VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mindiab 5 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Mindiab tabletti sisältää 5 mg glipitsidiä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 153 mg.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen, pyöreä, kupera tabletti. Tabletissa on jakouurre.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Glipitsidi on tarkoitettu ruokavalion ja liikunnan lisänä parantamaan verensokeritasapainoa aikuisilla, joilla on tyypin 2 diabetes.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus
Muiden diabeteslääkkeiden tavoin Mindiab-valmisteen annostus on yksilöllinen.

Glipitsidin lyhytaikainen anto saattaa riittää hetkellisesti horjuneen hoitotasapainon korjaamiseen potilaalla, jonka verensokeritasapaino pysyy normaalisti hallinnassa pelkällä ruokavaliolla.

Glipitsidi otetaan yleensä noin 30 minuuttia ennen ateriaa, koska näin aterianjälkeinen hyperglykemia saadaan vähenemään eniten.

Aloitusannos
Suositeltu aloitusannos on 5 mg ennen aamiaista tai lounasta. Jos potilas on iäkäs tai muuten altis hypoglykemialle, hoito voidaan aloittaa 2,5 mg annoksella (ks. *Iäkkäät potilaat ja riskipotilaat*).

Hoitoannoksen titraaminen
Annosta suurennetaan tavallisesti 2,5 mg tai 5 mg kerralla verensokerivasteen mukaan. Annoksen muutosvälin on oltava useita päiviä.

Ylläpitohoito
Osalla potilaista hoitotasapaino saavutetaan kerran vuorokaudessa tapahtuvalla annostelulla. Suurin suositeltu kerta-annos on 15 mg. Jos se ei riitä, kokonaisvuorokausiannoksen jakaminen useaan annokseen saattaa parantaa hoidon tehoa. Yli 15 mg:n kokonaisvuorokausiannokset on yleensä jaettava useampaan annokseen. Pitkäaikaishoidossa on annettu turvallisesti yli 30 mg:n kokonaisvuorokausiannoksia jaettuna kahteen annokseen. Hoitotasapaino saavutetaan tavallisesti annoksella 2,5−30 mg/vrk. Suositeltu enimmäisvuorokausiannos on 20 mg.

Pediatriset potilaat
Glipitsidin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Iäkkäät potilaat ja riskipotilaat
Lääkitys on aloitettava ja hoitoannos on titrattava seuraavantyyppisille potilaille varovaisesti hypoglykeemisten reaktioiden välttämiseksi: iäkkäät potilaat; huonokuntoiset potilaat; virheravitut potilaat; potilaat, joiden energiansaanti on epäsäännöllistä; ja potilaat, joiden munuaisten tai maksan toiminta on heikentynyt (ks. *Aloitusannos* ja 4.4).

Insuliinia saavat potilaat
Monet insuliinihoitoa saavat tyypin 2 diabeetikot, joiden sairaus on hallinnassa, voivat siirtyä turvallisesti glipitsidiin. Siirtymisessä on noudatettava seuraavia yleisiä ohjeita:

Jos potilaan insuliinin tarve on enintään 20 yksikköä/vrk, insuliinilääkitys voidaan lopettaa kerralla ja aloittaa glipitsidihoito normaalilla annostuksella. Annoksen muutosvälin on oltava useita päiviä.

Jos potilaan insuliinin tarve on yli 20 yksikköä/vrk, insuliiniannos puolitetaan ja glipitsidihoito aloitetaan normaalilla annostuksella. Tämän jälkeen insuliiniannosta pienennetään potilaan yksilöllisen hoitovasteen mukaan. Annoksen muutosvälin on oltava useita päiviä.

Insuliinihoidon vieroitusvaiheessa potilaan on mitattava verensokeriarvonsa ainakin kolmesti vuorokaudessa. Potilasta on kehotettava ottamaan yhteys lääkäriin heti, jos testiarvot ovat poikkeavia. Joissakin tapauksissa, varsinkin jos potilaan insuliiniannos on ollut yli 40 yksikköä/vrk, voi olla aiheellista vaihtaa lääkitys sairaalassa.

Potilaat, jotka käyttävät muita suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä
Muiden sulfonyyliureoiden tavoin glipitsidihoitoon siirtyminen ei vaadi erityistä siirtymävaihetta. Kun siirrytään pitemmän puoliintumisajan omaavasta lääkkeestä (esim. klooripropamidi) glipitsidiin, potilasta on seurattava huolellisesti (1–2 vk) hypoglykemian varalta, koska lääkkeillä voi olla päällekkäisvaikutuksia.

Yhdistelmäkäyttö
Kun glipitsidihoitoon lisätään muita veren glukoosipitoisuutta alentavia lääkkeitä, uusi lääkitys on aloitettava pienimmällä mahdollisella suositusannoksella ja potilasta on seurattava huolellisesti hypoglykemian varalta. Katso lisätietoja hoitoon lisätyn lääkevalmisteen valmisteyhteenvedosta.

Kun glipitsidi lisätään muuhun veren glukoosipitoisuutta alentavaan lääkitykseen, sen aloitusannoksena voi käyttää 5 mg:a. Niille potilaille, jotka voivat olla tavanomaista herkempiä veren glukoosipitoisuutta alentaville lääkkeille, hoito voidaan aloittaa pienemmällä annoksella. Hoitoannoksen titraamisen tulee perustua kliiniseen arviointiin.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Tyypin 1 diabetes mellitus, diabeettinen ketoasidoosi ja diabeettinen kooma.
- Vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hypoglykemia
Kaikki sulfonyyliureat (myös glipitsidi) voivat aiheuttaa vaikean hypoglykemian, joka voi johtaa koomaan ja vaatia sairaalahoitoa. Vaikea hypoglykemia on hoidettava asianmukaisesti glukoosilla, ja potilasta on tarkkailtava vähintään 24–48 tuntia.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta voi suurentaa veren glipitsidipitoisuutta ja vähentää glukoneogeneesiä, jotka molemmat suurentavat vakavien hypoglykeemisten reaktioiden vaaraa. Veren glukoosipitoisuutta alentavien lääkkeiden hypoglykeemiselle vaikutukselle ovat erityisen alttiita iäkkäät, huonokuntoiset ja virheravitut potilaat ja potilaat, joilla on lisämunuaisten tai aivolisäkkeen vajaatoiminta. Hypoglykemia voi olla vaikea tunnistaa silloin, kun potilas on iäkäs tai hän käyttää beetasalpaajia. Hypoglykemian kehittyminen on todennäköisempää silloin, kun energiansaanti on riittämätöntä rankan tai pitkäkestoisen fyysisen rasituksen vuoksi, alkoholin nauttimisen vuoksi tai kun potilas käyttää samanaikaisesti useampaa kuin yhtä diabeteslääkettä.

Verensokeritasapainon horjuminen
Stressi, kuten kuume, trauma, infektio tai kirurginen toimenpide, voi horjuttaa glipitsidihoidolla saavutettua verensokeritasapainoa. Tällöin voi olla tarpeen keskeyttää glipitsidihoito ja antaa potilaalle insuliinia.

Kaikkien suun kautta annettavien diabeteslääkkeiden, myös glipitsidin, veren glukoosipitoisuutta alentava teho heikkenee monilla potilailla ajan myötä. Tämä saattaa johtua diabeteksen vaikeutumisesta tai potilaan hoitovasteen heikkenemisestä. Tällöin puhutaan hoidon toissijaisesta epäonnistumisesta erotuksena hoidon ensisijaiselle epäonnistumiselle, jossa lääkkeellä ei havaita vaikutusta annettaessa sitä potilaalle ensimmäistä kertaa. Hoito voidaan luokitella toissijaisesti epäonnistuneeksi vasta sitten, kun on arvioitu, että annostus on ollut riittävä ja potilas on noudattanut ruokavaliota.

Laboratoriokokeet
Veren glukoosipitoisuus on mitattava säännöllisesti. Myös glykoitunut hemoglobiini on mitattava ja hoitotavoitteet on arvioitava voimassa olevan hoitokäytännön mukaan.

Munuais- ja maksasairaudet
Munuaisten tai maksan heikentynyt toiminta voi vaikuttaa glipitsidin farmakokinetiikkaan ja/tai farmakodynamiikkaan. Tällaisilla potilailla mahdollisesti ilmenevä hypoglykemia voi olla pitkittynyt ja potilaalle on aloitettava asianmukainen hoito.

Potilaalle annettava tieto
Potilaalle ja hänen hoidostaan vastuuta kantaville perheenjäsenille on kerrottava hypoglykemian riskeistä, oireista ja hoidosta sekä sille altistavista tiloista. Heille on selvitettävä myös, mitä tarkoittaa hoidon ensisijainen ja toissijainen epäonnistuminen.

Glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasientsyymin puutos (G6PD-puutos)
Hoito sulfonyyliureoilla voi johtaa hemolyyttiseen anemiaan potilailla, joilla on G6PD-puutos. Koska glipitsidi kuuluu sulfonyyliureoiden ryhmään, varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on G6PD-puutos ja vaihtoehtoa sulfonyyliureoille on harkittava.

Laktoosi-intoleranssi
Mindiab tabletti sisältää laktoosimonohydraattia. Siksi tätä valmistetta ei tulisi antaa potilaille, joilla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä sairauksista: galaktoosi-intoleranssi, laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sulfonyyliureat, kuten glipitsidi, metaboloituvat pääasiassa CYP2C9-entsyymin välityksellä. Muut lääkeaineet voivat estää tai kiihdyttää tämän entsyymin kautta tapahtuvaa metaboliaa.

Seuraavien lääkeaineiden tai alkoholin käyttö todennäköisesti lisää glipitsidin hypoglykeemistä vaikutusta

Mikonatsoli
Mikonatsoli lisää hypoglykeemistä vaikutusta, mikä voi aiheuttaa hypoglykemian oireita tai jopa kooman.

Flukonatsoli
Flukonatsolin ja glipitsidin samanaikaisen annon seurauksena on ilmoitettu hypoglykemiaa, mikä saattaa johtua glipitsidin puoliintumisajan pidentymisestä.

Vorikonatsoli
Asiaa ei ole tutkittu, mutta vorikonatsoli voi suurentaa sulfonyyliureoiden (esim. tolbutamidin, glipitsidin ja glybiridin) pitoisuuksia plasmassa ja aiheuttaa hypoglykemiaa. Verensokeriarvojen tarkkaa seurantaa suositellaan annettaessa näitä lääkeaineita samanaikaisesti.

Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (esim. fenyylibutatsoni)
Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet lisäävät sulfonyyliureoiden hypoglykeemistä vaikutusta (syrjäyttämällä sulfonyyliurean sitoutumisen plasman proteiineihin ja/tai vähentämällä sulfonyyliurean eliminaatiota).

Salisylaatit (asetyylisalisyylihappo)
Suuret asetyylisalisyylihappoannokset lisäävät hypoglykeemistä vaikutusta (asetyylisalisyylihapon hypoglykeeminen vaikutus).

Alkoholi
Alkoholi lisää glipitsidin hypoglykeemistä vaikutusta, mikä voi johtaa hypoglykeemiseen koomaan.

Beetasalpaajat
Kaikki beetasalpaajat peittävät joitakin hypoglykemian oireita, esim. sydämentykytyksen ja takykardian. Useimmat ei-kardioselektiiviset beetasalpaajat lisäävät hypoglykemian ilmaantuvuutta ja hypoglykemian vaikeusastetta.

Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE:n) estäjät
ACE:n estäjien käyttö voi suurentaa hypoglykeemista vaikutusta diabeetikolla, jota hoidetaan sulfonyyliureoilla (mukaan lukien glipitsidi). Siksi glipitsidiannosta on ehkä pienennettävä.

H_2-reseptorin salpaajat
H_2-reseptorin salpaajat (esim. simetidiini) voivat voimistaa sulfonyyliureoiden (myös glipitsidin) hypoglykeemistä vaikutusta.

Myös monoamiinioksidaasin estäjät, kinolonit ja lääkkeet, jotka sitoutuvat voimakkaasti proteiineihin (kuten sulfonamidit, kloramfenikoli, probenesidi ja kumariinit) voivat voimistaa sulfonyyliureoiden hypoglykeemisiä vaikutuksia.

Kun näitä lääkkeitä määrätään (tai niiden käyttö lopetetaan) glipitsidipotilaalle, häntä on tarkkailtava huolellisesti hypoglykemian (tai verensokeritasapainon horjumisen) varalta.

Seuraavien lääkeaineiden käyttö voi aiheuttaa hyperglykemiaa

Fentiatsiinit (esim. klooripromatsiini)
Suuret fentiatsiiniannokset (>100 mg klooripromatsiinia/vrk) suurentavat veren glukoosipitoisuutta (insuliinin vapautuminen vähenee).

Kortikosteroidit
Kortikosteroidit suurentavat veren glukoosipitoisuutta.

Sympatomimeetit (esim. ritodriini, salbutamoli ja terbutaliini)
Sympatomimeetit suurentavat veren glukoosipitoisuutta beeta-2-reseptorien stimulaation vuoksi.

Muita lääkeaineita, jotka voivat aiheuttaa hyperglykemian ja horjuttaa verensokeritasapainoa: tiatsidit ja muut diureetit, kilpirauhashormonit, estrogeenit, keltarauhashormonit, suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet, fenytoiini, nikotiinihappo, kalsiuminestäjät ja isoniatsidi.

Edellä mainittujen lääkkeiden käytön lopettamisen ja annon yhteydessä potilasta on tarkkailtava huolellisesti hypoglykemian (tai verensokeritasapainon horjumisen) varalta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus
Glipitsidi todettiin lievästi sikiötoksiseksi rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa. Rotta- ja kaniinitutkimuksissa ei havaittu teratogeenisia vaikutuksia.

Glipitsidiä saa käyttää raskauden aikana vain, jos siitä saatava mahdollinen hyöty on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva vaara.

Tutkimustiedot viittaavat siihen, että raskaudenaikaiset epänormaalit verensokeriarvot ovat yhteydessä vastasyntyneiden synnynnäisten poikkeavuuksien lisääntymiseen. Siksi monet asiantuntijat suosittavat raskauden ajaksi insuliinin käyttöä pitämään veren glukoosipitoisuus mahdollisimman normaalina.

Vastasyntyneillä, joiden äidit saivat synnytyshetkellä sulfonyyliureaa, on ilmoitettu pitkittynyttä (4–10 vrk) vaikeaa hypoglykemiaa. Jos potilas käyttää raskausaikana glipitsidiä, sen käyttö on lopetettava viimeistään yksi kuukausi ennen laskettua synnytyshetkeä, ja hänelle on aloitettava muita hoitoja, joilla veren glukoosipitoisuus saadaan pysymään mahdollisimman normaalina.

Imetys
Vaikka ei tiedetä, kulkeutuuko glipitsidi äidinmaitoon, joidenkin sulfonyyliureoiden tiedetään niin tekevän. Koska glipitsidihoito voi aiheuttaa imeväiselle hypoglykemian, on lopetettava joko imetys tai glipitsidihoito sen mukaan, miten tärkeä glipitsidi äidille on. Jos glipitsidihoito lopetetaan eikä pelkkä ruokavalio riitä säilyttämään verensokeritasapainoa, on harkittava insuliinihoitoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia glipitsidin vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty, mutta mikään ei viittaa siihen, että glipitsidi vaikuttaisi niihin. Potilaan on tunnettava hypoglykemian oireet ja noudatettava varovaisuutta ajamisessa ja koneiden käytössä.

4.8 Haittavaikutukset

Suurin osa haittavaikutuksista on ollut annoksesta riippuvaisia, ohimeneviä ja vastannut annoksen pienentämiseen tai lääkkeen käytön lopettamiseen. Tähänastiset kliiniset kokemukset ovat kuitenkin osoittaneet, että kuten muillakin sulfonyyliureoilla, jotkut yliherkkyyteen liittyvät haittavaikutukset voivat olla vaikeita, ja joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia on ilmoitettu.

Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmä	**Yleinen ≥1/100, <1/10**	**Melko harvinainen ≥1/1000, <1/100**	**Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)**
Veri ja imukudos			Agranulosytoosi, leukopenia, trombosytopenia, hemolyyttinen anemia, pansytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia		Hyponatremia
Psyykkiset häiriöt			Sekavuus*
Hermosto		Heitehuimaus*, uneliaisuus*, vapina*	Päänsärky*
Silmät		Näön hämärtyminen*	Kaksoiskuvat*, heikentynyt näkökyky*, alentunut näöntarkkuus*
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi**, ripuli**, ylävatsakipu**, vatsakipu	Oksentelu	Ummetus**
Maksa ja sappi		Kolestaattinen keltaisuus°	Maksan toimintahäiriö, hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudos		Ekseema°°	Allerginen dermatiitti°°, eryteema°°, tuhkarokkotyyppinen ihottuma°°, makulopapillaarinen ihottuma°°, urtikaria°°, kutina°°, valoherkkyysreaktio
Synnynnäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt			Ei-akuutti porfyria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Huonovointisuus*
Tutkimukset			Aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu#, laktaattidehydrogenaasiarvon nousu#, alkaalifosfataasiarvon nousu#, veren urea-arvon nousu#, veren kreatiniiniarvon nousu#

* Haittavaikutus on yleensä ohimenevä eikä edellytä hoidon keskeyttämistä. Se voi kuitenkin olla hypoglykemian oire.
** Haittavaikutus on todennäköisesti riippuvainen annoksesta ja häviää yleensä, kun annos jaetaan tai sitä pienennetään.
° Hoito on lopetettava, jos kolestaattista keltaisuutta ilmenee.
°° Häviää yleensä hoidon jatkuessa. Jos näin ei käy, niin valmisteen käyttö on lopetettava.
Näiden poikkeavien arvojen yhteyttä glipitsidihoitoon ei tunneta, ja niihin on hyvin harvoin liittynyt kliinisiä oireita.

Muiden sulfonyyliurea-valmisteiden käytön yhteydessä on ilmoitettu esiintyneen aplastista anemiaa ja disulfiraami-tyyppisiä reaktioita.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55

4.9 Yliannostus

Sulfonyyliureoiden (myös glipitsidin) yliannostus voi aiheuttaa hypoglykemian. Hypoglykemian lievät oireet, joihin ei liity tajunnanmenetystä eikä neurologisia löydöksiä, on hoidettava pikaisesti antamalla potilaalle suun kautta glukoosia ja muuttamalla lääkkeen annostusta ja/tai ruokailuun liittyviä seikkoja. Potilasta on tarkkailtava tiiviisti, kunnes lääkäri toteaa vaaran olevan ohi. Vaikeat hypoglykeemiset reaktiot, joihin liittyy kooma, kouristuskohtaus tai muu neurologisen toiminnan heikkeneminen, ovat harvinaisia mutta vaativat aina välitöntä sairaalahoitoa. Jos potilaalla todetaan hypoglykeeminen kooma tai sitä epäillään, hänelle on injisoitava nopeasti laskimoon väkevöityä (50 %) glukoosiliuosta. Tämän jälkeen hänelle on infusoitava laimeampaa (10 %) glukoosiliuosta niin, että verensokeri pysyy tasolla > 5,5 mmol/l. Potilasta on tarkkailtava tiiviisti vähintään 24–48 tuntia, minkä jälkeen lääkäri päättää lisätarkkailun tarpeesta**.** Glipitsidi saattaa poistua plasmasta hitaammin niillä potilailla, joilla on maksasairaus. Koska glipitsidi sitoutuu laajasti proteiineihin, dialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sulfonyyliureat, ATC-koodi: A10BB07

5.1 Farmakodynamiikka

Glipitsidi on sulfonyyliureoihin kuuluva, veren glukoosipitoisuutta pienentävä lääke, joka otetaan suun kautta. Glipitsidi vaikuttaa ensisijaisesti aktivoimalla insuliinineritystä haimasaarekkeiden beetasoluista. Erityisen tärkeää on, että glipitsidi stimuloi insuliinineritystä vasteena ruokailulle. Insuliinin paastoarvot eivät suurene edes pitkäkestoisessa glipitsidihoidossa, mutta aterianjälkeinen insuliinivaste on yhä tehostunut ainakin 6 kuukautta hoidon aloituksen jälkeen. Insuliinierityksen muutos vasteena ruokailulle ilmenee diabeetikolla 30 minuutin kuluessa glipitsiditabletin ottamisesta, mutta insuliinitaso pysyy kohonneena vain ruokailun tuottaman stimulaation ajan. Lisäksi on kasvavaa näyttöä siitä, että glipitsidin teho perustuu merkittävässä määrin myös insuliinivaikutusta tehostaviin haiman ulkopuolisiin tekijöihin.

Glipitsidin kerta-annos säilyttää verensokeritasapainon 24 tuntia, vaikka glipitsidipitoisuus plasmassa pieneneekin tässä ajassa murto-osaan huippupitoisuudesta (ks. 5.2).

Sulfonyyliureat, myös glipitsidi, eivät tuota joillekin potilaille hoitovastetta lainkaan tai vaste niille häviää vähitellen. Toisaalta glipitsidi saattaa olla tehokas sellaisille potilaille, joille muut sulfonyyliureat eivät ole tuottaneet hoitovastetta tai joilla vaste niille on hävinnyt.

Muut vaikutukset
Tutkimuksessa on osoitettu, että glipitsidi säilyttää tyypin 2 diabeetikoilla verensokeritasapainon tehokkaasti ilman haitallisia vaikutuksia plasman lipoproteiinitasoihin. Nämä muutokset korreloivat hyvin paastoverensokeripitoisuudessa aikaansaadun pienenemisen kanssa.

5.2 Farmakokinetiikka

Glipitsidi imeytyy ihmisen maha-suolikanavasta tasaisesti, nopeasti ja täydellisesti. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–3 tunnin kuluttua suun kautta annetusta kerta-annoksesta.

Puoliintumisaika on terveillä henkilöillä 2–4 tuntia sen mukaan, annetaanko lääke laskimonsisäisesti vai suun kautta. Lääkkeen metabolia ja erittyminen ovat molemmissa antoreiteissä samankaltaiset, mikä osoittaa, että alkureitin metabolia ei ole merkitsevä. Glipitsidi ei kerry plasmaan toistuvassa annossa suun kautta.

Ruokailu ei vaikuttanut suun kautta annetun lääkkeen kokonaisimeytymiseen eikä eliminaatioon terveillä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä, mutta myöhensi imeytymistä noin 40 minuuttia. Diabeetikoille tehdyssä kokeessa glipitsidi oli siis tehokkaampi, kun se otettiin noin 30 minuuttia ennen ateriaa eikä sen yhteydessä.

Glipitsidin sitoutumista plasman proteiineihin tutkittiin antamalla glipitsidiä vapaaehtoisille tutkimushenkilöille joko suun kautta tai laskimoon. Yhden tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta 98–99 % glipitsidistä oli sitoutunut plasman proteiineihin antoreitistä riippumatta.

Laskimoon annetun glipitsidin jakautumistilavuus oli 11 litraa, mikä osoittaa sen jakautuvan solunulkoiseen nestetilaan. Glipitsidiä tai sen metaboliitteja ei todettu autoradiografiassa uros- tai naarashiirten aivoissa tai selkäytimessä tai sikiöissä. Toisessa tutkimuksessa havaittiin kuitenkin hyvin lievää radioaktiivisuutta rotan sikiöissä, joiden emot olivat saaneet radioaktiivisesti merkittyä lääkettä.

Glipitsidi metaboloituu laajasti, pääosin maksassa. Sulfonyyliureat, kuten glipitsidi, metaboloituvat pääasiassa CYP2C9-entsyymin välityksellä. Glipitsidin päämetaboliitit ovat inaktiivisia hydroksylaatiotuotteita ja polaarisia konjugaatteja, jotka erittyvät enimmäkseen virtsaan. Alle 10 % glipitsidistä erittyy virtsaan muuttumattomassa muodossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuuteissa toksisuustutkimuksissa ei todettu spesifistä herkkyyttä. Suun kautta annetun glipitsidin akuutti toksisuus oli erittäin vähäistä kaikissa testatuissa eläinlajeissa (LD_{50} > 4 g/kg). Rotille ja koirille tehdyissä pitkäaikaisissa toksisuustutkimuksissa, joissa enimmäisannos oli 8,0 mg/kg, ei saatu näyttöä toksisista vaikutuksista.

Mitään näyttöä lääkkeeseen liittyvästä karsinogeenisuudesta ei saatu 20 kuukauden rottatutkimuksessa eikä 18 kuukauden hiiritutkimuksessa, joissa annos oli enimmillään 75 kertaa suurempi kuin suurin ihmiselle annettu annos. Kaikkien bakteeri- ja *in vivo* -mutageenisuustutkimusten tulokset olivat negatiivisia. Mitään hedelmällisyysvaikutuksia ei todettu sekä uros- että naarasrotilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa annos oli enimmillään 75 kertaa suurempi kuin ihmisellä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Maissitärkkelys
Steariinihappo
Laktoosimonohydraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

100 tablettia alumiini-/PVC-läpipainopakkauksessa.
250 tablettia polypropyleenimuovipurkissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

8961

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.2.1983
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.12.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.5.2016