

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Euglamin 3,5 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Euglamin tabletti sisältää 3,5 mg glibenklamidia.

Apuaineet: laktoosimonohydraatti 204,16 mg, täydellinen apuaineluettelo ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen, pyöreä, tabletti toispuolisella jakouralla (Snap-Tab), halkaisija 9 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Insuliinista riippumaton (II tyypin) diabetes, johon ei liity ketoositaipumusta, kun pelkkä ruokavalio, liikunta ja painon pudotus eivät ole parantaneet veren sokeritasapainoa riittävästi.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annoksen määrittäminen hoidon alussa

Lääkärin tulisi glibenklamidihoidon alussa annosta määritettäessä tarkistaa potilaan ruokavalio. Annos riippuu tiettyjen aineenvaihduntaa kuvaavien laboratoriotulosten tuloksista (verensokeri ja virtsan glukoosipitoisuus).

Hoito tulee aloittaa pienimmällä vaikuttavalla annoksella. Tämä on erityisen tärkeää hoidettaessa potilaita joilla on taipumusta hypoglykemiaan tai jotka painavat vähemmän kuin 50 kg.

Hoito tulisi aloittaa asteittain annoksella 1,75 – 3,5 mg (1/2 – 1 tablettia) vuorokaudessa, joka on pienin mahdollinen annos.

Jos vaste ei ole riittävä, annosta tulisi lisätä asteittain siten, että annoksen suurantamisten väli on muutamasta päivästä viikkoon. Glibenklamidin annosta suurennetaan kunnes terapeutinen vuorokausiannos saavutetaan, mutta korkeintaan 10,5 milligrammaan (3 tablettia) vuorokaudessa.

Siirtyminen muista oraalisisistä diabeteslääkkeistä Euglaminiin:

Varovaisuutta tulee noudattaa siirryttäessä muista oraalisisistä diabeteslääkkeistä Euglaminiin. Hoito tulee aloittaa annoksella 1,75 – 3,5 mg (1/2 – 1 tablettia) vuorokaudessa.

Annoksen sovittaminen

Hypoglykemiariskin vuoksi iäkkäille heikkokuntoisille tai aliravitulle potilaille ja potilaille joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta, tulisi käyttää pienempää aloitus- ja ylläpitoannosta. Annoksen muuttamista tulisi harkita myös jos potilaan painossa tai elämäntavoissa tapahtuu muutoksia.

Euglaminin yhdistäminen muihin diabeteslääkkeisiin:

Glitasonien (rosiglitatsoni, pioglitatsoni) lisääminen hoitoon voi olla tarpeen perustelluissa tapauksissa hoidettaessa metformiini-intoleranssista kärsiviä potilaita.

Glibenklamidia voidaan myös käyttää yhdessä sellaisten oraalisten diabeteslääkkeiden (guarkumi ja akarboosi) kanssa, jotka eivät vapauta insuliinia.

Yhdistelmähoitoa insuliinin kanssa voidaan yrittää potilaille, joille kehittyy toleranssi. Kehon oman insuliinierityksen puuttuessa tulisi käyttää insuliinimonoterapiaa.

Antotapa ja annostelun kesto

Tabletit otetaan kokonaisina tai puolitetuina aterian yhteydessä tai korkeintaan puoli tuntia ennen ateriaa nesteen kera.

Jos vuorokausiannos on yli 2 tablettia, annokset tulisi ottaa aamulla ja illalla, suhteessa 2:1. Tabletit tulisi aina ottaa samaan aikaan päivästä. Annostelussa tapahtuneita virheitä, esimerkiksi tablettien unohtamista, ei saa kompensoida ottamalla useampaa kuin kahta tabletteja.

Lääkityksen kesto riippuu sairauden kulusta.

Metabolisia toimintoja tulisi seurata suositusten mukaisin säännöllisin väliajoin. Erityisesti veren ja virtsan glukoosipitoisuuksia tulisi seurata säännöllisesti; lisäksi HbA1c- ja/tai fruktosamiinipitoisuuksien, sekä muiden laboratorioarvojen (esim. veren lipidipitoisuus) seuranta suositellaan.

4.3 Vasta-aiheet

Euglaminia ei tule käyttää seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys glibenklamidille tai jollekin Euglaminin apuaineelle
- yliherkkyys muille sulfonyyliureoille, sulfonamideille, sulfonamididiureeteille ja probenesidille, koska ristiallergiaa voi esiintyä
- diabeetikoilla, kun insuliinin käyttö on välttämätön seuraavissa tapauksissa: tyyppi I insuliiniriippuvainen diabetes mellitus, täydellinen toleranssin muodostuminen glibenklamidille tyyppi II diabetes mellituksessa, metabolinen asidoosi, diabeettinen prekooma tai kooma, haiman poisto
- vaikea maksan vajaatoiminta
- vaikea munuaisten vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

- Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on maksan, munuaisten, kilpirauhasen, aivolisäkkeen tai lisämunuaiskuoren vajaatoiminta.
- lääkällä potilailla on pitkittyneen hypoglykemian riski. Tässä ikäryhmässä annoksen sovittaminen vaatii erityistä huolellisuutta ja verensokeritasoa tulisi seurata tarkoin

hoidon alkuvaiheessa. Tarpeen vaatiessa tulisi käyttää vaikutukseltaan lyhytkestoisempaa sulfonyyliureaa.

- Potilailla, joilla on selvät serebraalisen skleroosin oireet ja huono hoitomyöntyvyys, on suurempi hypoglykemian riski.
- Pitkäaikainen paasto, riittämätön hiilihydraattien saanti, poikkeava fyysinen stressi, ripuli ja oksentelu ovat tilanteita, joihin liittyy korkea hypoglykemiariski (ks. myös kohta 4.8 Haittavaikutukset).
- Keskushermoston kautta vaikuttavien lääkkeiden ja beetasalpaajien käyttö, sekä autonominen neuropatia saattavat peittää hypoglykemiasta varoittavia oireita.
- Akuutti ja krooninen alkoholin käyttö saattaa lisätä tai vaimentaa glibenklamidin hypoglykeemistä vaikutusta arvaamattomalla tavalla.
- Krooninen laksatiivien väärinkäyttö voi heikentää metabolista tilaa.
- Verensokeritasot voivat nousta jos hoitoon ei sitouduta, jos glibenklamidilla ei vielä ole saavutettu riittävää hypoglykeemistä vaikutusta, sekä erityisesti stressitilanteissa. Seuraavia hyperglykemian oireita voi esiintyä: voimakas janontunne, suun kuivuminen, tiheä virtsaamistarve, kutina ja/tai kuiva iho, sienten aiheuttamat sairaudet ja iho-infektiot tai suorituskyvyn heikkeneminen.
- Poikkeuksellisissa stressitilanteissa (esim. vamman, leikkauksen tai kuumeisten tulehdusten seurauksena) metabolinen tila voi huonontua, mistä seuraa hyperglykemia, jolloin tilapäinen insuliinihoito voi olla tarpeen
- Potilasta tulee neuvoa ottamaan viipymättä yhteys hoitavaan lääkäriin jos glibenklamidihoidon aikana esiintyy muita sairauksia. Jos lääkäri vaihtuu (esim. sairaalahoitoon tai lomalla sattuneen onnettomuuden tai sairauden vuoksi), hoitavaa lääkärinä tulee informoida diabeteksestä.

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

Potilaiden joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö ei tule käyttää Euglaminia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa vähentää tai lisätä glibenklamidin vaikutusta. Muita lääkkeitä tulee käyttää ainoastaan hoitavan lääkärin luvalla.

Hypoglykeemisiä vaikutuksia, jotka viittaavat lääkevalmisteiden tehon lisääntymiseen, voi esiintyä jos glibenklamidia käytetään yhtä aikaa seuraavien lääkeaineiden kanssa:

- oraaliset diabeteslääkkeet ja insuliini
- ACE:n estäjät
- anaboliset steroidit ja miessukupuolihormonit
- antidepressantit (kuten fluoksetiini ja MAO:n estäjät)
- beetasalpaajat
- kinolonijohdannaiset
- kloramfenikoli
- klaritromysiini
- klofibraatti ja sen analogit
- kumariinijohdannaiset

- disopyramidi
- fenfluramiini
- mikonatsoli
- para-aminosalisylihappo
- parenteraalinen, suuriannoksinen pentoksifylliini
- perheksiliini
- pyratsolonijohdannaiset
- probenesidi
- salisylaattit
- sulfonamidit
- tetrasykliinit
- tritokvaliini
- syklofosfamidityypiset sytostaatit

Samanaikainen hoito beetasalpaajilla, klonidiinilla, guanetidiinillä tai reserpiinillä saattaa peittää hypoglykemiasta varoittavia oireita.

Hyperglykeemisiä vaikutuksia, jotka viittaavat lääkevalmisteen tehon heikkenemiseen, voi esiintyä jos glibenklamidia käytetään yhtä aikaa seuraavien lääkeaineiden kanssa:

- asetatsoliamidi
- beetasalpaajat
- barbituraatit
- kortikoidit
- diatsoksidi
- diureetit
- glukagoni
- isoniatsidi
- nikotinaatit
- fentiatsiinijohdannaiset
- fenytoliini
- rifampisiini
- kilpirauhashormoni
- naissukupuolihormonit (gestageenit, estrogeenit)
- sympatomimeetit

H₂-reseptorisalpaajat, klonidiini ja reserpiini voivat sekä vähentää että lisätä hypoglykemistä vaikutusta.

Yksittäisissä tapauksissa pentamidiini voi aiheuttaa vakavan hypo- tai hyperglykemian

Kumariinijohdannaisten vaikutus voi joko voimistua tai heikentyä.

Glibenklamidi voi nostaa samanaikaisesti käytettävän siklosporiinin pitoisuutta plasmassa estämällä sen metaboliaa, minkä vuoksi siklosporiinin pitoisuutta plasmassa tulee seurata lääkkeiden samanaikaisen käytön aikana.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus:

Euglamin-valmistetta ei tule käyttää raskauden aikana. Koska oraaliset diabeteslääkkeet eivät säätele verensokeritasoa yhtä luotettavasti kuin insuliini, ne ovat luonnostaan sopimattomia käytettäväksi diabeteksen hoitoon raskauden aikana. Raskauden aikana

diabetestä tulee hoitaa insuliinilla. Jos mahdollista, oraalisten diabeteslääkkeiden käyttö tulee lopettaa ja lääkitys tulee korvata insuliinilla ennen suunniteltua raskautta.

Imetys:

Koska glibenklamidin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa, Euglaminia ei tule käyttää imetyksen aikana. Imettävien potilaiden tulee käyttää insuliinia diabeteksen hoitoon tai lapsi tulee vieroittaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Hypoglykemia voi heikentää potilaan keskittymis- ja reaktiokykyä. Tämä saattaa aiheuttaa vaaraa tilanteissa joissa nämä kyvyt ovat erityisen tärkeitä (esim. ajettaessa autolla tai käytettäessä koneita). Potilasta tulisi neuvoa varotoimenpiteisiin, jotta vältetään hypoglykemialta autolla ajettaessa. Tämä on erityisen tärkeää, jos potilaalla on usein hypoglykemiajaksoja tai tietoisuuden tason alenemista hypoglykemiasta varoittavana oireena.

Epäsäännöllisen käytön yhteydessä tai hoidon alkuvaiheessa, ennen kuin optimaalinen hoitotasapaino on saavutettu, Euglaminin käyttö saattaa vaikuttaa kykyyn selviytyä liikenteessä tai käyttää tarkkuutta vaativia koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten arvioinnissa käytetään seuraavia määritelmiä:

Hyvin yleiset	useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä
Yleiset	harvemmallalla kuin yhdellä 10:stä, mutta useammalla kuin yhdellä potilaalla 100:sta
Melko harvinaiset	harvemmallalla kuin yhdellä 100:sta, mutta useammalla kuin yhdellä potilaalla 1000:sta
Harvinaiset	harvemmallalla kuin yhdellä 1000:sta, mutta useammalla kuin yhdellä potilaalla 10 000:sta
Hyvin harvinaiset	harvemmallalla kuin yhdellä potilaalla 10 000:stä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset: Hypoglykemia on glibenklamidihoidon yleisin haittavaikutus. Se saattaa pitkittyä glibenklamidin käytön yhteydessä ja johtaa vakavaan hypoglykemiaan, johon liittyy hengenvaarallinen kooma. Jos hypoglykemia alkaa hyvin asteittain tai jos kyseessä on autonominen neuropatia tai samanaikainen sympatolyttihoido (ks. kohta 4.5 tyypilliset hypoglykemiasta varoittavat oireet saattavat heiketä tai puuttua kokonaan.

Mahdolliset hypoglykemian syyt on lueteltu kohdassa 4.4.

Hypoglykemia määritellään tilaksi, jossa verensokeripitoisuus laskee alle tason 50 mg/dl. Seuraavat oireet voivat varoittaa potilasta tai hänen läheisiään voimakkaasta verensokeritason laskusta: yhtäkkinen hikoilu, sydämentykytys, vapina, nälkä, kiihtyneisyys, pistely suussa ja suun ympärillä, kalpeus, päänsärky, uneliaisuus, unihäiriöt, ahdistuneisuus, kömpelöt liikkeet, ohimenevät neurologisiin häiriöihin viittaavat oireet (mm. puhe- ja näköhäiriöt, halvaukseen viittaavat oireet tai tuntoaistin vajuus).

Hypoglykemia edetessä itsekontrolli voi kadota ja potilas voi menettää tajuntansa. Iho on yleensä nihkeä ja kylmä ja potilaalla on taipumusta kouristeluun.

Lievä hypoglykemia voi hävitä, jos diabeetikko ottaa sokeria tai sokeria sisältävää ruokaa tai juomaa. Diabeetikkojen tulisi siten aina pitää mukanaan 20 g glukoosia. Jos hypoglykemia ei häviä välittömästi, tulee viipymättä ottaa yhteys lääkäriin.

Muut aineenvaihdunnan ja ravitsemuksen häiriöt:

Yleiset: painon nousu

Silmät

Hyvin harvoin, erityisesti hoidon alussa, voi esiintyä ohimeneviä, verensokeritason muutoksesta johtuvia näköaistiin ja silmän mukautumiseen liittyviä häiriöitä.

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinaiset: pahoinvointi, ruoansulatusvaivat, kylläisyyden tunne, oksentelu, vatsakipu, ripuli, röyhtäily, metallin maku suussa

Nämä vaikutukset ovat usein ohimeneviä eivätkä yleensä vaadi lääkityksen keskeyttämistä

Maksa ja sappi

Hyvin harvoin on esiintynyt SGOT:n, SGPT:n ja alkaalisen fosfataasin pitoisuuksien nousua, lääkaineen aiheuttamaa hepatiittia, intrahepaattista kolestaasia, luultavasti maksakudoksen yliherkkyysoireista johtuen.

Nämä maksan toiminnan häiriöt voivat lääkkeen lopettamisen jälkeen korjautua, mutta voivat myös aiheuttaa hengenvaarallisen maksan vajaatoiminnan.

Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinaiset: kutina, nokkosihottuma, erythema nodosum, tuhkarokkoa muistuttava tai täpläinen ja näppyläinen ihottuma, korostunut valoherkkyys, purpura

Nämä vaivat ovat yleensä tilapäisiä yliherkkyysoireita, mutta hyvin harvinaisissa tapauksissa voi kehittyä hengenvaarallisia tiloja. Näissä tilanteissa voi esiintyä hengenahdistusta ja verenpaineen laskua, joihin voi liittyä hengenvaarallinen sokki.

Hyvin harvinaiset: yleistyneet yliherkkyysoireet mukaan lukien ihottuma, nivelkipu, kuume, proteinuria ja keltaisuus

Hyvin harvinaiset: hengenvaarallinen allerginen vaskuliitti

Ihoreaktioiden ilmaantuessa tulisi välittömästi ottaa yhteyttä lääkäriin.

Veri ja imukudos

Harvinaiset: trombosytopenia

Hyvin harvinaiset: leukosytopenia, erythrocytopenia, granulocytopenia, johon joskus liittyy agranulocytosis

Yksittäisissä tapauksissa: pansytopenia, hemolyyttinen anemia

Yllä kuvatut verisolujen määrän muutokset yleensä korjautuvat lääkkeen lopettamisen jälkeen, mutta voivat harvinaisissa tapauksissa olla myös hengenvaarallisia.

Muut haittavaikutukset

Hyvin harvinaiset: heikko diureettinen vaikutus, ohimenevä proteinuria, hyponatremia, antabusreaktio, ristiallergia sulfonamidien, sulfonamidijohdannaisien ja probenesidin kanssa on mahdollinen.

4.9 Yliannostus

Sekä akuutti huomattava glibenklamidin yliannostus että hieman tavallista suurempien annosten käyttö pitkän aikaa voi johtaa vakavaan pitkittyneeseen ja hengenvaaralliseen hypoglykemiaan.

Oireet:

Väärinkäyttötarkoituksessa otetun yliannoksen seurauksena voi kehittyä pitkittynyt hypoglykemia, jolla on onnistuneesta hoidon alusta huolimatta taipumus uusiutua. Potilaille, joille ilmenee tajunnan hämärtymistä, hypoglykeeminen sokki voi kehittyä nopeasti. Sokki ilmenee tajunnan menetyksenä, takykardiana, nihkeänä ihona, hypertermiana, motorisena levottomuutena, hyperrefleksiana ja halvauksena, johon liittyy positiivinen Babinskin heijaste.

Hoito:

Glibenklamidin yliannostustapauksissa tulee ottaa yhteys lääkäriin. Potilaan tulee ottaa sokeria (mieluiten glukoosina). Potilasta on tarkkailtava kunnes lääkäri on varma, ettei vaaraa enää ole. Hypoglykemia ja sen kliiniset oireet saattavat palata alkuvaiheen toipumisen jälkeen, joten sairaalahoito saattaa olla tarpeen. Yliannostukset, joihin liittyy tajunnanmenetyks tai muita neurologisia oireita, ovat hätätilanteita, jotka vaativat välitöntä sairaalahoitoa. Tajunnanmenetyksen yhteydessä tulee potilaalle antaa 40 - 80 ml 40 % glukoosiliuosta laskimoon ja sen jälkeen 10 % glukoosiliuosta infuusiona. Verensokeripitoisuutta on seurattava usein ja hyperglykemiaa pitää välttää. Verensokeria tulee tarkkailla ainakin 24 tuntia.

Vaihtoehtoisesti aikuisille voidaan antaa 1 mg glukagonia i.v. tai i.m. Elektrolyytti- sekä happo-emästasapainon seuranta on tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET TIEDOT

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sulfonyyliureat, ATC-koodi: A10BB01.

Glibenklamidin vaikutusmekanismi on kaksitahoinen ja riippuu hoitoajasta: Ensimmäisten hoitokuukausien aikana glibenklamidi ensisijaisesti alentaa veren glukoosipitoisuutta lisäämällä insuliinin vapautumista haiman Langerhansin saarekkeiden β -soluista. Glibenklamidi vähentää myös merkittävästi glukoosin muodostumista maksassa. Pitkäaikaishoidossa seerumin insuliinipitoisuus alenee kohti hoitoa edeltävää tasoa. Tästä huolimatta seerumin glukoositaso edelleen alenee, koska samanaikaisesti kudosten, erityisesti maksan, insuliiniherkkyys lisääntyy insuliinireseptoreiden kohonneen määrän ja kasvaneen affiniteetin seurauksena.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annettu glibenklamidi imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti. Seerumin huippupitoisuudet saavutetaan 1 - 3 tunnin kuluessa. Glibenklamidi sitoutuu seerumin albumiiniin 98 - 99 %:sti ja metaboloituu maksassa hydroksyloinnin kautta viideksi metaboliatuotteeksi; päämetaboliitit ovat 4-trans- ja 3-cis-hydroksiglibenklamidi, joilla kummallakin on n. 50 - 75 % glibenklamidin hypoglykeemisestä aktiivisuudesta. Glibenklamidi läpäisee istukkaesteen ja siirtyy äidinmaitoon. Glibenklamidin farmakokinetiikkaan vaikuttavat potilaan ikä sekä mahdollinen maksan tai munuaisten toiminnanhäiriö.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Glibenklamidin akuutti toksisuus on hyvin vähäinen (LD₅₀ hiirillä 20 000 mg/kg p.o.). Kroonisissa toksisuustutkimuksissa rotilla ja koirilla 18 kk aikana ei ole todettu toksisia vaikutuksia. Tähän mennessä suoritetuissa mutageenisuustutkimuksissa ei ole havaittu viitteitä mutageenisuudesta eikä suoritetuissa kroonista toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa myöskään ole havaittu viitteitä karsinogeenisuudesta.

Glibenklamidi läpäisee istukkaesteen ja siksi se voi aiheuttaa hypoglykemiaa vastasyntyneelle. Eläinkokeissa erittäin suurilla annoksilla todettujen teratogeenisten vaikutusten katsotaan johtuneen aiheutuneesta voimakkaasta hypoglykeemisestä vaikutuksesta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti, natriumtärkkelysglykolaatti, mikrokiteinen selluloosa, povidoni, sitruunahappomonohydraatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti ja polysorbaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnettuja yhteensopimattomuuksia

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

30 ja 100 tablettia PVC-alumiiniläpipainopakkauksessa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13213

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.1.1999

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.12.2011