

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amaryl 1 mg tabletti  
Amaryl 2 mg tabletti  
Amaryl 3 mg tabletti  
Amaryl 4 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

#### Amaryl 1 mg

Jokainen tabletti sisältää 1 mg glimepiridiä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: sisältää myös 69 mg laktoosia (monohydraattina) tablettia kohti.

#### Amaryl 2 mg

Jokainen tabletti sisältää 2 mg glimepiridiä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: sisältää myös 137,2 mg laktoosia (monohydraattina) tablettia kohti.

#### Amaryl 3 mg

Jokainen tabletti sisältää 3 mg glimepiridiä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: sisältää myös 137 mg laktoosia (monohydraattina) tablettia kohti.

#### Amaryl 4 mg

Jokainen tabletti sisältää 4 mg glimepiridiä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: sisältää myös 135,9 mg laktoosia (monohydraattina) tablettia kohti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

#### Amaryl 1 mg

Tabletit ovat vaaleanpunaisia, pitkänomaisia ja molemmin puolin jakourteellisia.

#### Amaryl 2 mg

Tabletit ovat vihreitä, pitkänomaisia ja molemmin puolin jakourteellisia.

#### Amaryl 3 mg

Tabletit ovat vaaleankeltaisia, pitkänomaisia ja molemmin puolin jakourteellisia.

#### Amaryl 4 mg

Tabletit ovat vaaleansinisiä, pitkänomaisia ja molemmin puolin jakourteellisia.

#### Amaryl 1 mg, Amaryl 2 mg, Amaryl 3 mg ja Amaryl 4 mg

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Amaryl on tarkoitettu tyypin 2 diabeteksen hoitoon, kun pelkkä ruokavalio, liikunta ja painonpudotus eivät yksinään tuota riittävää verensokeripitoisuuden laskua.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Suun kautta

Onnistuneen diabeteksen hoidon perustana ovat oikea ruokavalio, säännöllinen liikunta sekä säännöllinen veren ja virtsan seuranta. Ruokavalion pettämisestä johtuvia negatiivisia vaikutuksia ei voida kompensoida tableteilla tai insuliinilla.

#### Annostus

Annos perustuu veren ja virtsan sokeripitoisuuden määrityksiin.

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

Eri annoksiin on saatavilla sopivia tablettivahvuuksia.

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

Yli 4 mg:n 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 suurennetaan verensokeriarvojen perusteella, kunnes hyvä hoitotasapaino on saavutettu, aina maksimiannokseen asti. Yhdistelmähoito on aloitettava lääkärin valvonnassa.

Potilaille, joilla ei ole saatu riittävän hyvää hoitotasapainoa Amaryl-valmisteiden maksimiannoksella yksinään, voidaan hoitoon lisätä tarvittaessa insuliini. Insuliinihoito aloitetaan pienillä annoksilla. Annosta suurennetaan tarvittaessa halutun metabolisen tasapainon saavuttamiseksi, Amaryl-annoksen jatkuessa ennallaan. Yhdistelmähoito on aloitettava lääkärin tarkassa valvonnassa.

Tavallisesti glimepiridin otto kerran päivässä riittää. Tabletit otetaan juuri ennen kunnollista aamiaista tai sen aikana. Jos aamiaista ei syödä, tabletit otetaan juuri ennen päivän ensimmäistä ateriaa tai sen aikana.

Seuraavaa lääkeannosta ei saa milloinkaan suurentaa unohtuneen lääkkeenoton vuoksi.

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

Hoitotasapainon parantuessa glimepiridin tarve saattaa pienentyä lisääntyneen insuliiniherkkyyden takia. Hypoglykemian välttämiseksi ajoittainen annoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen voi olla tarpeen. Annoksen muuttamista on harkittava, kun potilaan paino tai elämäntavat muuttuvat ja kun muut tekijät aiheuttavat kohonneen hypo- tai hyperglykemian riskin.

#### *Siirtyminen muista oraalista diabeteslääkkeistä Amaryl-valmisteeseen*

Siirtyminen muista oraalista diabeteslääkkeistä Amaryl-valmisteeseen on yleensä mahdollista.

Aiemman lääkevalmisteiden vahvuus ja eliminaation puoliintumisaika on otettava huomioon vaihdettaessa Amaryl-valmisteeseen. Joissakin tapauksissa, erityisesti jos diabeteslääkkeen puoliintumisaika on pitkä (esim. klooripropamidi), on muutaman päivän tauko suositeltavaa, jotta

vältyttäisiin hypoglykemian riskiä lisäävältä yhteisvaikutukselta.

Suosittelun aloitusannos on 1 mg glimepiridiä päivässä. Sokeritasapainon perusteella voidaan glimepiridiannosta suurentaa asteittain, kuten on mainittu hoidon aloituksen kohdalla.

#### *Siirtyminen insuliinista Amaryl-valmisteeseen*

Poikkeustapauksissa, hoidettaessa tyypin 2 diabeetikkoja, joita on hoidettu insuliinilla, siirtyminen Amaryl-valmisteeseen voi olla perusteltua. Tämä siirtyminen on tehtävä lääkärin valvonnan alaisena.

#### *Erityispopulasryhmät*

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat  
Ks. kohta 4.3.

#### Pediatriset potilaat

Glimepiridin käytöstä alle 8-vuotiaille potilaille ei ole saatavana tietoa. Glimepiridin käytöstä monoterapiassa 8–17-vuotiaille lapsille on vähän tietoa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Turvallisuudesta ja tehosta lapsipotilaille ei ole saatavana riittävästi tietoa, joten käyttöä heille ei suositella.

#### Antotapa

Tabletit on nieltävä pureskelematta nesteen kanssa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Glimepiridi on vasta-aiheinen potilaille, joilla on

- yliherkkyys glimepiridille, muille sulfonyyliureoille tai sulfonamideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- tyypin 1 diabetes mellitus
- diabeettinen kooma
- ketoasidoosi
- vakava munuaisten tai maksan vajaatoiminta. Potilaat, joilla on vaikea maksan tai munuaisten toimintahäiriö, on siirrettävä insuliinihoitoon.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Amaryl otetaan juuri ennen ateriaa tai sen aikana.

Jos ateriat nautitaan epäsäännöllisesti tai varsinkin jos ne jäävät pois, Amaryl-hoito 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, heitehuimaus, avuttomuus, itsekontrollin puute, delirium, kouristukset, raukeus ja tajunnan lasku koomaan asti, pinnallinen hengitys ja bradykardia. Lisäksi saattaa ilmetä oireita adrenergisestä vastavaikutusmekanismista johtuen, kuten hikoilu, kalpea iho, levottomuus, takykardia, hypertensio, sydämentykytys, angina pectoris ja sydämen rytmihäiriöt.

Vakavan hypoglykemisen kohtauksen kliininen kuva voi muistuttaa aivohalvauskohtausta.

Hypoglykemian oireet häviävät yleensä annettaessa välittömästi hiilihydraatteja (sokeria). Keinotekoiset makeutusaineet eivät auta hypoglykemiassa.

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

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

Seuraavat tekijät voivat johtaa hypoglykemiaan:

- haluttomuus tai (iäkkäillä potilailla yleisemmin) kyvyttömyys yhteistyöhön
- aliravitsemus, epäsäännölliset ruoka-ajat tai väliin jätetyt ateriat tai paastot
- ruokavalion muutokset
- epätasapaino liikunnan ja hiilihydraattien saannin välillä
- alkoholin käyttö; varsinkin, jos ateria on jäänyt väliin
- munuaisten vajaatoiminta
- vakava maksan vajaatoiminta
- Amaryl-valmisteen yliannos
- tietyt kompensoimattomat endokrinologiset häiriöt, jotka vaikuttavat hiilihydraattimetaboliaan tai hypoglykemian vastavaikutusmekanismiin (esim. tietyt kilpirauhasen tai aivolisäkkeen etulohkon toiminnan häiriöt tai lisämunuaisten kuoren vajaatoiminta)
- tiettyjen muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

Amaryl-hoito 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 Amaryl-hoidon aikana.

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

Amaryl-valmisteen käytöstä ei ole saatu kokemusta potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, tai dialyysipotilaista. Näiden potilaiden siirtäminen insuliinihoitoon on aiheellista.

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

Amaryl sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi -imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Amaryl 1 mg, 2 mg, 3 mg ja 4 mg

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos 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 sen heikkenemistä. Tästä syystä muita lääkevalmisteita voidaan ottaa vain lääkärin valvonnassa (tai lääkärin määräyksestä).

Glimepiridi metaboloituu sytokromi P450 2C9 (CYP2C9)-entsyymin välityksellä. Samanaikainen CYP2C9-entsyymin indusoijan (esim. rifampisiini) tai estäjän (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 Amaryl-valmistetta ja seuraavia

lääkevalmisteita:

- fenyylibutatsoni, atsapropatsoni ja oksifenbutatsoni
- insuliini ja muut oraaliset diabeteslääkkeet, kuten metformiini
- salisylaatit ja p-amino-salisyylihappo
- anaboliset steroidit ja miessukuhormonit
- kloramfenikoli, tietyt pitkävaikutteiset sulfonamidit, tetrasykliinit, kinoloniantibiootit ja klaritromysiini
- kumariiniantikoagulantit
- fenfluramiini
- disopyramidi
- fibraatit
- ACE:n estäjät
- fluoksetiini, MAO:n estäjät
- allopurinoli, probenesidi, sulfinpyratsoni
- sympatolyytit
- syklofosfamidit, trofosfamidit ja ifosfamidit
- mikonatsoli, flukonatsoli
- pentoksifylliini (suuret parenteraaliset annokset)
- tritogualiini.

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

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

H<sub>2</sub>-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.

Sekä akuutti että krooninen 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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

##### *Diabetekseen liittyvä riski*

Epänormaalit veren glukoositasot raskauden aikana ovat yhteydessä suurentuneeseen synnynnäisten epämuodostumien ja perinataalikuolleisuuden esiintymiseen. Verensokeria on seurattava tarkasti

raskauden aikana teratogeenisen riskin välttämiseksi. Näissä olosuhteissa on käytettävä insuliinia. Potilaiden, jotka suunnittelevat raskautta, on keskusteltava asiasta lääkärin kanssa.

#### *Glimepiridiin liittyvä riski*

Glimepiridin käytöstä raskaana olevien naisten hoitoon ei ole riittävästi tietoa. Tutkimukset eläimillä ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta, joka todennäköisesti liittyy glimepiridin farmakologisiin vaikutuksiin (hypoglykemia) (ks. kohta 5.3).

Tästä syystä glimepiridiä ei pidä käyttää raskauden aikana.

Jos potilas suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi glimepiridihoidon aikana, hoito on vaihdettava insuliiniin niin pian kuin mahdollista.

#### Imetys

Eritymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Glimepiridi erittyy rotan maitoon. Koska muut sulfonyyliureat erittyvät äidinmaitoon ja riski imettävän lapsen hypoglykemiasta on olemassa, glimepiridihoidon aikana ei pidä imettää.

#### Hedelmällisyys

Vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavana tietoa.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn 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 on neuvottava 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 on harkittava, onko suositeltavaa ajaa autolla tai käyttää koneita.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavat kliinisistä tutkimuksista saadut haittavaikutukset perustuvat Amaryl-valmisteesta ja muista sulfonyyliureoista saatuihin kokemuksiin. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmittäin sekä esiintyvyyden mukaan alenevassa järjestyksessä (hyvin yleinen  $\geq 1/10$ ; yleinen  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; melko harvinainen  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ; harvinainen  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ; hyvin harvinainen  $< 1/10\ 000$ ; tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

#### Veri ja imukudos

Harvinaiset: trombosytopenia, leukopenia, granulositytopenia, agranulosytoosi, erytropenia, hemolyyttinen anemia ja pansytopenia, jotka yleensä korjaantuvat hoidon keskeyttämisen jälkeen. Tuntematon: vaikea trombosytopenia, jossa verihiutaleiden määrä on alle 10 000/mikrol, ja trombosytopeeninen purppura.

#### Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinaiset: leukosytoklastinen vaskuliitti, lievät yliherkkyysreaktiot, jotka voivat kehittyä vakaviksi reaktioiksi ja joihin liittyy hengenahdistusta, verenpaineen lasku ja joskus sokki. Tuntematon: ristiallergia sulfonyyliureoille, sulfonamideille tai sukulaisaineille on mahdollinen.

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Harvinaiset: hypoglykemia.

Nämä hypoglykeemiset reaktiot ilmenevät useimmiten heti, saattavat olla vakavia eivätkä aina ole helposti korjattavissa. Tällaisten reaktioiden ilmeneminen riippuu, kuten kaikessa diabeteksen lääkähoidossa, yksilöllisistä tekijöistä, kuten ruokailutottumuksista ja annoksesta (ks. myös kohta 4.4).

### Silmät

Tuntematon: varsinkin hoidon alussa voi ilmaantua ohimeneviä näköhäiriöitä, jotka johtuvat verensokeripitoisuuden muutoksista.

### Ruoansulatuselimistö

Hyvin harvinaiset: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsan turvotus, vatsavaivat sekä vatsakipu, jotka johtavat harvoin hoidon keskeyttämiseen.

Harvinaiset: makuhäiriö.

### Maksa ja sappi

Tuntematon: maksaentsyymien nousu.

Hyvin harvinaiset: poikkeava maksan toiminta (esim. kolestaasia ja keltaisuutta), hepatiitti ja maksan vajaatoiminta.

### Iho ja ihonalainen kudokset

Tuntematon: ihon yliherkkyysoireita, kuten kutinaa, ihottumaa, urtikariaa ja valoyliherkkyyttä, saattaa ilmetä.

Harvinaiset: alopesia.

### Tutkimukset

Hyvin harvinaiset: veren natriumpitoisuuden lasku.

Harvinaiset: painonnousu.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Yliannoksen jälkeen saattaa ilmaantua 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 ilmetä. 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 Amaryl-valmisteen 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.

Amaryl-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.

Mahahuhtelu on aiheellista 1 tunnin kuluessa valmisteen nielemisestä, jos Amaryl-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.

Erityisesti hoidettaessa lasten tai nuorten vahingossa ottamien Amaryl-tablettien aiheuttamaa hypoglykemiaa glukoosiannos on määritettävä 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 otettuna aktiivinen, verensokeria laskeva aine, joka kuuluu sulfonyyliureoiden ryhmään. Sitä voidaan käyttää tyypin 2 diabeteksen hoitoon.

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Insuliinin vapautuminen

Sulfonyyliureat säätelevät insuliinin eritystä sulkemalla ATP-herkän kaliumkanavan beetasolun seinämässä. Kaliumkanavan sulkeminen indusoi depolarisaation beetasoluissa ja johtaa – avaamalla kalsiumkanavat – lisääntyneeseen kalsiumin virtaukseen soluun.

Tämä johtaa insuliinin vapautumiseen eksosytoosilla.

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

#### Ekstrapankreaattinen aktiivisuus

Ekstrapankreaattisia vaikutuksia ovat esim. perifeeristen kudosten parantunut insuliinherkkyys ja maksan alentunut insuliinin käyttö.

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 seinämässä johtaen glukoosin oton stimulaatioon.

Glimepiridi lisää glukosyylifosfatidyyli-inositoli-spesifisen fosfolipaasi C:n aktiivisuutta, joka saattaa korreloida lääkkeen indusoimaan lipogeneesiin ja glukogeneesiin eristetyissä rasva- ja lihassoluissa. Glimepiridi estää maksan glukoosin tuottoa lisäämällä fruktoosi-2,6-bisfosfaatin solun sisäistä pitoisuutta, joka vuorostaan estää glukoneogeneesiä.

#### Yleistä

Terveille vapaaehtoisille pienin vaikuttava suun kautta otettava annos on noin 0,6 mg. Glimepiridin vaikutus on annoksesta riippuva ja toistettavissa. Fysiologinen vaste akuutille fyysiselle rasitukselle, insuliinin erityksen väheneminen, ilmenee myös glimepiridihoidon aikana.



Tehossa ei havaittu merkittävää eroa otettaessa lääkevalmiste 30 min. ennen tai juuri ennen ateriaa. Diabeetikoille voidaan saada hyvä metabolinen tasapaino 24 tunniksi kerta-annoksella.

Vaikka glimepiridin hydroksimetaboliitti aiheutti pienen, mutta selvän laskun seerumin glukoosissa terveille vapaaehtoisille, se vastaa vain pienestä osasta koko lääkevaikutuksessa.

#### Yhdistelmähoito metformiinin kanssa

Yhdessä tutkimuksessa on osoitettu, että potilaat, joiden hoitotasapaino ei ole riittävän hyvä suurimmalla päivittäisellä metformiiniannoksella, hyötyivät samanaikaisesta glimepiridilääkityksestä.

#### 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 tuotti yhtäläisen metabolisen tasapainon paranemisen kuin insuliini yksinään; vaadittu insuliinin keskimääräinen annos oli kuitenkin yhdistelmähoidossa pienempi.

#### Erityispopulasryhmät

##### *Pediatriset potilaat*

Kliininen tutkimus, jossa oli aktiivi kontrolli mukana (glimepiridi enintään 8 mg:n päivittäisannoksella tai metformiini enintään 2 000 mg:n päivittäisannoksella) ja joka kesti 24 viikkoa, tehtiin 285 lapselle (8–17-vuotiaita), joilla oli tyypin 2 diabetes.

Sekä glimepiridi että metformiini laskivat merkittävästi HbA<sub>1c</sub>:tä verrattuna lähtötason (glimepiridi -0,95 (SE 0,41); metformiini -1,39 (SE 0,40)). Glimepiridi ei kuitenkaan saavuttanut non-inferioriteettikriteeriä verrattuna metformiiniin, kun tarkasteltiin keskimääräistä muutosta lähtötason HbA<sub>1c</sub>:ssä. Ero hoitojen välillä oli 0,44 % metformiinin eduksi. 95 % luottamusvälin yläraja (1,05) erolle ei ollut alle 0,3 %:n non-inferioriteettirajan.

Glimepiridihoidon jälkeen mitään uusia haittavaikutuksia ei havaittu lapsilla verrattuna aikuisiin, joilla on tyypin 2 diabetes mellitus. Pitkäaikaista teho- tai turvallisuustietoa ei ole saatavissa lapsipotilaista.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Imeytyminen

Glimepiridin hyötyosuus suun kautta annettuna on täydellinen. Ruoalla ei ole merkittävää vaikutusta imeytymiseen, ainoastaan imeytymisnopeus hidastuu hieman. Maksimipitoisuudet seerumissa (C<sub>max</sub>) saavutetaan noin 2,5 tuntia annoksen nielemisestä (keskiarvo 0,3 µg/ml otettaessa 4 mg päivässä säännöllisesti) ja sekä C<sub>max</sub>:n että AUC:n (pitoisuus/aika-pinta-ala) ja annoksen välillä on lineaarinen suhde.

#### Jakautuminen

Glimepiridillä on hyvin pieni jakautumistilavuus (noin 8,8 l), joka vastaa suunnilleen albumiinin jakautumistilavuutta, runsas proteiineihin sitoutuminen (> 99 %) ja hidas puhdistuma (noin 48 ml/min).

Eläimissä glimepiridi erittyy äidinmaitoon. Glimepiridi läpäisee istukan. Veri-aivoesteen läpäisykyky on alhainen.

#### Biotransformaatio ja eliminaatio

Glimepiridin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika, jolla on merkitystä seerumin pitoisuuksille lääkettä säännöllisesti otettaessa, on noin 5–8 tuntia. Suuria annoksia käytettäessä puoliintumisaika pitenee hieman.

Radioaktiivisella isotoopilla merkityn glimepiridin kerta-annoksen oton jälkeen 58 % aktiivisuudesta kertyi virtsaan ja 35 % ulosteeseen. Muuttumatonta lääkeainetta ei todettu virtsasta. Kaksi metaboliittia – luultavasti maksametabolian seurauksena (pääosin CYP2C9:n välityksellä) – todettiin sekä virtsasta että ulosteesta: hydroksijohdos ja karboksijohdos. Glimepiridin oraalisen annon jälkeen näiden metaboliittien eliminaation puoliintumisaikat olivat vastaavasti 3–6 ja 5–6 tuntia.

Verrattaessa kerta-annosta ja toistuvaa antoa kerran päivässä farmakokinetiikassa ei ilmennyt merkittäviä eroja ja yksilöiden väliset erot olivat hyvin pienet. Merkittävää kertymistä kudoksiin ei todettu.

#### Erityispotilasryhmät

Farmakokinetiikka oli samanlaista miesten ja naisten elimistössä, samoin kuin nuorten ja iäkkäiden (yli 65 v.) potilaiden elimistössä. Potilaissa, joiden kreatiniinipuhdistuma oli alhainen, glimepiridin puhdistuma pyrki nopeutumaan ja keskimääräiset pitoisuudet seerumissa pyrkivät laskemaan, ilmeisimmin johtuen vähäisemmästä proteiineihin sitoutumisesta ja siten nopeammasta eliminaatiosta. Kahden metaboliitin renaalinen eliminaatio oli heikentynyt. Kaiken kaikkiaan kudoksiin kertymisriskin ei oleteta kasvaneen hoidettaessa tällaisia potilaita.

Farmakokinetiikka viidessä terveessä ei-diabeetikossa sappitieheikkauksen jälkeen oli samanlaista kuin terveissä vapaaehtoisissa.

#### *Pediatriset potilaat*

Ilman paastoa tehty tutkimus, joka selvitti 1 mg:n glimepiridi-yksittäisannoksen farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja siedettävyyttä 30 lapsipotilaalla (4 lasta iältään 10–12 v ja 26 lasta iältään 12–17 v), joilla oli tyypin 2 diabetes, osoitti keskimääräisen AUC<sub>(0-last)</sub>:n, C<sub>max</sub>:n ja t<sub>1/2</sub>:n samanlaisiksi kuin aiemmin on todettu aikuisista.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Havaituilla prekliinisillä vaikutuksilla, jotka tapahtuivat selvästi suuremmilla annoksilla kuin ihmisille on enimmillään käytetty, oli vähäistä kliinistä merkitystä, tai ne johtuivat aineen farmakodynaamisista vaikutuksista (hypoglykemia). Havaitut prekliiniset vaikutukset perustuvat tavanomaisiin farmakologisiin turvallisuustutkimuksiin (toksikologiset tutkimukset toistetussa annossa, genotoksisuus-, karsinogeenisuus- ja lisääntymistoksikologiset tutkimukset). Viimeksi mainitun (kattaen sikiötoksisuuden, teratogeenisuuden ja kehitykseen liittyvän toksisuuden) yhteydessä havaittujen haittavaikutusten katsottiin olevan aineen sekundäärisiä hypoglykeemisiä vaikutuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
magnesiumstearaatti  
mikrokiteinen selluloosa  
povidoni 25 000.

#### Amaryl 1 mg

punainen rautaoksidi (E172)

#### Amaryl 2 mg

keltainen rautaoksidi (E172), indigokarmiini alumiinilakka (E132)

#### Amaryl 3 mg

keltainen rautaoksidi (E172)

#### Amaryl 4 mg

indigokarmiini alumiinilakka (E132).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/alumiini-läpipainopakkaukset.

14, 15 (vain Amaryl 1 mg), 20, 28, 30, 50, 60, 90, 112, 120, 280 ja 300 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei ole välttämättä myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sanofi Oy  
Revontulenkkuja 1  
02100 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

1 mg: 12714

2 mg: 12715

3 mg: 12716

4 mg: 17571

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

### 1, 2 ja 3 mg tabletit

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.7.1997

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.2.2010

### 4 mg tabletit

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.4.2003

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.2.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.10.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amaryl 1 mg tablett  
Amaryl 2 mg tablett  
Amaryl 3 mg tablett  
Amaryl 4 mg tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### Amaryl 1 mg

En tablett innehåller 1 mg glimepirid.  
Hjälpämne med känd effekt: innehåller även 69 mg laktos (som monohydrat) per tablett.

#### Amaryl 2 mg

En tablett innehåller 2 mg glimepirid.  
Hjälpämne med känd effekt: innehåller även 137,2 mg laktos (som monohydrat) per tablett.

#### Amaryl 3 mg

En tablett innehåller 3 mg glimepirid.  
Hjälpämne med känd effekt: innehåller även 137 mg laktos (som monohydrat) per tablett.

#### Amaryl 4 mg

En tablett innehåller 4 mg glimepirid.  
Hjälpämne med känd effekt: innehåller även 135,9 mg laktos (som monohydrat) per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

#### Amaryl 1 mg

Tabletterna är rosa, avlånga och skårade på båda sidorna.

#### Amaryl 2 mg

Tabletterna är gröna, avlånga och skårade på båda sidorna.

#### Amaryl 3 mg

Tabletterna är ljusgula, avlånga och skårade på båda sidorna.

#### Amaryl 4 mg

Tabletterna är ljusblå, avlånga och skårade på båda sidorna.

#### Amaryl 1 mg, Amaryl 2 mg, Amaryl 3 mg och Amaryl 4 mg

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Amaryl är indicerat för behandling av typ 2-diabetes, då enbart diet, fysisk träning och viktreduktion

ej är tillräckligt.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

För peroral administrering.

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

### Dosering

Dosen baseras på resultaten från blod- och uringlukosbestämningar.

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

För olika dosregimer finns lämpliga styrkor tillgängliga.

Vid otillfredsställande kontroll 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 maximaldos är 6 mg glimepirid per dag.

Hos patienter som inte erhåller tillräcklig kontroll med den maximala dagsdosen av metformin kan samtidig glimepiridbehandling insättas. Metformindosen bibehålls och glimepiridbehandlingen startas med en låg dos och titreras sedan upp tills metabol kontroll 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 kontroll med enbart den maximala dagsdosen av Amaryl. Insulinbehandlingen startas med en låg dos. Dosen titreras vid behov upp tills önskad metabol kontroll uppnås, medan dosen av Amaryl bibehålls. Kombinationsbehandlingen ska inledas under noggrann medicinsk övervakning.

Normalt är en daglig enkeldos glimepirid tillräckligt. 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 dosen en Amaryl 1 mg tablett dagligen, tyder detta på att kontroll med enbart diet sannolikt kan åstadkommas hos denna patient.

Eftersom en förbättring av diabeteskontrollen 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 Amaryl*

En omställning från andra perorala antidiabetika till Amaryl kan i allmänhet göras. Vid omställning till Amaryl 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 Amaryl*

För typ 2-diabetiker, som tidigare kontrollerats med insulin, kan i undantagsfall en omställning till

Amaryl vara indicerad. Denna omställning ska göras under noggrann medicinsk övervakning.

#### *Särskilda patientgrupper*

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion:

Se avsnitt 4.3.

#### *Pediatrik population*

Data för användning av glimepirid hos patienter yngre än 8 år saknas. 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

Tabletterna ska sväljas tillsammans med lite vätska utan att tuggas.

### **4.3 Kontraindikationer**

Glimepirid är kontraindicerat hos patienter med följande tillstånd:

- överkänslighet mot glimepirid, andra sulfonureider eller sulfonamider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- diabetes mellitus typ 1
- diabeteskoma
- ketoacidosis
- svårt nedsatt njur- eller leverfunktion. Vid svårt nedsatt njur- eller leverfunktion krävs ett byte till insulin.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Amaryl ska tas kort tid före eller under en måltid.

Om måltiderna intas med oregelbundna intervall, eller särskilt om de utelämnas, kan behandling med Amaryl leda till hypoglykemi. Möjliga symtom på hypoglykemi är t.ex.: huvudvärk, starka hungerkänslor, illamående, kräkning, trötthet, sömnlighet, sömnstörning, rastlöshet, aggressivitet, försämrad koncentrationsförmåga, uppmärksamhet och reaktionsförmåga, depression, konfusion, tal- och synstörningar, afasi, tremor, pares, sinnesstörning, yrsel, hjälplöshet, nedsatt självkontroll, delirium, konvulsioner, dåsighet 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
- ändringar i dieten
- obalans mellan fysisk aktivitet och kolhydratintag
- alkoholkonsumtion, speciellt i kombination med överhoppade måltider
- nedsatt njurfunktion

- svårt nedsatt leverfunktion
- överdos av Amaryl
- vissa icke kompenserade sjukdomar i det endokrina systemet, som påverkar kolkhydratmetabolismen eller motregulationen mot hypoglykemi (såsom vissa rubbningar i tyreoidaefunktionen och i hypofysens främre lob eller vid adrenokortikal insufficiens)
- samtidig användning av vissa andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Behandling med Amaryl 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 Amaryl.

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 Amaryl 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.

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

Amaryl 1 mg, 2 mg, 3 mg och 4 mg

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, 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, 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, sulfapyrazon
- sympatikolytika
- 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:

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

H<sub>2</sub>-antagonister, betablockerare, klonidin och reserpin kan antingen leda till en potentiering eller en minskning av den blodsockersänkande effekten.

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

Både akut och kroniskt 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

Uppgift saknas om passage över i modersmjölk. Glimepirid passerar över i modersmjölk hos råttor. Då andra sulfonureidderivat passerar över i modersmjölk och det finns en risk för hypoglykemi hos barnet ska amning avbrytas under behandling med glimepirid.

### Fertilitet

Inga data om effekten på fertilitet finns tillgängliga.

## **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. 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 försvagade varningssignaler för hypoglykemi eller saknar dessa. Under dessa omständigheter bör man överväga om det är lämpligt att köra bil eller använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

Följande biverkningar från kliniska studier baserade på erfarenhet från användning av Amaryl 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/ $\mu$ 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 antidiabetika, 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

*Ingen känd frekvens:* förhöjda leverenzymvärden.

*Mycket sällsynta:* Abnormal leverfunktion (t.ex. med kolestas och ikterus), hepatit och leversvikt.

### Hud och subkutan vävnad

*Inga kända:* 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 via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://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, koma och konvulsioner. Akut överdosering samt långtidsbehandling med för hög dos av glimepirid kan leda till allvarlig livshotande hypoglykemi.

### Behandling

Så snart en överdos av Amaryl 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 Amaryl och allvarliga reaktioner med tecken som medvetslöshet eller andra allvarliga neurologiska störningar är medicinska nödsituationer och kräver omedelbar behandling. Inläggning på sjukhus på en intensivvårdsavdelning är indicerad.

Om stora mängder av Amaryl har intagits är magpumpning indicerad inom 1 timme från intaget. Därefter ges aktivt kol, natriumsulfat och oktreotid. 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 symptomatisk behandling.

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

Vid behandling av hypoglykemi, orsakad av ett oavsiktligt intag av Amaryl och i synnerhet när det gäller 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: A10B B12.

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

#### Verkningsmekanism

Glimepirid utövar sin effekt huvudsakligen genom att stimulera insulinfrisättningen från betacellerna i Langerhans cellöar. I likhet med andra sulfonureider är effekten baserad på ett förbättrat svar på fysiologisk glukosstimulering i beta-cellerna. Såsom antagits för övriga sulfonureider tycks glimepirid även ha uttalade extrapankreatiska effekter.

#### Insulinfrisättning

Sulfonureider reglerar insulinfrisättningen genom att stänga den ATP-känsliga kaliumkanalen i beta-cellens membran. Stängningen av kaliumkanalen inducerar en depolarisering av beta-cellen, 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 beta-cellens 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.

#### Allmänt

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, 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.

#### 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.

### Särskilda patientgrupper

#### *Pediatrik 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<sub>1c</sub> (glimepirid 0,95 (se 0,41); metformin -1,39 (se 0,40)). Glimepirid uppnådde dock inte kriteriet med att visa likvärdig effekt med metformin i avseende på medelförändring från baslinje i HbA<sub>1c</sub>. Skillnaden mellan behandlingarna var 0,44 %, med fördel för metformin. Det övre gränsvärdet (1,05) i det 95 %-iga konfidensintervallet för skillnaden underskred inte 0,3 % marginalen för likvärdighet.

Efter glimepiridbehandlingen observerades inga nya biverkningar 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 passerar glimepirid över i modersmjölk. Glimepirid passerar över i placenta. Passagen av blod-hjärnbarriären är låg.

### Metabolism och eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för elimination av glimepirid, relevant för serumkoncentrationen vid regelbunden dosering, är ca 5–8 timmar. Vid höga doser noterades en något längre halveringstid. Efter en engångsdos av radioaktivt märkt glimepirid, återfanns 58 % av radioaktiviteten i urinen och 35 % i faeces. Ingen oförändrad substans återfanns i urinen. 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.

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

Farmakokinetiken är likartad hos män och kvinnor, såväl som hos unga som äldre (> 65 år) patienter. 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. Efter gallgångskirurgi hos fem icke-diabetiker var farmakokinetiken lik den hos friska personer.

#### *Pediatrik population*

En studie i icke-fastande tillstånd i syfte att undersöka farmakokinetiken, säkerheten och tolererbarheten av en enkel dos glimepirid 1 mg hos 30 pediatrika 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  $AUC_{(0-last)}$ ,  $C_{max}$  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 den farmakologiska mekanismen (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.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat  
natriumstärkelseglykolat (typ A)  
magnesiumstearat  
mikrokristallin cellulosa  
povidon 25 000.

Amaryl 1 mg  
röd järnoxid (E172)

Amaryl 2 mg  
gul järnoxid (E172), indigokarmin aluminiumlack (E132)

Amaryl 3 mg  
gul järnoxid (E172)

Amaryl 4 mg  
indigokarmin aluminiumlack (E132)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/aluminiumblister.

14, 15 (endast Amaryl 1 mg), 20, 28, 30, 50, 60, 90, 112, 120, 280 och 300 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sanofi Oy  
Norrskensgränden 1  
02100 Esbo

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

1 mg: 12714

2 mg: 12715

3 mg: 12716

4 mg: 17571

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

### 1, 2 och 3 mg

Datum för det första godkännandet: 7.7.1997

Datum för den senaste förnyelsen: 20.2.2010

### 4 mg

Datum för det första godkännandet: 23.4.2003

Datum för den senaste förnyelsen: 20.2.2010

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

19.10.2022