, mis kestab rohkem kui 24 tundi.

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kombinatsioon metformiiniga

Ühes uuringus saavutati patsientidel, kellel ei saavutatud adekvaatset kontrolli ainult metformiini maksimaalse ööpäevase annusega, kombinatsioonis koos glimepiriidiga parem metaboolne kontroll.

Kombinatsioon insuliiniga

Andmed kombinatsioonravi kohta insuliiniga on piiratud. Patsientidel, kellel ei saavutata adekvaatset veresuhkru kontrolli glimepiriidi maksimaalse ööpäevase annusega, võib manustada kaasuvalt ka insuliini. Kahes uuringus saavutati kombinatsiooniga sama hea metaboolne kontroll kui insuliiniga üksi, kuid insuliini keskmine annus oli kombinatsioonravi korral väiksem.

Lapsed

Läbi viidi 24-nädalane aktiivne kontrollitud kliiniline uuring 285-I II tüüpi diabeediga lapsel (8...17-aastased). Uuringu käigus manustati glimepiriidi kuni 8 mg ööpäevas või metformiini kuni 2000 mg ööpäevas. Nii glimepiriid kui ka metformiin näitasid olulist vähenemist algtaseme HbA_{1c} sisalduses [glimepiriid -0,95 (SEM 0,41); metformiin -1,39 (SEM 0,40)]. Kuid glimepiriid ei saavutanud mittehalvemuse kriteeriumi võrreldes metformiiniga HbA_{1c} algtaseme keskmises muutuses. Erinevus ravimite vahel oli 0,44% metformiini kasuks. 95% usaldusvahemiku ülemine piir (1,05) erinevuste osas ei olnud üle 0,3% mittehalvemuse lubatud piirist. Glimepiriidravi järel ei täheldatud lastel uusi ohutusprobleeme võrreldes II tüüpi diabeediga täiskasvanutega. Lastele ei ole kättesaadavad pikaajalised efektiivsus- ja ohutusandmed.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Glimepiriidi biosaadavus pärast suukaudset manustamist on täielik. Söömisel ei ole 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 korduva annustamise puhul 4 mg ööpäevas) ning annuse ja seerumi maksimaalse kontsentratsiooni (C_{\max}) ja kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) vahel on lineaarne seos.

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Keskmine seerumi poolväärtusaeg (mis sõltub seerumi kontsentratsioonist mitme annuse manustamisel ööpäevas) on ligikaudu 5...8 tundi. Pärast suurte annuste manustamist on poolväärtusaeg veidi pikenenud.

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 olid nende metaboliitide lõplikud poolväärtusajad vastavalt 3...6 ja 5...6 tundi.

Eritumine

Pärast radioaktiivselt märgistatud glimepiriidi ühekordset manustamist oli 58% radioaktiivsest aineist täheldatav uriinis ja 35% roojas. Uriinis ei sedastatud metaboliseerumata glimepiriidi. Võrreldes ühekordse annuse manustamist kord ööpäevas korduvate manustamistega kord ööpäevas, näidati, et olulisi erinevusi farmakokineetikas ei esinenud ja individuaalsed erinevused olid väga väikesed. Olulist ravimi kuhjumist ei esinenud.

Patsientide eripopulatsioonid

Neerukahjustus

Madala kreatiiniini kliirensiga patsientidel esines kalduvus glimepiriidi kliirensi suurenemisele ja keskmiste seerumikontsentratsioonide langusele, mis tõenäoliselt tulenes väiksemast valgusiduvusest tingitud kiiremast eliminatsioonist. Kahe metaboliidi eliminatsioon neerude kaudu oli häiritud. Üldiselt puudus neil patsientidel lisarisk ravimi kumulatsiooniks.

Maksakahjustus

Farmakokineetika viiel mittediabeetikust patsiendil pärast sapijuha operatsiooni oli sarnane tervete inimeste farmakokineetikale.

Eakad

Farmakokineetika oli naiste ja meeste ning noorte ja eakate (üle 65-aastased) patsientide puhul sarnane.

Lapsed

Toitumisuuring, milles uuriti 1 mg glimepiriidi üksikannuse farmakokineetikat, ohutust ja talutavust 30-I II tüüpi diabeediga lapsel (neli 10...12-aastast last ja kaksikümmend kuus 12...17-aastast last), näitas, et keskmine AUC (0...viimane), AUC (0...viimane), C_{\max} ja poolestusaeg on sarnased täiskasvanutel täheldatuga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toimed mitte kliinilistes uuringutes (jälgiti ainult neid, mis ületasid piisavalt inimestel kasutatava maksimaalse toimekestuse) omasid kliinilises kasutuses vähe tähtsust, või olid põhjustatud ühendi

farmakodünaamilisest toimest (hüpoglükeemia). See tulemus põhineb farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse uuringutel. Reproduktsioonitoksilisuse uuringutel (hõlmasid embrüotoksilisust, teratogeensust ja arengutoksilisust) täheldatud kõrvaltoimed olid sekundaarselt põhjustatud ravimi hüpoglükeemilisest toimest tiinetele emasloomadele ja järglastele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Povidoon K30
Polüsorbaat 80
Talk
Magneesiumstearaat

Oltar 3 mg tabletid sisaldavad lisaks värvainena kollast raudoksiidi (E172).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/alumiinium blisterpakend.
Pakendi suurused:
10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 tabletti, 500 tabletti (haiglapakend).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

OLTAR 1 mg: 481805

OLTAR 2 mg: 481705

OLTAR 3 mg: 481905

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.08.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.06.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

märts 2018