

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Glimepirid Bluefish 1 mg, 2 mg, 3 mg och 4 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 1 mg, 2 mg, 3 mg eller 4 mg glimepirid.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat.

Varje Glimepirid Bluefish 1 mg tablett innehåller 78,37 mg laktosmonohydrat.

Varje Glimepirid Bluefish 2 mg tablett innehåller 156,60 mg laktosmonohydrat.

Varje Glimepirid Bluefish 3 mg tablett innehåller 155,70 mg laktosmonohydrat.

Varje Glimepirid Bluefish 4 mg tablett innehåller 154,75 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

1 mg tablett är rund och skårad på ena sidan.

2, 3 och 4 mg tabletterna är avlånga och skårade på ena sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan bara för att underlätta nedsväljning.

1 mg tablett: rosa

2 mg tablett: grön

3 mg tablett: ljusgul

4 mg tablett: ljusblå

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Glimepirid Bluefish är indicerat för behandling av diabetes mellitus typ II, 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. Dålig kosthållning kan ej 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 dos användas för underhållsterapi.

För olika dosregimer finns lämpliga styrkor tillgängliga.

Vid otillfredsställande kontroll skall dosen, baserad på graden av det metaboliska kontrolltillståndet, ökas stegvis med ett intervall av ca 1-2 veckor mellan varje steg 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 ej erhåller tillräcklig kontroll med den maximala dagsdosen av metformin kan samtidig glimepiridbehandling insättas.

Metformindosen bibehålles och glimepiridbehandlingen startas med en låg dos och titreras sedan upp tills metabol kontroll uppnås, dock högst till den maximala dagsdosen. Kombinationsbehandlingen skall inledas under noggrann medicinsk övervakning.

Samtidig terapi med insulin kan, om det är nödvändigt, insättas hos patienter som ej erhåller tillräcklig kontroll med den maximala dagsdosen av glimepirid. Dosen av glimepirid bibehålles.

Insulinbehandlingen startas med en låg dos och titreras sedan upp beroende på den önskade graden av metabol kontroll. Kombinationsbehandlingen skall inledas under noggrann medicinsk övervakning.

Normalt är en daglig enkeldos glimepirid tillräckligt. Denna dos bör tas omedelbart före eller under en stadig frukost eller - om sådan ej intas - omedelbart före eller under det första huvudmålet. Om en dos ej tas på grund av glömska, skall detta ej rättas till genom att ta en högre dos senare.

Om en patient får en hypoglykemisk reaktion av 1 mg glimepirid 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. För att undvika hypoglykemi måste därför en lämplig dosreduktion eller seponering 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 kan i allmänhet göras. Vid omställning till Glimepirid Bluefish skall 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 startdos är 1 mg glimepirid per dag. Med utgångspunkt från behandlingssvaret kan doseringen av glimepirid ökas stegvis, se ovan.

Övergång från insulin till glimepirid

För typ II-diabetiker, som tidigare kontrollerats med insulin, kan i undantagsfall en övergång till glimepirid vara indicerad. Övergången bör genomföras under noggrann medicinsk övervakning.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion:

Se avsnitt 4.3. Kontraindikationer.

Pediatrisk 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 ej rekommenderad.

Administreringssätt

Tabletterna skall sväljas hela tillsammans med lite vätska, utan att tuggas.

4.3 Kontraindikationer

Glimepirid är kontraindicerat hos patienter med följande tillstånd:

- överkänslighet mot den aktiva substansen, andra sulfonureider eller sulfonamider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1,
- diabetes mellitus typ 1,
- diabeteskoma,
- ketoacidosis,
- allvarliga njur- eller leverfunktionsstörningar. Vid allvarlig njur- eller leverfunktionsstörning krävs ett byte till insulin.

4.4 Varningar och försiktighet

Glimepirid skall tas kort tid före eller under en måltid.

Om måltiderna intas med oregelbundna intervall, eller utelämnas, kan behandling med glimepirid leda till hypoglykemi. Möjliga symptom på hypoglykemi är t ex: huvudvärk, starka hungerkänslor, illamående, kräkning, trötthet, sömnhet, sömnstörning, rastlöshet, aggressivitet, försämrade koncentrations- och reaktionsförmåga och uppmärksamhet, depression, konfusion, tal- och synstörningar, afasi, tremor, pares, sinnesstörning, yrsel, hjälplöshet, nedsatt självkontroll, delirium, cerebrala konvulsioner, dåsighet och medvetandeförlust inklusive koma, yttlig andning och bradykardi. Dessutom kan tecken på adrenerg motregulation förekomma, såsom svettning, fuktig hud, ångest, takykardi, hypertoni, palpitationer, angina pectoris och hjärtarytmier.

Den kliniska bilden av en allvarlig hypoglykemisk attack kan likna stroke.

Symptomen försvinner nästan alltid vid intag av kolhydrater (socker). Artificiella sötningsmedel har ingen effekt.

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,
- försämrade njurfunktion,
- allvarlig leverdysfunktion,
- överdos av glimepirid,
- vissa icke-kompenserade sjukdomar i det endokrina systemet, som påverkar kolhydratmetabolismen eller motregleringen mot hypoglykemi (såsom vissa rubbningar i tyreoidaefunktionen, i hypofysens främre lob eller vid adrenokortikal insufficiens),

- samtidig tillförsel av vissa andra läkemedel (se avsnitt 4.5)

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

Regelbunden kontroll av blod (särskilt leukocyter och trombocyter) och av leverfunktion behövs under behandling med glimepirid.

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

Ingen erfarenhet föreligger beträffande användning av glimepirid hos patienter med allvarlig försämring av leverfunktionen eller hos patienter som undergår dialys. Hos patienter med allvarlig försämring av njur- eller leverfunktion är omställning till insulin indicerad.

Sulfonureidbehandling av patienter med G6PD-brist kan leda till hemolytisk anemi. Eftersom glimepirid hör till gruppen sulfonureider bör försiktighet vidtas när det gäller patienter med G6PD-brist och ett icke sulfonureidalternativ bör övervägas.

Glimepirid Bluefish innehåller laktos

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

Glimepirid Bluefish innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 1 mg, 2 mg, 3 mg och 4 mg tabletter, 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 skall andra läkemedel endast intas med läkarens vetskap (eller förskrivning).

Glimepirid metaboliseras via 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 kan följande interaktioner nämnas.

Potentiering av den blodsockersänkande effekten och därmed i vissa fall förekomst av hypoglykemi kan inträffa när följande läkemedel administreras samtidigt, t ex:

- fenylbutazon, azapropazon och oxyfenbutazon,
- insulin och perorala antidiabetika, såsom 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, sulfinpyrazon,
- sympatikolytika,
- cyklofosamid, trofosamid och ifosamid,
- mikonazol, flukonazol,
- pentoxifyllin (höga doser parenteralt),
- tritoqualin.

En minskning av den blodsockersänkande effekten och därmed en höjning av blodsockernivån kan inträffa då glimepirid administreras samtidigt med läkemedel som innehåller t ex följande substanser:

- östrogener och gestagener,
- saluretika, tiaziddiuretika,
- tyreomimetika, 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 leda till antingen en potentiering eller reduktion av den blodsockersänkande effekten.

Under inverkan av sympatikolytika såsom betablockerare, klonidin, guanetidin och reserpin, kan symptom 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 magtarmkanalen. 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 associerat 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 skall insulin ges. Patienter som planerar graviditet skall informera 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 den farmakologiska effekten hos glimepirid (hypoglykemi) (se avsnitt 5.3).

Sålunda gäller att glimepirid inte skall användas under hela graviditeten.

Vid användning av glimepirid i de fall patienten planerar graviditet eller graviditet upptäcks, skall 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 sulfonylureaderivat passerar över i modersmjölk och det finns en risk för hypoglykemi hos barnet skall glimepirid ej användas av ammande mödrar.

Fertilitet

Inga data finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har genomförts för att undersöka effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

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 handhar maskiner).

Patienterna skall rådas att vidta åtgärder för att undvika hypoglykemi under bilkörning. Detta är särskilt viktigt för dem som har försvagade varningssignaler för hypoglykemi eller saknar dessa och för dem som ofta har episoder med hypoglykemi. Under dessa omständigheter bör man överväga om det är lämpligt att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar är baserade på erfarenhet av användning av glimepirid och andra sulfonureider. Följande indelning har använts för klassificering av biverkningarna (Mycket vanlig ($\geq 1/10$), Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanlig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: Trombocytopeni, leukopeni, granulocytopeni, agranulocytos, erytropeni, hemolytisk anemi och pancytopeni kan inträffa. Dessa förändringar är vanligen reversibla då behandlingen avbryts.

Inga kända: 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 ej alltid lätta att avhjälpa. Uppkomsten av sådana reaktioner påverkas - som vid all terapi med antidiabetika - av individuella faktorer såsom kostvanor och dosering (se ytterligare information i avsnitt 4.4).

Ögon

Ingen känd frekvens: Synstörningar, övergående, kan uppträda speciellt i början av behandlingen, pga. förändringar i blodglukosnivåerna.

Magtarmkanalen

Sällsynta: Dysgeusi

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

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

Sällsynta: Alopeci

Ingen känd frekvens: Överkänslighetsreaktioner, såsom hudklåda, hudutslag, urtikaria och ljusöverkänslighet.

Undersökningar

Sällsynta: Viktökning

Mycket sällsynta: Minskning av natrium i blodet.

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

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 symptomen uppträder. I allmänhet är observation på sjukhus att rekommendera. Illamående, kräkningar och smärta i epigastriet kan uppträda. Hypoglykemin åtföljs vanligen av neurologiska symptom, såsom rastlöshet, tremor samt synstörningar, koordinationsproblem, sömnighet, koma och konvulsioner.

Akut överdosering liksom långtidsbehandling med för hög dos glimepirid kan medföra allvarlig, livshotande hypoglykemi.

Behandling

Så snart som en överdosering av glimepiridtabletter har upptäckts ska en läkare informeras utan dröjsmål. Patienten ska omedelbart inta socker, om möjligt i form av glukos, såvida en läkare inte redan har tagit ansvar för att behandla överdoseringen. Noggrann kontroll är nödvändig tills dess att läkaren är säker på att patienten är utom fara. Det måste hållas i minne att hyperglykemi kan återkomma efter den initiala återhämtningen.

Vid mild episod av hypoglykemi består behandlingen främst av peroral glukos samt kaloririka måltider. Allvarliga hypoglykemiska reaktioner kräver omedelbar behandling.

Signifikanta överdoseringar av glimepiridtabletter samt allvarliga reaktioner såsom medvetslöshet eller andra allvarliga neurologiska störningar är medicinskt akuta och kräver omedelbar behandling. Sjukhusinläggning på intensivvårdsavdelning är indicerad.

Om stora mängder har intagits är magpumpning indicerad inom 1 timme efter intag. Därefter ges aktivt kol. Om patienten utvecklar symtomatisk hypoglykemi ska patienten ges intravenös glukos samt oktreotid. Börja tillförsel av glukos med en intravenös bolusinjektion med 50 ml av en 30-50 %-ig lösning. Vid behov av upprepade intravenösa bolusdoser av glukos lägg till en intravenös infusion av 10 %-ig glukoslösning. Blodglukosvärdet ska kontrolleras noggrant tills minst 24 timmar har passerat

efter senaste tillförseln av intravenös glukos. Till vuxna kan administrering av glukagon övervägas. Därefter ges ytterligare symptomatisk behandling.

I allvarliga fall med utdraget förlopp kan hypoglykemi eller faran för återfall av hypoglykemi kvarstå i flera dagar.

Pediatrisk population

Vid behandling av hypoglykemi, orsakad av ett oavsiktligt intag av glimepirid och i synnerhet när det gäller små barn måste glukosdosen vara noggrant justerad med tanke på risken att utveckla allvarlig hyperglykemi och täta kontroller av blodglukosvärdet skall göras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Glimepirid är ett peroralt antidiabetikum som tillhör gruppen sulfonureider. Det används vid icke-insulinberoende diabetes mellitus.

Verkningsmekanism

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

Insulinfrisättning

Sulfonureider reglerar insulinfrisättningen genom att stänga ATP-känsliga kaliumkanaler i beta-cellens membran. Stängningen av kaliumkanalerna inducerar en depolarisering av beta-cellerna, vilket i sin tur leder till att kalciumkanalerna öppnas och flödet av kalcium in i cellerna ökar.

Detta leder till insulinfrisättning genom exocytos.

Glimepirid binds med hög utbyteshastighet till ett protein i beta-cellens membran, som står i förbindelse med de ATP-känsliga kaliumkanalerna. Bindningsstället skiljer sig från övriga sulfonureiders.

Extrapankreatisk aktivitet

Extrapankreatiska effekter är t ex en förbättring av den perifera vävnadens 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 plasmamembraner, 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-bisfosfat, vilket i sin tur hämmar glukoneogenesen.

Allmänt

Hos friska 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, t ex 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 hydroxymetaboliten förorsakade en liten men signifikant minskning av serumglukos hos friska 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 ej 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 dosen av glimepirid kan samtidig behandling med insulin påbörjas. I två studier med kombinationsbehandling uppnåddes samma förbättring av den metaboliska kontrollen med glimepirid och insulin som med enbart insulin. Dock behövdes en lägre medeldos av insulin vid kombinationsbehandlingen.

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

En 24 veckor lång, aktivt kontrollerad klinisk studie (glimepirid upp till 8 mg dagligen eller metformin upp till 2000 mg dagligen) genomfördes på 285 barn (8-17 år) med typ 2-diabetes.

Både glimepirid och metformin uppvisade en signifikant minskning från baslinjevärdet av HbA1c (glimepirid -0,95 (se 0,41); metformin -1,39 (se 0,40)). Glimepirid uppfyllde dock inte kriteriet för likvärdig effekt (non-inferiority) jämfört med metformin i avseende på medelförändring från baslinje i HbA1c. 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 (non inferiority).

Efter glimepiridbehandlingen kunde inga nya säkerhetsaspekter observeras hos barn jämfört med vuxna patienter med typ 2-diabetes. Effektivitets- och säkerhetsdata saknas för långsiktig behandling av pediatrika patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den absoluta tillgängligheten av glimepirid är fullständig. Födointag påverkar ej 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 upprepade 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

Medelvärdet för den dominerande serumhalveringstiden, relevant för serumkoncentrationen vid upprepad 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 dagliga multipla engångsdoser noterades inga signifikanta skillnader i de farmakokinetiska parametrarna och den intraindividuell variationen var mycket liten. Ingen signifikant ackumulation 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 det resultatet av en snabbare eliminering på grund av en lägre proteinbindning. Den renala elimineringen av de två metaboliterna var försämrade. Det anses ej föreligga någon risk för ackumulering hos dessa patienter.

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

Pediatrisk population

En studie 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-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. Detta baseras på gängse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter. I de senare (inkluderande embryotoxicitet, teratogenicitet och utvecklingstoxicitet), ansågs biverkningarna vara sekundära till den hypoglykemiska effekten från substansen hos honråttor och deras avkommor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Natriumstärkelseglykolat
Povidon K-30
Magnesiumstearat

1 mg tabletter: röd järnoxid (E172)
2 mg tabletter: gul järnoxid (E172), indigokarmin (E132)
3 mg tabletter: gul järnoxid (E172)
4 mg tabletter: indigokarmin (E132).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/ PVDC/aluminiumblister med 10, 30, 60, 90 and 120 tabletter.

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

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O.Box 49013 10028 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 mg: 26269

2 mg: 26270

3 mg: 26271

4 mg: 26272

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2008-09-19

Datum för den senaste förnyelsen: 2011-08-25

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-04-19