

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Meglimid, 2 mg tabletid

Meglimid, 3 mg tabletid

Meglimid, 4 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Meglimid 2 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 2 mg glimepiriidi.

Meglimid 3 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 3 mg glimepiriidi.

Meglimid 4 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 4 mg glimepiriidi.

INN. *Glimepiridum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Meglimid 2 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 130,3 mg laktoosi.

Meglimid 3 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 130,1 mg laktoosi.

Meglimid 4 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 129,1 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett.

Meglimid 2 mg tabletid: rohelised, piklikud ja poolitusjoonega mõlemal küljel. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Meglimid 3 mg tabletid: helekollased, piklikud ja poolitusjoonega mõlemal küljel. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

Meglimid 4 mg tabletid: helesinised, piklikud ja poolitusjoonega mõlemal küljel. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

### 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 füüsiline koormus ja korrapärane vere ja uriini glükoosisisalduse kontroll. Insuliin ja suukaudsed diabeediravimid ei korva patsiendile määratud dieedi rikkumist.

### Annustamine

Annus määratakse vastavalt vere ja uriini glükoosisisaldusele.

Algannus on 1 mg glimepiriidi (pool tabletti Meglimid 2 mg) ööpäevas. Kui sellest annusest piisab ravitoime saavutamiseks, tuleb sama annust kasutada säilitusraviks.

Erinevate annustamisskeemide tarvis on saadaval sobiva tugevusega tabletid.

Kui ravitoime on ebapiisav, tuleb annust vähehaaval suurendada vastavalt glükoosipeeglile. Annust võib astmeliselt suurendada 2, 3 või 4 mg glimepiriidini ööpäevas, kusjuures annust võib suurendada 1...2 nädalaste intervallidega.

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 veresuhkru kontrolli, võib alustada kombinatsioonravi glimepiriidiga. Patsiendi metformiinravi jätkub sama annusega, lisatakse väikeses annuses glimepiriidi. Glimepiriidi annust suurendatakse vastavalt soovitava metaboolse kontrolli taseme saavutamiseni kuni maksimaalse ööpäevase annuseni. Kombinatsioonravi tuleb alustada meditsiinilise järelevalve all.

Patsientidel, kellel ei saavutata Meglimid'i maksimaalse ööpäevase annusega adekvaatset vere glükoosisisalduse kontrolli, võib vajadusel alustada samaaegselt insuliinraviga. Glimepiriidi annust säilitades alustatakse väikeste insuliini annustega, tõstes neid seni kuni saavutatakse vajalik metaboolne kontroll. Kombinatsioonravi tuleb alustada meditsiinilise järelevalve all.

Tavaliselt piisab ööpäevas glimepiriidi ühekordsest annusest. Soovitatav on ravim manustada kas vahetult enne või koos piisava koguse hommikusöögiga. Juhul kui hommikul ei sööda, tuleb ravim manustada enne esimest toidukorda või selle ajal. Kui unustatakse ravimit võtta, ei tohi selle arvelt järgmist annust suurendada.

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

Kuna ravi jooksul tõuseb organismi insuliintundlikkus ja sellega seonduvalt paraneb diabeetiline kontroll, võib glimepiriidi 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 näitaja, mis suurendab ohtu hüpo- või hüperglükeemiale.

### *Üleminek teistelt suu kaudu manustatavate diabeediravimitelt Meglimid'ile*

Üleminek teistelt suu kaudu manustatavate antidiabeetilistelt ravimitelt Meglimid'ile on tavaliselt võimalik. Meglimid'ile üleminekul peab arvesse võtma eelmise ravimi toime tugevust ja poolväärtusaega. Mõnel juhul, eriti pika poolväärtusajaga antidiabeetiliste ravimite puhul (nt kloorpropamiid), on soovitatav mõnepäevane eliminatsiooniperiood, et vältida kuhjumisefektist tulenevat hüpoglükeemiliste reaktsioonide ohtu. Soovituslik algannus on 1 mg glimepiriidi ööpäevas.

Vastavalt ravitulemusele võib glimepiriidi annust järk-järgult suurendada nagu ülalpool kirjeldatud.

#### *Üleminek insuliinilt Meglimid'ile*

Erandjuhtudel, kui II tüüpi suhkurtõve patsientidele on ordineeritud insuliin, võib olla näidustatud üleminek Meglimid'ile. Ravimi vahetamine peab toimuma meditsiinilise järelevalve all.

#### 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 ei ole piisavad, seetõttu ei ole kasutamine soovitatav.

#### Manustamisviis

Tabletid või poolikud tabletid neelatakse alla tervelt koos vähese koguse veega.

### **4.3 Vastunäidustused**

Meglimid on vastunäidustatud patsientidel, kellel esinevad järgmised haigusseisundid:

- ülitundlikkus toimeaine, teiste sulfonüüluurea preparaatide või sulfoonamiidide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes,
- I tüüpi 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**

Meglimid'i tuleb manustada vahetult enne sööki või söögi ajal.

Kui süüakse ebaregulaarselt või jäetakse söögikorrad vahele, võib ravi Meglimid'iga põhjustada hüpoglükeemiat. Hüpoglükeemia võimalikud sümptomid on: peavalu; tugev nälgitunne; iiveldus; oksendamine; roidumus; unisus; rahutu uni; rahutus; agressiivsus; kontsentratsioonihäired, erksuse ja reaktsioonivõime langus; depressioon; segasus; kõne- ja nägemishäired; afaasia; treemor; parees; tajuhäired; pearinglus; abitus; enesekontrolli kaotus; deliirium; tserebraalsed krampid; somnolentsus ja teadvuse kaotus kuni koomani; pindmine hingamine; bradükardia.

Lisaks võivad ilmneda adrenergilise vasturegulatsiooni tunnused, nagu näiteks higistamine, jahe nahk, ärevus, tahhükardia, hüpertensioon, südamepekslemine, stenokardia ja kardiaalsed arütmiaid.

Raskekujulise hüpoglükeemilise ataki kliiniline pilt võib sarnaneda ajuinsuldile.

Enamikul juhtudel seisund taandub, kui koheselt süüa süsivesikuid (suhkrut). Tehis-magusained ei oma mingit toimet.

Teiste sulfonüüluurea preparaatide puhul on täheldatud, et hoolimata algselt mõjusatest vastuabinõudest võib hüpoglükeemia korduda.

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

Hüpoglükeemiat soodustavateks teguriteks on:

- patsiendi soovimatus või (eriti vanemate patsientide puhul) võimetus koostöök;
- alatoitumus, ebaregulaarsed söögiajad, vahelejäänud söögikorrad või nälgimisperiodid;
- kõrvalekaldumine dieedist;
- süsivesikute manustamine ja füüsiline koormus ei ole tasakaalus;
- alkoholi tarbimine, eriti koos söögikordade vahelejätamisega;
- neerufunktsioonihäire;
- raskekujuline maksafunktsioonihäire;
- Meglimid'i 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).

Meglimid-ravi nõuab regulaarset vere ja uriini glükoosisisalduse jälgimist. Lisaks sellele soovitatakse määrata ka glükosüleeritud hemoglobiini sisaldus.

Meglimid-ravi 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 raskekujulise maksafunktsiooni kahjustusega või dialüüsi saavatel patsientidel puuduvad. Raske neeru- või maksafunktsiooni häirega patsientidel on näidustatud üleminek insuliinravile.

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

Meglimid sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Meglimid'i 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) ensüümi poolt. Metabolism on mõjutatud samaaegselt CYP2C9 indutseerijate (nt rifampitsiin) või inhibiitorite (nt flukonasool) manustamisest.

Kirjanduse andmetel *in vivo* koostoimete uuringus on flukonasool, mis on üks tugevamaid CYP2C9 inhibiitoreid, suurendanud glimepiriidi AUC-d ligikaudu kaks korda.

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

Vere glükoosisisaldust langetav toime võimendub ja võib esineda hüpoglükeemia oht, kui kasutatakse mõnda järgmistest ravimitest, näiteks

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

Vere glükoosisisaldust langetav toime nõrgeneb ja võib esineda vere glükoosisisalduse suurenemise oht, kui kasutatakse mõnda järgmistest ravimitest, näiteks:

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

H<sub>2</sub>-retseptorite antagonistid, beeta-adrenoblokaatorid, klonidiin ja reserpiin võivad põhjustada kas hüpoglükeemilise toime tugevnemist või nõrgenemist.

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

Alkoholi tarvitamine võib glimepiriidi hüpoglükeemilist toimet ettearvamatult tugevdada või nõrgendada.

Glimepiriid võib kumariini derivaatide toimet kas tugevdada või nõrgendada.

Kolesevelaam seondub glimepiriidiga 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 risk*

Ebanormaalne vere glükoosisisaldus raseduse ajal põhjustab kaasasündinud väärarendeid ja perinataalse suremuse suurenenud riski. Seetõttu tuleb raseduse ajal vere glükoosisisaldust hoolikalt jälgida, et vältida teratogeensuse riski. Sellistes olukordades on vajalik kasutada insuliini. Rasestuda plaanivad patsiendid peavad sellest oma arsti informeerima.

##### *Glimepiriidiga seotud risk*

Glimepiriidi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, mis on tõenäoliselt seotud glimepiriidi farmakoloogilise toimega

(hüpoglükeemia) (vt lõik 5.3).

Seega ei tohi glimepiriidi kasutada kogu raseduse jooksul.

Kui glimepiriid-ravi ajal plaanib patsient rasestuda või kui patsiendil tuvastatakse rasedus, tuleb patsient niipea kui võimalik üle viia insuliinravile.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas glimepiriid eritub inimese rinnapiima. Glimepiriid eritub roti emapiima. Kuna teised sulfonüüluuread erituvad inimese rinnapiima ja seetõttu võib rinnaga toidetavatel imikutel tekkida hüpoglükeemiarisk, on glimepiriid-ravi ajal rinnaga toitmine keelatud.

#### Fertiilsus

Andmed fertiilsuse kohta puuduvad.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

Patsientide kontsentratsioonivõime ja reaktsioonikiirus võivad halveneda hüpoglükeemia või hüperglükeemia tagajärjel, näiteks võivad esineda nägemishäired. See võib suurendada riski 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 neile, kellel on vähenenud või puuduv teadlikkus hüpoglükeemia hoiatavatest sümptomitest või kellel esineb sageli hüpoglükeemia episoodide. Tuleb kaaluda, kas sellistes tingimustes võib juhtida autot või töötada masinatega.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Järgmised Meglimid'i ja teiste sulfonüüluureate kasutamisel kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed on allpool loetletud organsüsteemi klassi järgi ja esinemissageduse vähenemise järjekorras:

- Väga sage ( $\geq 1/10$ )
- Sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )
- Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )
- Harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )
- Väga harv ( $< 1/10\ 000$ )
- Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

#### Vere ja lümfisüsteemi häired

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

*Teadmata:* raskekujuline trombotsütopeenia trombotsüütide arvuga alla 10 000/mikroliitris ja trombotsütopeeniline purpur.

#### Immuunsüsteemi häired

*Väga harv:* leukotsütoklastiline vaskuliit, kerged ülitundlikkusreaktsioonid, mis võivad areneda tõsisteks reaktsioonideks nagu düspnoe, vererõhu langus ja mõnikord šokk.

*Teadmata:* võimalik on ristuva allergia esinemine sulfonüüluureate, sulfoonamiidide või teiste 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 vere glükoosisisaldust vähendavate ravimitega, sõltub nende reaktsioonide tekkimine individuaalsetest teguritest – näiteks toitumisharjumustest ja annusest

(rohkemat infot vt lõik 4.4).

#### Silma kahjustused

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

#### Seedetrakti häired

*Harv:* maitsetundlikkuse häired.

*Väga harv:* iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhupuhitus, ebamugavustunne kõhus ja kõhuvalu, mis on harva ravi katkestamise põhjuseks.

#### Maksa ja sapiteede häired

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

*Teadmata:* maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

*Harv:* alopeetsia.

*Teadmata:* naha ülitundlikkusreaktsioonid võivad avalduda kiheluse, nahalööbe, nõgestõve ja valgustundlikkusena.

#### Uuringud

*Harv:* kehakaalu tõus.

*Väga harv:* vere naatriumisalduse langus.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

#### Sümptomid

Pärast liiga suure annuse manustamist võib tekkida hüpoglükeemia kestusega 12-st kuni 72 tunnini. Pärast esialgset paranemist võib hüpoglükeemia uuesti avalduda. Sümptomid võivad ilmneda alles 24 tundi pärast ravimi sissevõtmist. Üldiselt on soovitatav järelvalve haiglas. Võivad esineda iiveldus, oksendamine ja valu ülakõhus. Hüpoglükeemiaga võivad kaasneda neuroloogilised sümptomid nagu rahutus, treemor, nägemishäired, koordinatsioonihäired, unetus, kooma ja krambid.

#### Ravi

Ravi seisneb ravimi imendumise vältimises oksendamise esilekutsumise ning seejärel vee või limonaadi joomises koos aktiveeritud söe (adsorbent) ja naatriumsulfaadiga (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%-list lahust, millele järgneb 10%-lise glükoosilahuse infusioon. Rangelte tuleb jälgida vere glükoosisisaldust. Edasine ravi on sümptomaatiline.

Hüpoglükeemia ravi korral pärast Meglimid'i juhuslikku 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, sulfonüüluurea derivaadid, ATC-kood: A10BB12.

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

Glimepiriid stimuleerib insuliini vabanemist pankrease beetarakkudest.

Nagu ka teiste sulfonüüluurea rühma ravimite puhul põhineb ravitoime 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 kaaliumkanali sulgemisega beetaraku membraanis. Kaaliumkanali sulgemine kutsub esile beetaraku depolarisatsiooni; selle tulemusena avanevad kaltsiumkanalid ja rakku tungib suuremas koguses kaltsiumi.

Selle tulemusena vabaneb eksotsütoosi käigus insuliin.

Glimepiriid seondub beetaraku membraanproteiiniga, mis on seotud ATP-tundliku kaaliumkanaliga. Glimepiriidi seandumiskoht erineb tavalisest sulfonüüluurea preparaatide seandumiskohast.

#### *Pankreaseväline toime*

Pankreasevälised toimed on näiteks perifeersete kudede 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 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-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 kasutamisel säilib füsioloogiline reaktsioon raskele füüsilisele koormusele (insuliini sekretsiooni vähenemine).

Suuri erinevusi ravimi toimes sõltuvalt sellest, kas ravimit manustati 30 minutit pärast sööki või vahetult enne sööki, ei esinenud. 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.

#### *Kombinatsioon metformiiniga*

Ühes uuringus saavutati glimepiriidi samaaegsel manustamisel parem metaboolne kontroll kui metformiini maksimaalse ööpäevase annusega eraldi.

#### *Kombinatsioon insuliiniga*

Andmed kombinatsioonravi kohta insuliiniga on piiratud. Patsientidel, kellel ei saavutata adekvaatset vere glükoosisisalduse kontrolli maksimaalse glimepiriidi ööpäevase annusega, võib manustada kaasvalt ka insuliini. Kahes uuringus saavutati kombinatsiooniga sama hea metaboolne kontroll kui



insuliiniga üksi, kuid insuliini annus oli kombinatsioonravi korral väiksem.

## Eriühmad

### *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 HbA1c märgatavalt võrreldes ravi algusega (glimepiriid - 0,95 (se 0,41); metformiin -1,39 (se 0,40)). Kuid, keskmine HbA1c 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. 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 nii  $C_{max}$  kui ka AUC (aja/kontsentratsioonikõvera alune pindala) vahel on lineaarne seos.

### Jaotumine

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

### Biotransformatsioon ja eritumine

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

Pärast radioaktiivselt märgistatud glimepiriidi ühekordset manustamist oli 58% radioaktiivsest ainest 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 olid nende metaboliitide lõplikud poolväärtusajad vastavalt 3...6 ja 5...6 tundi.

Võrreldes ühekordse annuse manustamist üks kord ööpäevas korduvate manustamistega üks kord ööpäevas, näidati, et olulisi erinevusi farmakokineetikas ei esinenud ja individuaalsed erinevused olid väga väikesed. Olulist ravimi kuhjumist ei esinenud.

## Eriühmad

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

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

## Lapsed

Farmakokineetikat, ohutust ja taluvust selgitav uuring 1 mg glimepiriidi üksikannusega 30 II tüüpi diabeediga pediaatrilisel patsiendil (4-l 10...12-aastasel lapsel ja 26-l 12...17-aastasel lapsel) näitas samasugust AUC(0-last), C<sub>max</sub> ja t<sub>1/2</sub> nagu varem täheldatud täiskasvanutel.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Prekliinilised toimed, mida uuriti kestvusega, mis ületasid piisavalt inimestel kasutatava maksimaalse toimekestvuse, kajastuvad ka vastavates kliinilistes andmetes, või olid põhjustatud ühendi farmakodünaamilisest toimest (hüperglükeemia). See tulemus põhineb tavapärastel farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse uuringutel. Hilisematel uuringutel (embrüotoksilisus, teratogeensus ja arengutoksilisus) olid kõrvaltoimed sekundaarsed, põhjustatud hüperglükeemilisest toimest emasloomadel ja järglastel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiained**

Laktoosmonohüdraat

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Povidoon K30

Magneesiumstearaat (E572)

Kollane raudoksiid (E172) - ainult 2 mg ja 3 mg tablettides

Indigokarmiin (E132) - ainult 2 mg ja 4 mg tablettides

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Blister (PVC/alumiinium): 10, 20, 30, 50, 60, 90 või 120 tabletti karbis. Igas blistris on 10 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6

8501 Novo mesto

Slovenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

2 mg tablett: 500805

3 mg tablett: 497305

4 mg tablett: 497405

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.11.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18.11.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

märts 2020