

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Oltar 1 mg tabletit
Oltar 2 mg tabletit
Oltar 3 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Oltar 1 mg tabletit
Jokainen tabletti sisältää 1 mg glimepiridiä

Oltar 2 mg tabletit
Jokainen tabletti sisältää 2 mg glimepiridiä

Oltar 3 mg tabletit
Jokainen tabletti sisältää 3 mg glimepiridiä

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Oltar 1 mg tabletit sisältävät 75,40 mg laktoosimonohydraattia/tabletti.
Oltar 2 mg tabletit sisältävät 150,80 mg laktoosimonohydraattia/tabletti.
Oltar 3 mg tabletit sisältävät 149,50 mg laktoosimonohydraattia/tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Oltar 1 mg tabletti:
Valkoinen, päällystämätön ja viistoreunainen pitkänomainen tabletti.

Oltar 2 mg tabletti:
Valkoinen, päällystämätön ja viistoreunainen pitkänomainen tabletti, jossa on jakouurre toisella puolella. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Oltar 3 mg tabletti:
Keltainen, päällystämätön ja viistoreunainen pitkänomainen tabletti, jossa on jakouurre toisella puolella.
Vaikka tabletissa on jakouurre, tablettia ei saa murtaa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Oltar on tarkoitettu tyypin 2 diabeteksen hoitoon, kun pelkkä ruokavalio, liikunta ja painon pudotus eivät yksinään riitä.

Oltar on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Onnistuneen diabeteksen hoidon perustana ovat oikea ruokavalio, säännöllinen liikunta, sekä säännöllinen veren ja virtsan seuranta. Ruokavalion pettämisestä johtuvia negatiivisia vaikutuksia ei voi kompensoida suun kautta otettavilla diabeteslääkkeillä tai insuliinilla.

Annostus perustuu veren ja virtsan sokeripitoisuuden määrytyksiin.

Aloitusannos on 1 mg glimepiridiä päivässä. Jos hyvä hoitotasapaino saavutetaan, tätä annosta pitää käyttää myös ylläpito-hoidossa.

Eri annostelukaavioita varten on saatavissa sopivia vahvuuksia.

Jos hoitotasapaino ei ole tyydyttävä, annosta tulee nostaa verensokeriarvojen perusteella asteittain n. 1–2 viikon välein 2, 3 tai 4 mg:aan päivässä.

Yli 4 mg vuorokausiannos antaa paremman tuloksen vain poikkeustapauksissa.

Suosittelun maksimiannos on 6 mg glimepiridiä vuorokaudessa.

Potilaille, jotka eivät suurimmalla päivittäisellä metformiiniannoksella ole saavuttaneet riittävän hyvää hoitotasapainoa, voidaan hoitoon lisätä glimepiridilääkitys. Glimepiridihoito aloitetaan matalalla annoksella metformiinin annoksen säilyessä ennallaan. Glimepiridiannosta nostetaan verensokeriarvojen perusteella, kunnes hyvä hoitotasapaino on saavutettu, aina maksimiannokseen asti. Yhdistelmähoito tulee aloittaa lääkärin valvonnassa.

Potilaille, joilla ei ole saatu riittävän hyvää hoitotasapainoa glimepiridin maksimiannoksella yksinään, voidaan hoitoon lisätä tarvittaessa insuliini. Insuliinihoito aloitetaan pienillä annoksilla. Annosta nostetaan tarvittaessa halutun metabolisen tasapainon saavuttamiseksi, glimepiridi-annoksen jatkuessa ennallaan. Yhdistelmähoito tulee aloittaa lääkärin tarkassa valvonnassa.

Tavallisesti glimepiridin annostelu kerran päivässä on riittävä. Tabletit tulee nauttia juuri ennen kunnollista aamiaista tai sen aikana. Jos aamiaista ei syödä, tabletit nautitaan juuri ennen päivän ensimmäistä ateriaa tai sen aikana. Seuraavaa lääkeannosta ei saa milloinkaan suurentaa unohtuneen lääkkeenoton vuoksi.

Jos potilas saa hypoglykeemisen reaktion yhdellä 1 mg:n tabletilla vuorokaudessa, tämä viittaa siihen, että pelkkä ruokavalio riittää tällaisen potilaan hoitotasapainon ylläpitämiseen.

Hoitotasapainon parantuessa glimepiridin tarve saattaa laskea johtuen lisääntyneestä insuliiniherkkyydestä. Hypoglykemian välttämiseksi ajoittainen annoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen voi olla tarpeen. Annoksen muuttamista tulee harkita, kun potilaan paino tai elämäntavat muuttuvat ja kun muut tekijät aiheuttavat kohonneen hypo- tai hyperglykemian riskin.

Siirtyminen muista oraalista diabeteslääkkeistä glimepiridiin

Siirtyminen muista oraalista diabeteslääkkeistä glimepiridiin on yleensä mahdollista. Aiemman diabeteslääkkeen vahvuus ja puoliintumisaika tulee ottaa huomioon vaihdettaessa glimepiridiin. Joissakin tapauksissa, erityisesti jos diabeteslääkkeen puoliintumisaika on pitkä (esim. klooripromamidi), on muutaman päivän tauko suositeltavaa, jotta välttyttäisiin hypoglykemian riskiä lisäävältä yhteisvaikutukselta. Suositeltu aloitusannos on 1 mg glimepiridiä päivässä.

Sokeritasapainon perusteella voidaan glimepiridiannosta nostaa asteittain, kuten on mainittu hoidon aloituksen kohdalla.

Siirtyminen insuliinista glimepiridiin

Poikkeustapauksissa tyyppin 2 diabeetikoilla, joita on hoidettu insuliinilla, siirtyminen glimepiridiin voi olla perusteltua. Tämä siirtyminen täytyy suorittaa lääkärin valvonnan alaisena.

Erityispopulasryhmät

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Ks. kohta 4.3.

Pediatriset potilaat

Oltar-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 8 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. 8–17-vuotiaiden lasten glimepiridimonoterapiasta on vähän tietoja (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Käytettävissä olevat tiedot tehosta ja turvallisuudesta pediatrisille potilaille ovat riittämättömät eikä valmisteen käyttöä tämän potilasryhmän hoitoon siksi suositella.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit on nieltävä kokonaisina nesteen kera.

4.3 Vasta-aiheet

Oltar on vasta-aiheista seuraavissa tiloissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille sulfonyyliureoille tai sulfonamideille
- insuliinista riippuva diabetes
- diabeettinen kooma
- ketoasidoosi
- vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta. Potilaat, joilla on vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta, tulee siirtää insuliinille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Oltar tulee ottaa juuri ennen ateriaa tai sen aikana.

Jos ateriat nautitaan epäsäännöllisesti tai varsinkin jos ne jäävät pois, glimepiridihoito saattaa johtaa hypoglykemiaan. Hypoglykemian mahdollisia oireita ovat esim.: päänsärky, voimakas näläntunne, pahoinvointi, oksentelu, väsymys, uneliaisuus, unihäiriöt, levottomuus, aggressiivisuus, alentunut keskittymiskyky, heikentynyt huomio- ja reaktiokyky, depressio, sekavuus, puhe- ja näköhäiriöt, afasia, vapina, halvausoireet, tuntohäiriöt, huimaus, avuttomuus, itsekontrollin puute, delirium, kouristukset, raukeus ja tajunnan lasku koomaan asti, pinnallinen hengitys ja bradykardia.

Lisäksi saattaa esiintyä oireita adrenergisestä vastavaikutusmekanismista johtuen, kuten hikoilu, kalpea iho, levottomuus, takykardia, hypertensio, sydämentykytys, angina pectoris ja sydämen rytmihäiriöt.

Vakavan hypoglykeemisen kohtauksen kliininen kuva voi muistuttaa halvauskohtausta.

Hypoglykemian oireet häviävät yleensä annettaessa välittömästi hiilihydraatteja (sokeria).

Keinotekoiset makeutusaineet eivät vaikuta.

Muista sulfonyyliureoista tiedetään, että huolimatta aluksi menestyksellisistä hoitotoimenpiteistä, hypoglykemia voi toistua.

Vakava tai pitkittynyt hypoglykemia, joka on vain ohimenevästi hallittavissa tavanomaisella määrällä sokeria, vaatii välitöntä lääkärin- ja joskus sairaalahoitoa.

Seuraavat tekijät voivat johtaa hypoglykemiaan:

- haluttomuus tai (vanhuksilla yleisimmin) kyvyttömyys yhteistyöhön
- aliravitsemus, epäsäännölliset ruoka-ajat tai väliin jätetyt ateriat, tai paastot
- epätasapaino liikunnan ja hiilihydraattien saannin välillä
- ruokavalion muutokset
- alkoholin käyttö; varsinkin, jos ateria on jäänyt väliin

- munuaisten vajaatoiminta
- vakava maksan vajaatoiminta
- glimepiridin yliannostus
- tietyt kompensoimattomat endokrinologiset häiriöt, jotka vaikuttavat hiilihydraattimetaboliaan tai hypoglykemian vastavaikutusmekanismiin (esim. tietyt kilpirauhasen tai aivolisäkkeen etulohkon toiminnan häiriöt ja lisämunuaisten kuoren vajaatoiminta)
- tiettyjen muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

Glimepiridihoito vaatii säännöllisiä veren ja virtsan sokeripitoisuuksien mittauksia. Lisäksi glykosyloituneen hemoglobiinin suhteellisen osuuden määrittäminen on suositeltavaa.

Veriarvojen säännöllinen seuranta (erityisesti leukosyytit ja trombosyytit) sekä maksan toiminnan tarkkailu on tarpeen glimepiridihoitoa aikana.

Stressitilanteissa (esim. onnettomuudet, kirurgia, kuumeiset infektiot, jne.) tilapäinen insuliinihoitoon siirtyminen saattaa olla tarpeen.

Glimepiridin käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai dialyysipotilailla. Näiden potilaiden siirtäminen insuliinihoitoon on aiheellista.

Hoito sulfonyyliureoilla voi johtaa hemolyyttiseen anemiaan potilailla, joilla on G6PD-puutos. Koska glimepiridi kuuluu sulfonyyliureoiden ryhmään, varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on G6PD-puutos ja vaihtoehtoa sulfonyyliurealle on harkittava.

Laktoosi

Tämä lääke sisältää laktoosimonohydraattia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Otettaessa glimepiridiä samanaikaisesti tiettyjen muiden lääkevalmisteiden kanssa, voi seurauksena olla sekä glimepiridin verensokeripitoisuutta alentavan vaikutuksen ei-toivottua voimistumista että heikkenemistä. Tästä syystä muita lääkevalmisteita tulee ottaa vain lääkärin valvonnassa (tai hänen määräyksestään).

Glimepiridi metaboloituu sytokromi P450 2C9 (CYP2C9) -entsyymin välityksellä. Samanaikainen CYP2C9-entsyymin indusoijan (esim. rifampisiini) tai inhibiittorin (esim. flukonatsoli) käyttö vaikuttaa glimepiridin metaboliaan.

Tulokset eräästä kirjallisuudessa raportoidusta *in vivo* interaktiotutkimuksesta osoittavat, että glimepiridin AUC-arvo kasvaa noin kaksinkertaiseksi flukonatsolin, joka on voimakkaimpia CYP2C9 inhibiittoreita, vaikutuksesta.

Glimepiridistä ja muista sulfonyyliureoista saatuun kokemukseen perustuen on mainittava seuraavat interaktiot.

Hypoglykeemiset reaktiot, jotka johtuvat voimistuneesta verensokeripitoisuutta laskevasta vaikutuksesta, ovat mahdollisia käytettäessä samanaikaisesti glimepiridiä ja seuraavia lääkevalmisteita:

- fenyylibutatsoni, atsapropratsoni ja oksifenbutatsoni
- insuliini ja muut oraaliset diabeteslääkkeet, kuten metformiini

- salisylaatit ja p-amino-salisyylihappo
- anaboliset steroidit ja miessukupuushormonit
- kloramfenikoli, tietyt pitkävaikutteiset sulfonamidit, tetrasykliinit, kinoloniantibiootit ja klaritromysiini
- kumariiniantikoagulantit
- fenfluramiini
- disopyramidi
- fibraatit
- ACE:n estäjät
- fluoksetiini, MAO:n estäjät
- allopurinoli, probenesidi, sulfipyratsoni
- sympatolyytit
- syklofosfamidit, trofosfamidit ja ifosfamidit
- mikonatsoli, flukonatsoli
- pentoksifylliini (suurina parenteraalisina annoksina)
- tritogualiini.

Glimepiridin verensokeripitoisuutta alentavan vaikutuksen väheneminen ja siitä johtuva verensokerin nousu saattaa ilmaantua annettaessa glimepiridiä samanaikaisesti seuraavia lääkeaineita sisältävien lääkevalmisteiden kanssa:

- estrogeenit ja gestageenit
- salureetit, tiatsididiureetit
- kilpirauhashormonit, glukokortikoidit
- fenotiatsiini-johdannaiset, klooripromatsiini
- adrenaliini ja sympatomimeetit
- nikotiinihappo (suuret annokset) ja nikotiinihappojohdannaiset
- laksatiivit (pitkäaikaiskäytössä)
- fenytoiini, diatsoksidi
- glukagoni, barbituraatit ja rifampisiini
- asetatsoliamidi.

H₂-salpaajat, beetasalpaajat, klonidiini ja reserpiini voivat johtaa joko verensokeripitoisuutta alentavan vaikutuksen lisääntymiseen tai heikkenemiseen.

Sympatolyyttisten lääkevalmisteiden vaikutuksen aikana, esim. beetasalpaajat, klonidiini, guanetidiini ja reserpiini, hypoglykemian adrenergisen säätelyn merkit voivat olla vähäisempiä tai puuttua kokonaan.

Alkoholin käyttö voi voimistaa tai heikentää glimepiridin hypoglykeemista vaikutusta odottamattomalla tavalla.

Glimepiridi saattaa joko voimistaa tai heikentää kumariinijohdosten vaikutuksia.

Kolesevelaami sitoutuu glimepiridiin ja vähentää glimepiridin imeytymistä ruoansulatuskanavasta. Yhteisvaikutusta ei todettu, kun glimepiridi otettiin vähintään 4 tuntia ennen kolesevelaamia. Siten glimepiridi on otettava vähintään 4 tuntia ennen kolesevelaamia.

4.6 HedeImällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Diabetekseen liittyvät riskit

Poikkeaviin veren glukoosipitoisuuksiin raskauden aikana liittyy synnyinäisten epämuodostumien ja perinataalisen kuolleisuuden suurentunut ilmaantuvuus. Sen vuoksi veren glukoosipitoisuuksia pitää valvoa tarkkaan raskauden aikana epämuodostumavaaran välttämiseksi. Insuliinin käyttö on tarpeellista tällaisissa olosuhteissa. Raskautta suunnittelevien potilaiden pitää kertoa tästä lääkärille.

Glimepiridiin liittyvät riskit

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja glimepiridin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta, joka todennäköisesti liittyi glimepiridin farmakologisiin vaikutuksiin (hypoglykemia) (ks. kohta 5.3).

Sen vuoksi glimepiridia ei pidä käyttää koko raskauden aikana.

Jos potilasta hoidetaan glimepiridilla ja hän suunnittelee raskautta tai jos raskaus todetaan, on siirryttävä insuliinihoitoon niin pian kuin mahdollista.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö glimepiridi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Glimepiridi erittyy rotan maitoon. Koska muut sulfonyyliureat erittyvät äidinmaitoon ja riski imetettävän lapsen hypoglykemiasta on olemassa, glimepiridihoidon aikana ei tule imettää.

Hedelmällisyys

Glimepiridin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole riittävästi tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

Potilaan kyky keskittyä ja reagoida saattaa olla huonontunut hypoglykemian tai hyperglykemian seurauksena tai esim. niistä johtuvan näön heikkenemisen seurauksena. Tämä voi aiheuttaa vaaraa tilanteissa, joissa näillä taidoilla on suuri merkitys (esim. autolla ajo tai koneiden käyttö).

Potilaita tulee neuvoa varautumaan hypoglykemian välttämiseen autoa ajaessaan. Tämä on erityisen tärkeää niille potilaille, joilla on toistuvia hypoglykemioita, tai joiden kyky tunnistaa hypoglykemian varoituseireita on huonontunut tai puuttuu. Näissä oloissa tulee harkita, onko suositeltavaa ajaa autolla tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset perustuvat glimepiridillä ja muilla sulfonyyliureoilla saatuihin kokemuksiin, ja luetellaan elinjärjestelmittäin ja ilmaantuvuuden mukaan alenevassa järjestyksessä (hyvin yleiset: $\geq 1/10$; yleiset: $\geq 1/100$ ja $< 1/10$; melko harvinaiset: $\geq 1/1\ 000$ ja $< 1/100$; harvinaiset: $\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1\ 000$; hyvin harvinaiset: $< 1/10\ 000$; tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

Harvinaiset: trombosytopenia, leukopenia, granulositytopenia, agranulosytoosi, erytropenia, hemolyyttinen anemia ja pansytopenia, jotka yleensä korjautuvat lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen.

Tuntematon: vaikea-asteinen trombosytopenia, jossa trombosyyttimäärä on alle $10\ 000/\mu\text{l}$, ja trombosytopeeninen purppura

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinaiset: leukosytoklastinen vaskuliitti, lievät yliherkkyysoireet, jotka voivat kehittyä vakaviksi reaktioiksi, joihin liittyy hengenahdistusta, verenpaineen laskua ja toisinaan sokki. Tuntematon: ristiallergia sulfonyyliureoille, sulfonamideille tai niiden sukuisille aineille on mahdollinen.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Harvinaiset: hypoglykemia

Nämä hypoglykeemiset reaktiot ilmaantuvat yleensä välittömästi, saattavat olla vaikea-asteisia eivätkä aina ole helposti korjattavissa. Tällaisten reaktioiden ilmaantuminen riippuu, kuten muidenkin verensokeripitoisuutta alentavien lääkkeiden käytön yhteydessä, yksilöllisistä tekijöistä, kuten ruokavaliosta ja annostuksesta (ks. lisätietoja kohdasta 4.4).

Silmät

Tuntematon: ohimeneviä näköhäiriöitä saattaa esiintyä etenkin hoidon alussa veren glukoosipitoisuuden muutosten seurauksena.

Ruoansulatuselimistö

Hyvin harvinaiset: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsan pingottuneisuus, epämukava tunne vatsassa ja vatsakipu, jotka johtavat harvoin hoidon lopettamiseen.

Harvinainen: makuhäiriö

Maksa ja sappi

Hyvin harvinainen: maksan toiminnan poikkeavuudet (esim. kolestaasi ja ikterus), hepatiitti ja maksan vajaatoiminta

Tuntematon: suurentunut maksaentsyymipitoisuus

Iho ja ihonalainen kudος

Tuntematon: ihon yliherkkyysoireet saattavat esiintyä kutinana, ihottumana, nokkosihottumana ja valoyliherkkyytenä.

Harvinainen: alopesia

Tutkimukset

Hyvin harvinaiset: pienentynyt veren natriumpitoisuus

Harvinainen: painonnousu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannoksen jälkeen saattaa esiintyä hypoglykemiaa, joka voi kestää 12 tunnista aina 72 tuntiin ja uusiutua toipumisen jälkeen. Oireita saattaa ilmaantua vasta 24 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Yleensä sairaalatarkkailu on tämän vuoksi suositeltavaa. Pahoinvointia, oksentelua ja ylävatsan kipua saattaa esiintyä. Hypoglykemiaan voi yleensä liittyä myös hermostollisia oireita kuten levottomuutta, vapinaa, näköhäiriöitä, koordinaatiohäiriöitä, uneliaisuutta, tajuttomuus ja kouristuksia. Akuutti yliannostus tai pitkäkestoinen hoito liian suurella glimepiridiannoksella saattaa johtaa vaikeaan henkeä uhkaavaan hypoglykemiaan.

Hoito

Kun Oltar-valmisteeseen yliannostus on havaittu, asiasta on viipymättä ilmoitettava lääkärille. Potilaan on otettava välittömästi sokeria, mieluiten glukoosin muodossa, paitsi silloin, kun potilaan hoito on jo siirtynyt lääkärin vastuulle. Huolellinen seuranta on välttämätöntä, kunnes lääkäri on varma, ettei potilas ole enää vaarassa. On muistettava, että hypoglykemia saattaa uusiutua alkuvaiheen paranemisen jälkeen.

Jos potilaalla ilmenee lievä hypoglykemia, hoito käsittää ensisijaisesti suun kautta annettavaa glukoosia. Vaikeat hypoglykemiareaktiot vaativat välitöntä hoitoa.

Oltar-valmisteen suuret yliannokset ja vaikeat reaktiot, joihin liittyy tajunnan menetyksen tai muiden vakavien neurologisten häiriöiden kaltaisia oireita, ovat lääketieteellisiä hätätilanteita ja vaativat välitöntä hoitoa. Potilas on aiheellista ottaa sairaalahoitoon teho-osastolle.

Mahahuuhdeltu on aiheellista 1 tunnin kuluessa valmisteen nielemisestä, jos Oltar-valmistetta on otettu suuria määriä, ja tämän jälkeen annetaan lääkehiiltä, natriumsulfaattia ja oktreotidia.

Glukoosin antaminen aloitetaan mahdollisimman pian, tarvittaessa annetaan aluksi 50 ml 50 % glukoosiliuosta suoneen nopeana injektiona, sen jälkeen 10 % glukoosiliuosta infuusiona seuraten tarkasti veren sokeripitoisuutta vähintään 24 tunnin ajan. Jos potilas on aikuinen, vaihtoehtoisesti voidaan harkita glukagonin antamista. Hoito jatkuu oireiden mukaisesti.

Vaikeissa ja pitkittyneissä tapauksissa hypoglykemia tai hypoglykemian uudelleen ilmenemisen vaara saattaa jatkua useita päiviä.

Pediatriset potilaat

Erityisesti hoidettaessa imeväisten ja pienten lasten vahingossa nauttimien Oltar-tablettien aiheuttamaa hypoglykemiaa, glukoosiannos tulee sovittaa huolellisesti pitäen mielessä vaarallisen hyperglykemian mahdollisuus. Verensokeria on seurattava tarkoin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Veren glukoosipitoisuutta pienentävät lääkkeet, lukuun ottamatta insuliineja: Sulfonyyliureat, ATC-koodi: A10BB12

Glimepiridi on suun kautta annettaessa aktiivinen verensokeria laskeva aine, joka kuuluu sulfonyyliureoiden ryhmään. Sitä voidaan käyttää tyypin 2 diabeteksen hoitoon.

Vaikutusmekanismi

Glimepiridi toimii pääasiassa stimuloimalla insuliinin vapautumista haiman beetasoluista. Kuten muillakin sulfonyyliureoilla, tämä vaikutus perustuu haiman beetasolujen parantuneeseen vasteeseen fysiologiselle glukoosiärsykkeelle. Lisäksi glimepiridillä vaikuttaa olevan selviä ekstrapankreaattisia vaikutuksia, joita oletetaan olevan muillakin sulfonyyliureoilla.

Insuliinin vapautuminen

Sulfonyyliureat säätelevät insuliinin eritystä sulkemalla beetasolujen solukalvon ATP-herkät kaliumkanavat. Kaliumkanavien sulkeminen indusoi depolarisaation beetasoluissa ja lisää kalsiumin virtausta soluun, koska kalsiumkanavat avautuvat.

Tämä johtaa insuliinin vapautumiseen solusta.

Glimepiridi sitoutuu suurella vaihtotaajuudella beetasolujen kalvoproteiiniin, joka liittyy ATP-herkkään kaliumkanavaan. Glimepiridi sitoutuu kuitenkin eri kohtaan kuin muut sulfonyyliureat yleensä.

Ekstrapankreaattinen aktiivisuus

Ekstrapankreaattisia vaikutuksia ovat esimerkiksi perifeeristen kudosten parantunut insuliinierkkyys ja maksan pienempi kyky ottaa insuliinia.

Glukoosin otto verestä perifeerisiin lihaksiin ja rasvakudokseen tapahtuu erityisten solukalvossa sijaitsevien kuljettajaproteiinien välityksellä. Glukoosin kuljetus näihin kudoksiin on nopeutta rajoittava vaihe glukoosin käytössä. Glimepiridi lisää hyvin nopeasti glukoosia aktiivisesti kuljettavien molekyylien määrää lihas- ja rasvasolujen solukalvossa, mikä stimuloi glukoosin ottoa.

Glimepiridi lisää glykosyylifosfatidyyli-inositolispesifisen fosfolipaasi C:n aktiivisuutta, joka saattaa korreloida lääkkeen indusoimaan lipogeneesiin ja glykogeneesiin eristetyissä rasva- ja lihassoluissa. Glimepiridi estää glukoosituotantoa maksassa lisäämällä fruktoosi-2,6-bisfosfaatin solun sisäistä pitoisuutta, mikä puolestaan estää glukoneogeneesiä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Terveillä vapaaehtoisilla pienin vaikuttava suun kautta otettava annos on noin 0,6 mg.

Glimepiridin vaikutus on annoksesta riippuvainen ja toistettavissa. Fysiologinen vaste akuutille fyysiselle rasitukselle eli insuliinin erityksen väheneminen, on yhä havaittavissa glimepiridihoidon aikana.

Tehossa ei havaittu merkittävää eroa, kun lääkevalmiste otettiin 30 minuuttia ennen tai juuri ennen ateriaa. Diabeetikoilla voidaan saavuttaa hyvä metabolinen tasapaino 24 tunniksi kerran vuorokaudessa otettavalla kerta-annoksella.

Vaikka glimepiridin hydroksimetaboliitti aiheutti pienen, mutta selvän laskun seerumin glukoosissa terveillä vapaaehtoisilla, se vastaa vain pientä osaa koko lääkevaikutuksesta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Yhdistelmähoito metformiinin kanssa

Yhdessä tutkimuksessa on osoitettu, että potilaat, joiden hoitotasapaino ei ollut riittävän hyvä suurimmalla päivittäisellä metformiiniannoksella, saavuttivat paremman metabolisen tasapainon samanaikaisella glimepiridilääkityksellä.

Yhdistelmähoito insuliinin kanssa

Kokemusta yhdistelmähoidosta insuliinin kanssa on vähän. Potilaille, joilla ei ole saatu riittävän hyvää hoitotasapainoa yksinään glimepiridin maksimiannoksella, voidaan aloittaa samanaikainen insuliinihoito. Kahdessa tutkimuksessa yhdistelmähoito paransi metabolista tasapainoa yhtä hyvin kuin insuliini yksinään; tarvittava insuliinin keskimääräinen annos oli yhdistelmähoidossa kuitenkin pienempi.

Pediatriset potilaat

Aktiivikontrolloitu 24 viikon pituinen kliininen tutkimus (glimepiridiä korkeintaan 8 mg/vrk tai metformiinia korkeintaan 2 000 mg/vrk) tehtiin 285 (iältään 8–17-vuotiaalla) lapsella, joilla oli tyypin 2 diabetes. Sekä glimepiridin että metformiinin todettiin pienentäneen HbA_{1c}-pitoisuutta lähtötilanteesta (glimepiridi -0,95 [keskivirhe 0,41]; metformiini -1,39 [keskivirhe 0,40]).

Glimepiridillä ei kuitenkaan saavutettu vähintään samanveroisuuden (non-inferiority) kriteerejä metformiinin suhteen HbA_{1c}-pitoisuuden keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta. Hoitojen välinen ero oli 0,44 % metformiinin eduksi. Eron 95 %:n luottamusvälin yläraja (1,05) ei ollut alle 0,3 %:n samanveroisuusmarginaalin. Lapsipotilailla ei todettu glimepiridihoidon jälkeen uusia turvallisuuteen liittyviä seikkoja verrattuna aikuisiin tyypin 2 diabetesta sairastaviin potilaisiin. Pediatrisista potilaista ei ole saatavilla tehoa ja turvallisuutta koskevia pitkäaikaistietoja.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Glimepiridin hyötyosuus suun kautta annettuna on täydellinen. Ruoalla ei ole merkittävää vaikutusta imeytymiseen, ainoastaan imeytymisnopeus hidastuu hieman. Maksimipitoisuudet seerumissa (C_{max}) saavutetaan noin 2,5 tunnin kuluttua valmisteen ottamisesta suun kautta (keskiarvo 0,3 mikrog/ml toistuvassa annostelussa 4 mg päivässä) ja sekä C_{max}:n että AUC:n (pitoisuus-aikakuvaajan alle jäävä pinta-ala) ja annoksen välillä on lineaarinen suhde.

Jakautuminen

Glimepiridillä on hyvin pieni jakautumistilavuus (noin 8,8 litraa), joka vastaa suunnilleen albumiinin jakautumistilavuutta, se sitoutuu voimakkaasti proteiineihin (>99 %) ja sen puhdistuma on matala (noin 48 ml/min).

Eläimillä glimepiridi erittyy rintamaitoon. Glimepiridi kulkeutuu istukkaan. Veri-aivoesteen läpäisykyky on pieni.

Biotransformaatio

Glimepiridin keskimääräinen vallitseva puoliintumisaika seerumissa, jolla on merkitystä seerumin pitoisuuksille toistuvassa annostelussa, on noin 5–8 tuntia. Suurilla annoksilla puoliintumisaika pitenee hieman.

Kaksi metaboliittia - luultavasti maksametabolian seurauksena (pääosin CYP2C9 välityksellä) - todettiin sekä virtsasta että ulosteesta: hydroksijohdos ja karboksijohdos. Glimepiridin suun kautta annon jälkeen näiden metaboliittien terminaaliset puoliintumisajat olivat 3–6 tuntia (hydroksijohdos) ja 5–6 tuntia (karboksijohdos).

Eliminaatio

Radioaktiivisella isotoopilla merkityn glimepiridin kerta-annoksen jälkeen 58 % radioaktiivisuudesta kertyi virtsaan ja 35 % ulosteeseen. Muuttumatonta lääkeainetta ei todettu virtsasta. Verrattaessa kerta-annosta ja toistuvaa antoa kerran vuorokaudessa, ei farmakokinetiikassa esiintynyt merkittäviä eroja ja yksilöiden väliset erot olivat hyvin pienet. Merkittävää kertymistä kudoksiin ei todettu.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma oli matala, glimepiridin puhdistumalla oli taipumus suurentua ja keskimääräisillä pitoisuuksilla seerumissa pienentyä. Tämä johtui mitä ilmeisimmin heikommasta sitoutumisesta proteiineihin ja siten nopeammasta eliminaatiosta. Kahden metaboliitin eliminaatio munuaisten kautta oli heikentynyt. Kaiken kaikkiaan lääkeaineen kudoksiin kertymisen riskin ei oleteta kasvavan tällaisilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokinetiikka viidellä ei-diabeetikolla sappiteileikkauksen jälkeen oli samanlaista kuin terveillä henkilöillä.

Iäkkäät

Farmakokinetiikka naisilla ja miehillä oli samanlaista samoin kuin nuorilla ja iäkkäillä (yli 65-vuotiailla).

Pediatriset potilaat

1 mg:n glimepiridikerta-annoksen ruokailun jälkeistä farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja siedettävyyttä tutkittiin 30 pediatrisella tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla (neljä lasta oli iältään 10–12-vuotiaita ja 26 lasta 12–17-vuotiaita), ja tutkimuksessa todettiin, että keskimääräinen $AUC_{(0-last)}$, C_{max} ja $t_{1/2}$ olivat samankaltaisia kuin aikuisilla oli aiemmin havaittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa vaikutuksia havaittiin vain altistuksilla, joiden katsottiin olevan riittävästi ihmisen suurinta altistusta suurempia, mikä osoitti niiden vähäisen merkityksen klinisen käytön kannalta, tai ne johtuivat aineen farmakodynaamisista vaikutuksista (hypoglykemia). Havaitut prekliiniset vaikutukset perustuvat tavanomaisiin farmakologisiin turvallisuustutkimuksiin (toksikologiset tutkimukset toistuvilla annoksilla, genotoksisuus-, karsinogeenisuus- ja lisääntymistoksikologiset tutkimukset). Viimeksi mainitun (joka kattaa sikiötoksisuuden, teratogeenisuuden ja kehitykseen liittyvän toksisuuden) osalta havaittujen haittavaikutusten katsottiin olevan seurausta aineen aiheuttamista hypoglykeemisistä vaikutuksista emoissa ja jälkeläisissä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

laktoosimonohydraatti
maissitärkkelys
natriumtarkkelysglykolaatti (tyyppi A)
povidoni K30
polysorbaatti 80
talkki
magnesiumstearaatti
[3 mg tabletit sisältävät lisäksi]
väriaineena keltaista rautaoksidia (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

PVC/PVDC/Al läpipainopakkaus.

Pakkaus koot:

10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 tablettia, 500 tablettia (sairaalapakkaus).

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg
Luxemburg

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Oltar 1 mg tabletti: 19023

Oltar 2 mg tabletti: 19024

Oltar 3 mg tabletti: 19025

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.12.2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.12.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.1.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Oltar 1 mg tablett

Oltar 2 mg tablett

Oltar 3 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Oltar 1 mg tablett

Varje tablett innehåller 1 mg glimepirid

Oltar 2 mg tablett

Varje tablett innehåller 2 mg glimepirid

Oltar 3 mg tablett

Varje tablett innehåller 3 mg glimepirid

Hjälpämnen med känd effekt:

Oltar 1 mg tablett innehåller 75,40 mg laktosmonohydrat/tablett.

Oltar 2 mg tablett innehåller 150,80 mg laktosmonohydrat/tablett.

Oltar 3 mg tablett innehåller 149,50 mg laktosmonohydrat/tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Oltar 1 mg tablett:

Vit, odragerad, facetterad oval tablett.

Oltar 2 mg tablett:

Vit, odragerad, facetterad oval tablett, med brytskåra på ena sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Oltar 3 mg tablett:

Gul, odragerad, facetterad oval tablett, med skåra på ena sidan.

Skåran är inte avsedd för delning av tabletten.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Oltar är indicerat för behandling av typ 2-diabetes, då enbart diet, fysisk träning och viktreduktion ej är tillräckligt.

Oltar är avsett för vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Förutsättningen för en framgångsrik behandling av diabetes är en korrekt diet, regelbunden fysisk aktivitet, jämte regelbundna blod- och urinkontroller. De negativa effekterna av dålig kosthållning kan inte kompenseras med perorala antidiabetika eller insulin.

Dosen baseras på resultaten från blod- och uringlukosbestämningar.

Initialdosen är 1 mg glimepirid per dag. Om god terapeutisk balans uppnås kan denna dosering även användas för underhållsterapi.

För olika dosregimer finns lämpliga styrkor tillgängliga.

Vid otillfredsställande terapeutisk balans ska doseringen, baserad på blodsockervärden, ökas stegvis med ett intervall av ca 1–2 veckor till 2, 3 eller 4 mg glimepirid per dag.

Doser på mer än 4 mg per dag ger endast i undantagsfall ett bättre resultat.

Rekommenderad maximal dos är 6 mg glimepirid per dag.

Hos patienter som inte erhåller tillräcklig terapeutisk balans med den maximala dagsdosen av metformin kan samtidig glimepiridbehandling insättas. Metformindosen bibehålls och glimepiridbehandlingen startas med en låg dos och titreras sedan upp tills god terapeutisk balans uppnås, dock högst till den maximala dagsdosen. Kombinationsbehandlingen ska inledas under noggrann medicinsk övervakning.

Samtidig terapi med insulin kan, om det är nödvändigt, insättas hos patienter som inte erhåller tillräcklig terapeutisk balans med enbart den maximala dagsdosen av glimepirid. Insulinbehandlingen startas med en låg dos. Dosen titreras vid behov upp tills önskad metabol kontroll uppnås, medan dosen av glimepirid bibehålls. Kombinationsbehandlingen ska inledas under noggrann medicinsk övervakning.

Normalt är en daglig enkeldos glimepirid tillräcklig. Tabletterna tas omedelbart före eller under en stadig frukost eller om sådan inte intas omedelbart före eller under dagens första måltid. Om en dos glöms bort, ska detta inte rättas till genom att ta en högre dos senare.

Om en patient får en hypoglykemisk reaktion av en tablett à 1 mg dagligen, tyder detta på att terapeutisk balans med enbart diet sannolikt kan åstadkommas hos denna patient.

Eftersom en förbättring av den terapeutiska balansen är förenad med högre insulinkänslighet kan behovet av glimepirid minska under behandlingen. För att undvika hypoglykemi måste därför tidvis en lämplig dosreduktion eller utsättning övervägas. Dosjustering bör även övervägas vid viktförändringar, ändrad livsstil samt om andra faktorer tillkommer som ökar risken för hypo- eller hyperglykemi.

Omställning från andra perorala antidiabetika till glimepirid

En omställning från andra perorala antidiabetika till glimepirid är i allmänhet möjlig. Vid omställning till glimepirid ska hänsyn tas till styrkan och halveringstiden för det föregående preparatet. I vissa fall, särskilt beträffande antidiabetika med lång halveringstid (t.ex. klorpropamid), rekommenderas utsättning under några dagar för att minimera risken för hypoglykemiska reaktioner på grund av additiv effekt. Rekommenderad initialdos är 1 mg glimepirid per dag.

Med utgångspunkt från sockerbalansen kan doseringen av glimepirid ökas stegvis, såsom nämns ovan gällande inledning av behandlingen.

Omställning från insulin till glimepirid

För typ 2-diabetiker, som tidigare behandlats med insulin, kan i undantagsfall en omställning till glimepirid vara indicerad. Denna omställning ska göras under noggrann medicinsk övervakning.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Se avsnitt 4.3.

Pediatrik population

Säkerheten och effekten av Oltar vid användning hos patienter yngre än 8 år har inte fastställts. För barn mellan 8 och 17 år finns en begränsad mängd data på glimepirid som monoterapi (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Tillgänglig säkerhets- och effektivitetsdata för pediatrik användning är otillräcklig och därmed är användning på denna patientgrupp inte rekommenderad.

Administreringssätt

För oral användning.

Tabletterna ska sväljas hela med vätska.

4.3 Kontraindikationer

Oltar är kontraindicerat hos patienter med följande tillstånd:

- överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot andra sulfonureider eller sulfonamider
- insulinberoende diabetes
- diabeteskoma
- ketoacidosis
- svårt nedsatt njur- eller leverfunktion. Vid svårt nedsatt njur- eller leverfunktion krävs ett byte till insulin.

4.4 Varningar och försiktighet

Oltar ska tas kort tid före eller under en måltid.

Om måltiderna intas med oregelbundna intervall, eller särskilt om de utelämnas, kan behandling med glimepirid leda till hypoglykemi. Möjliga symtom på hypoglykemi är t.ex.: huvudvärk, starka hungerkänslor, illamående, kräkning, trötthet, sömnlighet, sömnstörning, rastlöshet, aggressivitet, nedsatt koncentrationsförmåga, försämrad uppmärksamhet och reaktionsförmåga, depression, konfusion, tal- och synstörningar, afasi, tremor, pares, sensoriska störningar, yrsel, hjälplöshet, nedsatt självkontroll, delirium, konvulsioner, dåsigthet och medvetandeförlust inklusive koma, yttlig andning och bradykardi.

Dessutom kan tecken på adrenerg motregulation förekomma, såsom svettning, blek hud, rastlöshet, takykardi, hypertoni, palpitationer, angina pectoris och hjärtarytmier.

Den kliniska bilden av en allvarlig hypoglykemisk attack kan likna stroke. Symtomen på hypoglykemi försvinner nästan alltid vid intag av kolhydrater (socker). Artificiella sötningsmedel har ingen effekt vid hypoglykemi.

Det är känt från andra sulfonureider att hypoglykemi kan återkomma, trots initialt effektiva motåtgärder.

Vid allvarlig hypoglykemi eller en utdragen hypoglykemi, som endast temporärt kontrolleras med sedvanliga sockermängder, krävs omedelbar medicinsk behandling och ibland sjukhusvistelse.

Faktorer som gynnar uppkomst av hypoglykemi omfattar:

- ovilja eller (mer vanligt hos äldre patienter) oförmåga hos patienten att samarbeta
- undernäring, oregelbundna måltider eller missade måltider eller perioder av fasta
- obalans mellan fysisk aktivitet och kolhydratintag
- ändringar i dieten

- alkoholkonsumtion, speciellt i kombination med överhoppade måltider
- nedsatt njurfunktion
- svårt nedsatt leverfunktion
- överdos av glimepirid
- vissa icke kompenserade sjukdomar i det endokrina systemet, som påverkar kolhydratmetabolismen eller motregulationen mot hypoglykemi (såsom vissa rubbningar i tyreoidfunktionen och i hypofysens främre lob eller vid adrenokortikal insufficiens)
- samtidig användning av vissa andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Behandling med glimepirid kräver regelbundna mätningar av glukosnivåerna i blod och urin. Dessutom rekommenderas bestämning av andelen glykosylerat hemoglobin.

Regelbunden kontroll av leverfunktion och blodvärden (särskilt leukocyter och trombocyter) krävs under behandling med glimepirid.

I stressituationer (t.ex. olyckor, akuta operationer, infektioner med feber etc.) kan en temporär omställning till insulinbehandling vara indicerad.

Ingen erfarenhet föreligger beträffande användning av glimepirid hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion eller hos patienter som undergår dialys. Hos dessa patienter är omställning till insulinbehandling indicerad.

Behandling med sulfonureider på patienter med G6PD-brist kan leda till hemolytisk anemi. Glimepirid hör till gruppen sulfonureider, försiktighet ska därför iaktas vid behandling av patienter med G6PD-brist och ett alternativ till sulfonureid bör övervägas.

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vid samtidigt intag av glimepirid och vissa andra läkemedel kan både en oönskad ökning och minskning av den hypoglykemiska effekten av glimepirid inträffa. Av detta skäl ska andra läkemedel endast intas under läkarens övervakning (eller med läkarens förskrivning).

Glimepirid metaboliseras av cytokrom P450 2C9 (CYP 2C9). Det är känt att dess metabolism påverkas av samtidig administrering av inducerare av CYP 2C9 (t.ex. rifampicin) eller hämmare (t.ex. flukonazol).

Resultat från en *in vivo* interaktionsstudie (rapporterad i litteratur) visar att glimepirids AUC ökar cirka tvåfaldigt av flukonazol, en av de mest potenta CYP 2C9-hämmarna.

Grundat på erfarenheter med glimepirid och andra sulfonureider ska följande interaktioner nämnas.

Potentiering av den blodsockersänkande effekten och därmed i vissa fall förekomst av hypoglykemiska reaktioner kan inträffa när något av följande läkemedel administreras samtidigt med glimepirid, t.ex.:

- fenylbutazon, azapropazon och oxifenbutazon
- insulin och perorala antidiabetika, t.ex. metformin
- salicylater och p-aminosalicylsyra

- anabola steroider och manliga könshormoner
- kloramfenikol, vissa långverkande sulfonamider, tetracykliner, kinolonantibiotika och klaritromycin
- kumarinantikoagulantia
- fenfluramin
- disopyramid
- fibrater
- ACE-hämmare
- fluoxetin, MAO-hämmare
- allopurinol, probenecid, sulfipyrazon
- sympatolytika
- cyclofosfamid, trofosfamid och ifosfamid
- mikonazol, flukonazol
- pentoxifyllin (höga doser parenteralt)
- tritoqualin.

En minskning av den blodsockersänkande effekten och därmed en höjning av blodsockernivån kan inträffa när något av följande läkemedel administreras samtidigt med glimepirid:

- östrogener och gestagener
- saluretika, tiaziddiuretika
- tyreoidastimulerande läkemedel, glukokortikoider
- fentiazinderivat, klorpromazin
- adrenalin och sympatomimetika
- nikotinsyra (höga doser) och nikotinsyraderivat
- laxantia (användning under lång tid)
- fenytoin, diazoxid
- glukagon, barbiturater och rifampicin
- acetazolamid.

H₂-antagonister, betablockerare, klonidin och reserpin kan antingen leda till en potentiering eller en minskning av den blodsockersänkande effekten.

Under inverkan av sympatolytika såsom betablockerare, klonidin, guanetidin och reserpin, kan symtom på adrenerg motregulation av hypoglykemin reduceras eller utebli.

Intag av alkohol kan förstärka eller försvaga den hypoglykemiska effekten av glimepirid på ett oförutsägbart sätt.

Glimepirid kan antingen förstärka eller försvaga effekterna av kumarinderivat.

Kolesevelam binder till glimepirid och minskar absorptionen av glimepirid från mag-tarmkanalen. Ingen interaktion observerades när glimepirid administrerades minst fyra timmar före kolesevelam. Därför bör glimepirid tas minst 4 timmar före kolesevelam.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Risk relaterad till diabetessjukdomen

Onormala blodsockernivåer under graviditeten är associerade med en högre incidens av medfödda missbildningar och perinatal dödlighet. Sålunda måste blodsockernivåerna övervakas noga under graviditet för att undvika risk för fosterskador. I detta fall ska insulin ges. Patienter som planerar graviditet ska tala med sin läkare.

Risk relaterad till glimepirid

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med glimepirid saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vilka sannolikt var relaterade till de farmakologiska effekterna hos glimepirid (hypoglykemi) (se avsnitt 5.3).

Därför ska glimepirid inte användas under graviditet.

Om patienten planerar graviditet eller blir gravid under behandling med glimepirid, ska behandlingen bytas ut mot insulin så snart som möjligt.

Amning

Det är okänt om glimepirid/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Glimepirid utsöndras i mjölk hos råttor. Då andra sulfonureider utsöndras i bröstmjolk och det finns en risk för hypoglykemi hos barnet ska amning avbrytas under behandling med glimepirid.

Fertilitet

Det finns inte tillräckligt med information om effekten av glimepirid på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

Patientens koncentrations- och reaktionsförmåga kan försämrats till följd av hypoglykemi eller hyperglykemi eller exempelvis till följd av nedsatt synförmåga orsakad av dessa tillstånd. Detta kan innebära en risk i situationer där denna förmåga är särskilt viktig (t.ex. när man kör bil eller använder maskiner).

Patienterna ska rådats att vidta åtgärder för att undvika hypoglykemi under bilkörning. Detta är särskilt viktigt för patienter med återkommande episoder av hypoglykemi eller patienter som har försvagad förmåga att identifiera varningssignaler för hypoglykemi eller saknar denna förmåga. Under dessa omständigheter bör man överväga om det är lämpligt att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar baserade på erfarenhet från användning av glimepirid och andra sulfonureider, nämns nedan efter organklass samt i avtagande förekomst (mycket vanliga: $\geq 1/10$; vanliga: $\geq 1/100$, $< 1/10$; mindre vanliga: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; sällsynta: $\geq 1/10000$, $< 1/1000$; mycket sällsynta: $< 1/10000$; ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)).

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: trombocytopeni, leukopeni, granulocytopeni, agranulocytos, erytropeni, hemolytisk anemi och pancytopeni, vilka vanligen är reversibla då behandlingen avbryts.

Ingen känd frekvens: allvarlig trombocytopeni med antal blodplättar lägre än 10 000/ μ l och trombocytopen purpura

Immunsystemet

Mycket sällsynta: leukocytoklastisk vaskulit, milda överkänslighetsreaktioner som kan utvecklas till allvarliga sådana med dyspné, blodtrycksfall och ibland chock.

Ingen känd frekvens: korsallergi med sulfonureider, sulfonamider eller liknande substanser är möjlig.

Metabolism och nutrition

Sällsynta: hypoglykemi

Dessa hypoglykemiska effekter som oftast uppträder omedelbart kan vara allvarliga och inte alltid lätta att avhjälpa. Uppkomsten av sådana reaktioner påverkas, som vid all terapi med blodsockersänkande läkemedel, av individuella faktorer såsom kostvanor och dosering (se vidare under avsnitt 4.4).

Ögon

Ingen känd frekvens: övergående synstörningar kan uppträda, speciellt i början av behandlingen, p.g.a. förändringar i blodglukosnivåerna

Magtarmkanalen

Mycket sällsynta: illamående, kräkningar, diarré, bukutspändhet, bukbesvär och buksmärtor som sällan leder till att behandlingen avbryts.

Sällsynta: dysgeusi

Lever och gallvägar

Mycket sällsynta: Abnormal leverfunktion (t.ex. med kolestas och ikterus), hepatit och leversvikt
Ingen känd frekvens: förhöjda leverenzymvärden

Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens: överkänslighetsreaktioner i huden, såsom hudklåda, hudutslag, urtikaria och ljusöverkänslighet kan inträffa.

Sällsynta: alopeci

Undersökningar

Mycket sällsynta: Minskning av natrium i blodet

Sällsynta: viktökning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Efter intag av en för hög dos kan hypoglykemi inträffa. Denna kan kvarstå 12 till 72 timmar och kan efter initial förbättring återkomma. Det kan dröja upp till 24 timmar efter intaget innan symtomen uppträder. Därför rekommenderas i allmänhet observation på sjukhus. Illamående, kräkningar och smärta i epigastriet kan uppträda. Hypoglykemin kan vanligen också åtföljas av neurologiska symtom, såsom rastlöshet, tremor, synstörningar, koordinationsproblem, sömnlighet, medvetlöshet och konvulsioner. Akut överdosering samt långtidsbehandling med för hög dos av glimepirid kan leda till allvarlig livshotande hypoglykemi.

Behandling

Så snart en överdos av Oltar har konstaterats ska en läkare informeras utan dröjsmål. Patienten ska omedelbart inta socker, om möjligt, i form av glukos, om inte en läkare redan har tagit på sig ansvaret för att behandla överdoseringen. Noggrann övervakning är nödvändig tills läkaren är säker på att patienten är utom fara. Man måste komma ihåg att hypoglykemi kan återkomma efter den initiala återhämtningen.

Vid en lindrig episod av hypoglykemi består behandlingen först och främst av peroral glukos. Allvarliga hypoglykemiska reaktioner kräver omedelbar behandling.

Signifikanta överdoser av Oltar och allvarliga reaktioner med tecken som medvetlöshet eller andra allvarliga neurologiska störningar är medicinska nödsituationer och kräver omedelbar behandling. Inläggning på sjukhus på en intensivvårdsavdelning är indicerad.

Om stora mängder av Oltar har intagits är magpumpning indicerad inom 1 timme från intaget. Därefter ges aktivt kol, natriumsulfat och oktreatid.

Börja snarast möjligt med tillförsel av glukos, om så erfordras först med 50 ml av en 50 %-ig lösning intravenöst som bolus, följt av en 10 %-ig lösning som infusion under noggrann kontroll av blodglukosvärdet under minst 24 timmar. Alternativt kan administrering av glukagon övervägas hos vuxna. Därefter ges ytterligare symtomatisk behandling.

I allvarliga fall med långvarigt förlopp kan hypoglykemi, eller risken att återfalla i hypoglykemi, kvarstå i flera dagar.

Pediatrisk population

Vid behandling av hypoglykemi, orsakad av ett oavsiktligt intag av Oltar och i synnerhet när det gäller spädbarn och små barn måste glukosdosen vara noggrant justerad med tanke på risken att utveckla allvarlig hyperglykemi. Blodglukosvärdet ska kontrolleras noggrant.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Blodglukossänkande läkemedel exkl insuliner: Sulfonureider, ATC-kod: A10BB12

Glimepirid är ett oralt aktivt blodssockersänkande läkemedel som tillhör gruppen sulfonureider. Det kan användas för behandling av typ 2-diabetes.

Verkningsmekanism

Glimepirid verkar huvudsakligen genom att stimulera insulinfrisättningen från bukspottkörtelns betaceller. I likhet med andra sulfonureider är effekten baserad på ett förbättrat svar på fysiologisk glukosstimulering i bukspottkörtelns betaceller. Såsom antagits för övriga sulfonureider tycks glimepirid även ha uttalade extrapankreatiska effekter.

Insulinfrisättning

Sulfonureider reglerar insulinfrisättningen genom att stänga den ATP-känsliga kaliumkanalen i betacellens membran. Stängningen av kaliumkanalen inducerar en depolarisering av betacellen, vilket i sin tur leder till att kalciumkanalerna öppnas och flödet av kalcium in i cellen ökar.

Detta leder till insulinfrisättning genom exocytos.

Glimepirid binds med hög utbyteshastighet till ett protein i betacellens membran, som står i förbindelse med den ATP-känsliga kaliumkanalen. Bindningsstället skiljer sig från övriga sulfonureider.

Extrapankreatisk aktivitet

Extrapankreatiska effekter är t.ex. en förbättring av de perifera vävnadernas känslighet för insulin och en minskning av leverns insulinupptag.

Glukosupptaget från blodet till perifera muskler och fettvävnader sker via speciella transportproteiner, som är lokaliserade i cellernas membran. Transporten av glukos i dessa vävnader är det hastighetsbegränsande steget för utnyttjandet av glukos. Glimepirid ökar mycket snabbt antalet aktiva glukostransportmolekyler i muskel- och fettcellernas membran, vilket leder till stimulering av glukosupptaget.

Glimepirid ökar aktiviteten av glykosyl-fosfatidylinositol-specifikt fosfolipas C, vilket kan vara korrelerat till den substansinducerade lipogenesen och glykogenesen i isolerade muskel- och fettceller. Glimepirid inhiberar hepatisk glukosproduktion genom att öka den intracellulära koncentrationen av fruktos-2,6-bifosfat, vilket i sin tur hämmar glukoneogenesen.

Farmakodynamisk effekt

Hos friska frivilliga personer är den minsta effektiva orala dosen ca 0,6 mg. Effekten av glimepirid är dosberoende och reproducerbar. Det fysiologiska svaret på akut fysisk aktivitet, dvs. reducerad insulinsekretion, kvarstår under tillförsel av glimepirid.

Det förelåg ingen signifikant skillnad i effekt oavsett om läkemedlet gavs 30 minuter före eller omedelbart före en måltid. Hos diabetiker kan en god metabolisk kontroll uppnås över 24 timmar med en daglig enkeldos.

Fastän glimepirids hydroxymetabolit förorsakade en liten men signifikant minskning av serumglukos hos friska frivilliga personer, svarar denna endast för en mindre del av den totala läkemedelseffekten.

Klinisk effekt och säkerhet

Kombinationsbehandling med metformin

Förbättrad metabol kontroll vid samtidig behandling med glimepirid jämfört med enbart metforminbehandling har visats i en studie med patienter som inte erhållit fullgod kontroll med maximal dos av metformin.

Kombinationsbehandling med insulin

Erfarenheten från kombinationsterapi med insulin är begränsad. Hos patienter som inte kontrolleras tillräckligt väl med den maximala doseringen av glimepirid kan samtidig behandling med insulin påbörjas. I två studier uppnådde kombinationsbehandling samma förbättring av den metaboliska kontrollen som vid behandling med enbart insulin, dock behövdes en lägre medeldos av insulin vid kombinationsbehandling.

Pediatrisk population

En 24 veckor lång aktivt kontrollerad klinisk studie (glimepirid upp till 8 mg dagligen eller metformin upp till 2 000 mg dagligen) genomfördes på 285 barn (8–17 år) med typ 2-diabetes. Både glimepirid och metformin uppvisade en signifikant minskning från baslinje i HbA_{1c} (glimepirid -0,95 [se 0,41]; metformin -1,39 [se 0,40]). Glimepirid uppnådde dock inte kriteriet med att visa minst likvärdig effekt (non-inferiority) med metformin i avseende på medelförändring från baslinje i HbA_{1c}. Skillnaden mellan behandlingarna var 0,44 %, med fördel för metformin. Det övre gränsvärdet (1,05) i det 95 %-iga konfidensintervallet för skillnaden underskred inte marginalen för likvärdighet (0,3 %). Efter glimepiridbehandlingen observerades inga nya säkerhetsproblem hos barn jämfört med vuxna patienter med typ 2-diabetes. Effekt- och säkerhetsdata saknas för långsiktig behandling av pediatrika patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Biotillgängligheten av glimepirid är efter peroral administrering fullständig. Födointag påverkar inte nämnvärt absorptionsgraden, endast absorptionshastigheten är obetydligt minskad. Maximal serumkoncentration (C_{max}) nås ca 2,5 timmar efter peroral tillförsel (medelvärde 0,3 mikrog/ml efter upprepad dosering av 4 mg dagligen) och det föreligger ett linjärt förhållande mellan dos och både C_{max} och AUC (ytan under tid/koncentrationskurvan).

Distribution

Glimepirid har en mycket liten distributionsvolym (ca 8,8 l), vilken i stort motsvarar albuminets distributionsvolym, hög proteinbindning (> 99 %) och ett lågt clearance (ca 48 ml/min). Hos djur utsöndras glimepirid i bröstmjölken. Glimepirid passerar över i placenta. Passagen av blodjärnbarriären är låg.

Metabolism

Den genomsnittliga halveringstiden i serum för glimepirid, relevant för serumkoncentrationen vid regelbunden dosering, är ca 5–8 timmar. Vid höga doser noterades en något längre halveringstid. Två metaboliter, sannolikt som följd av levermetabolism (främst via enzym CYP 2C9), identifierades i både urin och faeces: hydroxyderivatet och karboxyderivatet. Efter peroral administrering av glimepirid var de terminala halveringstiderna för dessa metaboliter 3–6 respektive 5–6 timmar.

Eliminering

Efter en engångsdos av radioaktivt märkt glimepirid, återfanns 58 % av radioaktiviteten i urinen och 35 % i faeces. Ingen oförändrad substans återfanns i urinen. Vid jämförelse mellan engångsdos och upprepad dosering en gång dagligen noterades inga signifikanta skillnader i de farmakokinetiska parametrarna och den intraindividuell variationen var mycket liten. Ingen signifikant ackumulering i vävnaderna förelåg.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lågt kreatininclearance finns tendens till ökat glimepiridclearance och minskad genomsnittlig serumkoncentration. Sannolikt är detta resultatet av en snabbare eliminering på grund av en lägre proteinbindning. Den renala elimineringen av de två metaboliterna var försämrade. Det anses inte föreligga någon risk för ackumulering i vävnaderna hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Efter gallgångskirurgi hos fem icke-diabetiker var farmakokinetiken lik den hos friska personer.

Äldre

Farmakokinetiken är likartad hos män och kvinnor, såväl hos unga som äldre (> 65 år) patienter.

Pediatrisk population

En studie i icke-fastande tillstånd i syfte att undersöka farmakokinetiken, säkerheten och tolererbarheten av en enkel dos glimepirid 1 mg hos 30 pediatriska patienter (4 barn i åldrarna 10–12 år och 26 barn i åldrarna 12–17 år) med typ 2-diabetes visade på liknande värden i medel $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} och $t_{1/2}$ som tidigare observerats hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

De prekliniska effekter som observerats inträffade vid så pass höga doser över de maximala humandosererna att någon relevans vid klinisk användning knappast finns, eller så berodde den på de farmakodynamiska effekterna (hypoglykemi) hos substansen. De observerade prekliniska effekterna baseras på sedvanlig säkerhetsfarmakologi (upprepad dostoicitet, genotoxicitet-, karcinogenicitet- och reproduktionstoxicitetstudier). I de senare (inkluderande embryotoxicitet, teratogenicitet och utvecklingstoxicitet) ansågs biverkningarna vara sekundära till den hypoglykemiska effekten från substansen hos honorna och avkommorna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

laktosmonohydrat
majsstärkelse
natriumstärkelseglykolat (typ A)
povidon K30
polysorbat 80
talk
magnesiumstearat
[3 mg tabletter innehåller också]
gul järnoxid (E172) som färgämne.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/Al blisterförpackning.

Förpackningsstorlekar:

10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 tabletter, 500 tabletter (sjukhusförpackning).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxembourg

Luxemburg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Oltar 1 mg tablett: 19023

Oltar 2 mg tablett: 19024

Oltar 3 mg tablett: 19025

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.12.2004

Datum för den senaste förnyelsen: 14.12.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.1.2024