

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Glimepirid Arrow 1 mg tablete

Glimepirid Arrow 2 mg tablete

Glimepirid Arrow 3 mg tablete

Glimepirid Arrow 4 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 1 mg glimepirida.

Ena tableta vsebuje 34 mg laktoze monohidrata.

Ena tableta vsebuje 2 mg glimepirida.

Ena tableta vsebuje 68 mg laktoze monohidrata.

Ena tableta vsebuje 3 mg glimepirida.

Ena tableta vsebuje 137 mg laktoze monohidrata.

Ena tableta vsebuje 4 mg glimepirida.

Ena tableta vsebuje 136 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

1 mg tablete:

Bele do belkaste okrogle tablete z vtisnjeno oznako "G1" na eni strani in ">" na drugi strani.

2 mg tablete:

Bele do belkaste tablete z obliko kapsule, vtisnjeno oznako "G2", zarezo, "G2" na eni strani in ">", zarezo, ">" na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

3 mg tablete:

Bele do belkaste tablete z obliko kapsule, vtisnjeno oznako "G3", zarezo, "G3" na eni strani in ">", zarezo, ">" na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4 mg tablete:

Bele do belkaste tablete z obliko kapsule, vtisnjeno oznako "G4", zarezo, "G4" na eni strani in ">", zarezo, ">" na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Glimepirid je indiciran za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, kadar samo dieta, telesna dejavnost in zmanjšanje telesne mase ne zadostujejo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za peroralno uporabo.

Uspešno zdravljenje sladkorne bolezni temelji na ustrezni prehrani, redni telesni dejavnosti ter na rednih preverjanjih krvi in urina.

Če bolnik ne upošteva priporočene diete, tega ni možno nadomestiti s tabletami ali insulinom.

Odmerek je odvisen od rezultatov meritev glukoze v krvi in urinu.

Začetni odmerek je 1 mg glimepirida na dan. Če se z njim doseže dober nadzor glikemije, naj se tak odmerek uporablja tudi za vzdrževalno zdravljenje.

Za različne sheme odmerjanja so na razpolago ustrezne jakosti zdravila.

Če nadzor bolezni ni zadovoljiv, je treba, ob upoštevanju nadzora glikemije, odmerek v približno eno- do dvotedenskih časovnih presledkih postopoma povečevati do odmerkov, ki znašajo 2, 3 ali 4 mg glimepirida na dan.

Odmerki nad 4 mg glimepirida na dan le v izjemnih primerih privedejo do boljših rezultatov. Največji priporočeni odmerek je 6 mg glimepirida na dan.

Pri bolnikih, pri katerih z največjim dnevnim odmerkom metformina ni bil dosežen ustrezen nadzor glikemije, je mogoče začeti s sočasnim zdravljenjem z glimepiridom. Medtem ko odmerek metformina ostaja enak, se zdravljenje z glimepiridom začne z majhnim odmerkom, ki se postopoma povečuje, odvisno od želene ravni uravnavanja presnove, do največjega dnevnega odmerka. Kombinirano zdravljenje je treba začeti pod skrbnim zdravnikovim nadzorom.

Pri bolnikih, pri katerih z največjim dnevnim odmerkom zdravila Glimepirid Arrow tablete ni dosežen ustrezen nadzor bolezni, je po potrebi mogoče uvesti sočasno zdravljenje z insulinom. Medtem ko odmerek glimepirida ostaja enak, se zdravljenje z insulinom začne z majhnim odmerkom, ki se postopoma povečuje, odvisno od želene ravni nadzora presnove. Kombinirano zdravljenje je treba začeti pod skrbnim zdravnikovim nadzorom.

Običajno zadostuje en sam dnevni odmerek glimepirida. Priporočljivo je, da bolnik ta odmerek vzame tik pred izdatnim zajtrkom ali med njim, če ne zajtrkuje, pa malo pred prvim glavnim obrokom ali med njim.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, tega ne sme nadomestiti s povečanjem naslednjega odmerka. Glimepirid Arrow tablete je treba zaužiti cele, z nekaj tekočine.

Če pri bolniku pride do hipoglikemične reakcije po tem, ko vzame 1 mg glimepirida na dan, to nakazuje, da lahko glikemijo nadzoruje samo z ustrezno prehrano.

Ker je izboljšanje nadzora sladkorne bolezni povezano z večjo občutljivostjo za insulin, se lahko potreba po glimepiridu med zdravljenjem zmanjša. Da bi se izognili hipoglikemiji, je treba razmisliti o pravočasnem zmanjšanju odmerka ali prenehanju zdravljenja.

Sprememba odmerka bo morda potrebna tudi, če pride do spremembe bolnikove telesne mase, načina življenja ali drugih dejavnikov, ki povečujejo tveganje za pojav hipo- ali hiperglikemije.

Prehod z drugih peroralnih hipoglikemičnih zdravil na zdravilo Glimepirid Arrow tablete:

Prehod z drugih peroralnih hipoglikemičnih zdravil na zdravilo Glimepirid Arrow tablete je običajno možen. Pri prehodu na zdravljenje z zdravilom Glimepirid Arrow tablete je treba upoštevati jakost in razpolovni čas predhodno uporabljenega zdravila. V nekaterih primerih, še posebno pri antidiabetičnih zdravilih z dolgim razpolovnim časom (npr. klorpropamid), je priporočljivo upoštevati nekajdnevno obdobje odstranjevanja prejšnjega zdravila iz organizma, da bi tako zmanjšali tveganje za pojav hipoglikemičnih reakcij zaradi aditivnega učinka. Priporočeni začetni odmerek je 1 mg glimepirida na dan. Glede na dosežen odziv je odmerjanje glimepirida mogoče postopoma povečevati, kot je navedeno zgoraj.

Prehod z insulina na zdravilo Glimepirid Arrow tablete:

V posebnih primerih, kadar gre za bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2, ki se jo uravnava z insulinom, bi lahko bil indiciran prehod na zdravljenje z zdravilom Glimepirid Arrow tablete. Prehod je treba opraviti pod skrbnim zdravnikovim nadzorom.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z zmanjšanim delovanju ledvic ali jeter:
Glejte poglavje 4.3.

Otroci in mladostniki:

Na voljo ni podatkov o uporabi glimepirida pri otrocih, starih manj kot 8 let. Podatki o samostojni uporabi glimepirida pri otrocih, starih od 8 do 17 let, so omejeni (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Podatki o varnosti in učinkovitosti glimepirida pri pediatrični populaciji, ki so na voljo, so nezadostni, zato uporaba pri otrocih ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

Glimepirid je kontraindiciran pri bolnikih z naslednjimi obolenji:

- preobčutljivost za glimepirid, druge sulfonilsečnine ali sulfonamide, ali za katerokoli pomožno snov v tabletah;
- od insulina odvisna sladkorna bolezen;
- diabetična koma;
- ketoacidoza;
- močno moteno delovanje ledvic ali jeter. V primeru močno motenega delovanja ledvic ali jeter je potreben prehod na insulin;

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Glimepirid tablete je treba vzeti tik pred obrokom ali med njim.

V primeru nerednega uživanja obrokov ali izpustitve obrokov, lahko zdravljenje z zdravilom Glimepirid Arrow tablete povzroči hipoglikemijo. Med možnimi simptomi hipoglikemije so: glavobol, huda lakota, navzeja, bruhanje, utrujenost, zaspanost, motnje spanja, nemir, napadalnost, motnje zbranosti, pozornosti in reakcijskega časa, depresija, zmedenost, motnje govora in vida, afazija, tremor, pareza, senzorične motnje, omotica, nebogljenost, izguba samonadzora, delirij, možganski krči, dremavica in nezavest vse do kome in vključno z njo, plitvo dihanje in bradikardija.

Poleg tega so lahko prisotni znaki reaktivnega povečanega tonusa simpatika, kot so znojenje, lepljiva koža, anksioznost, tahikardija, hipertenzija, palpitacije, angina pectoris in motnje srčnega ritma.

Klinična slika hudega hipoglikemičnega napada je lahko podobna tisti pri možganski kapi. Simptome je skoraj vedno mogoče obvladati s takojšnjim zaužitjem ogljikovih hidratov (sladkorja). Umetna sladila nimajo učinka.

Iz izkušenj z drugimi sulfonilsečninami je znano, da se hipoglikemija lahko kljub začetnim uspešnim protiukrepom ponovi.

V primeru hude ali dolgotrajne hipoglikemije, ki jo je le začasno mogoče nadzorovati z običajno količino sladkorja, je potrebna takojšnja zdravniška pomoč in včasih tudi sprejem v bolnišnico.

Dejavniki, ki povečujejo tveganje za pojav hipoglikemije, so:

- bolnikova nepripravljenost ali (pogosteje pri starejših bolnikih) nezmožnost za sodelovanje;
- podhranjenost, neredni ali izpuščeni obroki ali obdobja brez uživanja hrane;
- spremembe prehrane;
- neuravnoteženost med telesno dejavnostjo in vnosom ogljikovih hidratov;
- uživanje alkohola, še posebno v kombinaciji z izpuščanjem obrokov hrane;
- zmanjšano delovanje ledvic;
- hude motnje v delovanju jeter;
- prevelik odmerek zdravila Glimepirid Arrow tablete;
- nekatere nekompenzirane motnje delovanja sistema žlez z notranjim izločanjem, ki vplivajo na presnovo ogljikovih hidratov ali protiregulacijo hipoglikemije (kot na primer nekatere motnje delovanja ščitnice in insuficienca sprednjega režnja hipofize ali insuficienca skorje nadledvične žleze);
- sočasno jemanje nekaterih drugih zdravil (glejte poglavje 4.5).

Med zdravljenjem z zdravilom Glimepirid Arrow tablete je treba redno preverjati koncentracijo glukoze v krvi in urinu. Poleg tega je priporočljivo določati delež glikoziliranega hemoglobina.

Med zdravljenjem z zdravilom Glimepirid Arrow tablete je treba redno preverjati delovanje jeter in krvno sliko (zlasti levkocite in trombocite).

V stresnih okoliščinah (npr. pri poškodbah, akutnih kirurških posegih, okužbah, ki jih spremlja povišana telesna temperatura, itn.) je lahko indiciran začasen prehod na insulin.

Izkušnje z uporabo zdravila Glimepirid Arrow tablete pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem jeter ali pri bolnikih na hemodializi ni. Pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem ledvic ali jeter je indiciran prehod na insulin.

Zdravljenje bolnikov, ki imajo pomanjkanje G6PD, s sulfonilsečninskimi zdravili ima lahko za posledico pojav hemolitične anemije. Ker glimepirid spada v skupino sulfonilsečninskih zdravil, je pri bolnikih s pomanjkanjem G6PD potrebna previdnost. Upoštevati je treba možnost uporabe zdravil, ki ne izhajajo iz sulfonilsečnine.

Zdravilo Glimepirid Arrow tablete vsebujejo laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno jemanje zdravila Glimepirid Arrow tablete skupaj z nekaterimi drugimi zdravili lahko privede do neželenega povečanja ali zmanjšanja hipoglikemičnega učinka glimepirida. Zato smejo bolniki druga zdravila jemati le z zdravnikovo vednostjo (ali če zdravnik tako predpiše).

Glimepirid se presnavlja s citokromom P450 2C9 (CYP2C9). Znano je, da na njegovo presnavljanje vpliva sočasno dajanje snovi, ki inducirajo CYP2C9 (npr. rifampicin) ali njegovih zaviralcev (npr. flukonazol).

Rezultati, dobljeni v *in vivo* raziskavi medsebojnih delovanj, ki so navedeni v literaturi, kažejo, da flukonazol, eden izmed najmočnejših zaviralcev CYP2C9, poveča glimepiridovo površino pod krivuljo (AUC) za približno dvakrat.

Na osnovi izkušenj z zdravilom Glimepirid Arrow tablete in drugimi sulfonilsečninskimi zdravili je treba omeniti naslednja medsebojna delovanja.

Do povečanega hipoglikemičnega učinka, in s tem v nekaterih primerih do hipoglikemije, lahko pride, kadar se sočasno z glimepiridom jemlje katero izmed naslednjih zdravil:

- fenilbutazon, azapropazon in oksifenbutazon
- insulin in peroralna antidiabetična zdravila kot je metformin
- salicilati in p-amino salicilna kislina
- anabolični steroidi in moški spolni hormoni
- kloramfenikol, nekateri dolgo delujoči sulfonamidi, tetraciklini, kinolonski antibiotiki in klaritromicin
- kumarinski antikoagulanti
- fenfluramin
- dizopiramid
- fibrati
- zaviralci ACE
- fluoksetin, zaviralci MAO
- alopurinol, probenecid, sulfinpirazon
- simpatikolitiki
- ciklo-, tro- in ifosfamidi
- mikonazol, flukonazol
- pentoksifilin (velik parenteralni odmerek)
- tritokvalin

Do zmanjšanja hipoglikemičnega učinka in s tem do povečanih ravni glukoze v krvi lahko pride, kadar se sočasno z glimepiridom jemlje katero izmed naslednjih zdravil:

- estrogeni in progestageni
- saluretiki, tiazidni diuretiki
- sredstva, ki spodbujajo delovanje ščitnice, glukokortikoidi
- derivati fenotiazina, klorpromazin
- adrenalin in simpatikomimetiki
- nikotinska kislina (veliki odmerki) in derivati nikotinske kisline
- odvajala (dolgotrajna uporaba)
- fenitoin, diazoksid
- glukagon, barbiturati in rifampicin
- acetazolamid

Zaviralci H₂ receptorjev, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, klonidin in reserpin lahko bodisi okrepijo ali oslabijo vpliv na zmanjševanje koncentracije glukoze v krvi.

Pod vplivom simpatikolitičnih zdravil, kot so na primer zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, klonidin, gvanetid in reserpin, se lahko znaki adrenergične protiregulacije, kar zadeva hipoglikemijo, zmanjšajo ali pa so odsotni.

Uživanje alkohola lahko na nepredvidljiv način okrepi ali oslabi hipoglikemično delovanje glimepirida.

Glimepirid lahko bodisi okrepi ali oslabi učinke kumarinskih derivatov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost:

Tveganje, povezano s sladkorno boleznijo

Nenormalne ravni glukoze med nosečnostjo so povezane s povečano pogostnostjo pojavljanja prirojenih nenormalnosti in smrtnih primerov ob porodu. Zato je med nosečnostjo treba skrbno preverjati ravni glukoze, da bi se izognili tveganju za pojav teratogenih učinkov. V takšnih okoliščinah je treba uporabljati insulin. Bolnice, ki nameravajo zanositi, morajo o tem obvestiti svojega zdravnika.

Tveganje, povezano z glimepiridom

Na razpolago ni dovolj podatkov o uporabi glimepirida pri nosečnicah. V raziskavah na živalih so se pokazali škodljivi vplivi na razmnoževanje, ki so bili po vsej verjetnosti povezani s farmakološkim delovanjem (hipoglikemija) glimepirida (glejte poglavje 5.3).

Zato se glimepirida v vsem obdobju nosečnosti ne sme uporabljati.

Pri zdravljenju z glimepiridom je treba v primeru, da bolnica načrtuje nosečnost ali v primeru, da je nosečnost ugotovljena, čimprej preiti na zdravljenje z insulinom.

Dojenje:

Ni znano, ali glimepirid pri ljudeh prehaja v mleko. Glimepirid se izloča v mleko pri podganah. Ker se drugi derivati sulfonilsečnine izločajo v mleko pri ljudeh in ker obstaja tveganje, da bi pri dojenem otroku lahko prišlo do hipoglikemije, med zdravljenjem z glimepiridom dojenje ni priporočljivo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Niso bile opravljene nikakršne raziskave o vplivih na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Bolnikova zbranost in sposobnost reagiranja se lahko poslabšata zaradi hipoglikemije ali hiperglikemije, pa tudi, na primer, zaradi prizadetosti vida. To je lahko nevarno v okoliščinah, v katerih sta ti sposobnosti posebno pomembni (npr. pri vožnji avtomobila ali pri upravljanju s stroji).

Bolnikom je treba svetovati, naj upoštevajo varnostne ukrepe, da bi preprečili hipoglikemijo med vožnjo vozila. To je posebej pomembno pri tistih bolnikih, pri katerih je zmožnost zaznavanja opozorilnih znakov hipoglikemije zmanjšana, ali pa je sploh ni, in pri tistih, pri katerih pogosto pride do hipoglikemije. Treba je razmisliti o tem, ali je priporočljivo, da bolnik v takih okoliščinah vozi ali upravlja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Na osnovi izkušenj z zdravilom Glimepirid Arrow tablete in drugimi sulfonilsečninami je treba omeniti naslednje neželene učinke. Ti so navedeni spodaj, razvrščeni pa so po organskih sistemih in pogostnosti pojavljanja.

Pogostnosti pojavljanja so definirane kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $<1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), zelo redki ($<1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki: trombocitopenija, levkopenija, granulocitopenija, agranulocitoza, eritropenija, hemolitična anemija in pancitopenija; ta stanja so po prenehanju zdravljenja običajno reverzibilna.

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: levkocitoklastični vaskulitis, blage preobčutljivostne reakcije, ki se lahko razvijejo v hude reakcije z dispnejo, znižanjem krvnega tlaka in včasih s šokom.

Neznana: lahko se pojavijo navzkrižne alergije s sulfonilsečninami, sulfonamidi ali sorodnimi snovmi.

Presnovne in prehranske motnje

Redki: hipoglikemija.

Te hipoglikemične reakcije se večinoma pojavijo takoj, lahko so hude in jih ni vedno lahko odpraviti. Pojav takih hipoglikemičnih reakcij je, tako kot pri drugih hipoglikemičnih zdravilih, odvisen od individualnih dejavnikov, npr. prehranskih navad in odmerjanja zdravila (glejte poleg tega tudi poglavje 4.4).

Očesne bolezni

Neznana: zaradi sprememb v koncentraciji glukoze v krvi se lahko pojavijo prehodne motnje vida, še posebno na začetku zdravljenja.

Bolezni prebavil

Zelo redki: navzeja, bruhanje, driska, napihnjenost trebuha, občutek nelagodja v trebuhu in bolečine v trebuhu; zdravljenje je treba zaradi teh pojavov le redko prekiniti.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Neznana: povečane ravni jetrnih encimov.

Zelo redki: nenormalno delovanje jeter (npr. s holestazo in zlatenico), hepatitis in odpoved delovanja jeter.

Bolezni kože in podkožja

Neznana: lahko se pojavijo preobčutljivostne reakcije na koži, kot na primer srbenje, izpuščaji, koprivnica in preobčutljivost za svetlobo.

Preiskave

Zelo redki: zmanjšanje koncentracije natrija v krvi.

4.9 Preveliko odmerjanje

Po zaužitju prevelikega odmerka se lahko pojavi hipoglikemija, ki traja od 12 do 72 ur in se po začetni normalizaciji koncentracije glukoze v krvi lahko ponovi. Simptomi se lahko pojavijo šele do 24 ur po zaužitju glimepirida. Zato je na splošno priporočljivo opazovanje v bolnišnici. Lahko se pojavijo navzeja, bruhanje in bolečine v epigastriju. Na splošno lahko hipoglikemijo spremljajo nevrološki simptomi kot so nemir, tremor, motnje vida, težave s koordinacijo, zaspanost, koma in konvulzije.

Zdravljenje v prvi vrsti obsega preprečevanje absorpcije glimepirida z izzvanjem bruhanja, čemur sledi pitje vode ali limonade z aktivnim ogljem (adsorbent) in jemanje natrijevega sulfata (odvajalo). V primeru zaužitja velikih količin zdravila je indicirano izpiranje želodca, ki mu sledi dajanje aktivnega oglja in natrijevega sulfata. V primeru (zelo izrazitega) prevelikega odmerjanja je indiciran sprejem v bolnišnico na oddelku za intenzivno nego.

Čimprej je treba začeti dajati glukozo, po potrebi z intravensko bolusno injekcijo 50 ml 50 % raztopine, čemur sledi infuzija 10 % raztopine, ob strogem nadzoru glukoze v krvi. Nadaljnje zdravljenje naj bo simptomatsko.

Še posebno pri zdravljenju hipoglikemije, do katere je prišlo zaradi nenamerne zaužitja prevelikega števila tablet Glimepirid Arrow pri dojenčkih in majhnih otrocih, je treba odmerek glukoze dati kolikor je le mogoče previdno, da bi se izognili možnosti, da bi povzročili nevarno hiperglikemijo. Koncentracijo glukoze v krvi je treba skrbno spremljati.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Peroralni antidiabetiki: Sulfonamidni antidiabetiki, derivati sečnine. Oznaka ATC: A10B B12.

Glimepirid je peroralno učinkovita hipoglikemična snov, ki spada v skupino sulfonilsečnin. Lahko se uporablja pri sladkorni bolezni, ki ni odvisna od insulina.

Glimepirid deluje predvsem s spodbujanjem izločanja insulina iz celic beta v trebušni slinavki.

Tako kot pri drugih sulfonilsečninah, ta učinek temelji na večji odzivnosti celic beta v trebušni slinavki na fiziološki glukozni dražljaj. Poleg tega se zdi, da ima glimepirid izrazite ekstrapankreatične učinke, kar se domneva tudi za druge derivate sulfonilsečnine.

Sproščanje insulina:

Sulfonilsečnine uravnavajo izločanje insulina z zapiranjem za ATP občutljivih kalijevih kanalčkov v membrani celic beta. Zaprtje kalijevih kanalčkov povzroči depolarizacijo celic beta zaradi česar se - z odprtjem kalcijevih kanalčkov - poveča dotok kalcija v celico. To vodi k izločanju insulina z eksocitozo.

Glimepirid se z veliko izmenjevalno hitrostjo veže na membransko beljakovino v celicah beta, povezano s kalijevimi kanalčki, občutljivimi za ATP, vendar pa je to mesto različno od običajnega vezavnega mesta za sulfonilsečnino.

Ekstrapankreatično delovanje:

Ekstrapankreatična učinka sta, na primer, izboljšanje občutljivosti perifernega tkiva za insulin in zmanjšanje privzema insulina v jetrih.

Privzem glukoze iz krvi v periferna mišična in maščobna tkiva poteka s pomočjo posebnih transportnih beljakovin, ki se nahajajo v membranah celic. Prenos glukoze v ta tkiva je tista stopnja, ki omejuje hitrost uporabe glukoze. Glimepirid zelo hitro poveča število molekul za aktiven prenos glukoze v plazemskih membranah mišičnih in maščobnih celic, kar ima za posledico spodbujen privzem glukoze.

Glimepirid poveča aktivnost fosfolipaze C, specifične za glikozil-fosfatidilinozitol, kar je morda povezano z indukcijo lipogeneze in glikogeneze, ki jo zdravilo povzroči v izoliranih maščobnih in mišičnih celicah.

Glimepirid zavira nastajanje glukoze v jetrih, ker poveča znotrajcelično koncentracijo fruktoze-2,6-bifosfata, ki nato zavira glukoneogenezo.

Splošno

Pri zdravih osebah je najmanjši učinkoviti peroralni odmerek približno 0,6 mg.

Učinek glimepirida je odvisen od odmerka in je ponovljiv. Zmanjšanje izločanja insulina, kot fiziološki odziv na akutno telesno obremenitev, je med uporabo glimepirida ohranjeno.

Učinek zdravila se ni pomembno razlikoval v primeru, da je bilo uporabljeno 30 minut pred obrokom, ali tik pred njim. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je dober 24-urni nadzor presnove mogoče doseči z enim samim odmerkom na dan.

Čeprav je hidrokso presnovek glimepirida pri zdravih osebah povzročil majhno, vendar pomembno zmanjšanje koncentracije glukoze v serumu, gre na račun tega le manjši del celotnega učinka zdravila.

Kombinirano zdravljenje z metforminom

Ena od raziskav je pokazala, da se je pri bolnikih, pri katerih z največjim odmerkom metformina ni bil dosežen ustrezen nadzor, nadzor presnove med sočasnim zdravljenjem z glimepiridom izboljšal v primerjavi s samim metforminom.

Kombinirano zdravljenje z insulinom

Podatki, ki se nanašajo na kombinirano zdravljenje z insulinom, so omejeni. Pri bolnikih, pri katerih z največjim dnevnim odmerkom glimepirida ni bil dosežen ustrezen nadzor, je mogoče začeti sočasno zdravljenje z insulinom. V dveh raziskavah so s to kombinacijo dosegli enako izboljšanje nadzora presnove kot samo z insulinom; vendar pa je bil pri kombiniranem zdravljenju potreben manjši povprečni odmerek insulina.

Posebne skupine bolnikov

Otroci in mladostniki

Kontrolirana klinična študija z glimepiridom v odmerkih do 8 mg ali metforminom v odmerkih do 2000 mg na dan, ki je trajala 24 tednov, je bila izvedena pri 285 otrocih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih od 8 do 17 let.

Glimepirid in metformin sta pomembno zmanjšala vrednost HbA_{1c} glede na izhodišče (glimepirid - 0,95 (SE 0,41); metformin -1,39 (SE 0,40)). Vseeno pa glimepirid ni dosegel kriterija, da je ne-inferioren metforminu pri povprečnem zmanjšanju vrednosti HbA_{1c} glede na izhodišče. Razlika med zdravljenjem z glimepiridom in metforminom je bila za 0,44 % v prid metforminu. Zgornja meja (1,05) 95 % intervala zaupanja glede razlike ni bila pod 0,3 % mejo, ki določa ne-inferiornost.

Pri otrocih, v primerjavi z odraslimi bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2, niso opazili nobenih novih podatkov o varnostni zdravljenja z glimepiridom.

Na voljo ni podatkov o učinkovitosti in varnosti glimepirida po dolgotrajni uporabi pri otrocih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Biološka uporabnost glimepirida je po peroralnem dajanju popolna. Uživanje hrane nima nobenega pomembnega vpliva na absorpcijo, le hitrost absorpcije se rahlo zmanjša. Največje koncentracije v serumu (C_{max}) so dosežene približno 2,5 ure po peroralnem zaužitju (povprečno 0,3 µg/ml med večkratnim odmerjanjem 4 mg na dan), razmerje med odmerkom ter C_{max} in AUC (površina pod krivuljo, ki prikazuje koncentracijo v odvisnosti od časa) pa je linearno.

Porazdelitev:

Glimepirid ima zelo majhen volumen porazdelitve (približno 8,8 litrov), kar približno ustreza porazdelitvenemu prostoru albumina. Je v veliki meri (> 99%) vezan na beljakovine, njegov očistek pa je majhen (približno 48 ml/min).

Pri živalih se glimepirid izloča v mleko. Glimepirid prehaja preko placente. Prehajanje preko krvno-možganske pregrade je majhno.

Biotransformacija in izločanje:

Povprečen najpomembnejši razpolovni čas izločanja iz seruma, ki je pomemben za koncentracije v serumu pri večkratnem odmerjanju, je približno od 5 do 8 ur. Po dajanju velikih odmerkov so ugotovili nekoliko daljše razpolovne čase.

Po posamičnem odmerku radioaktivno označenega glimepirida je bilo 58 % radioaktivnosti zaznani v urinu in 35 % v blatu. Nespremenjene spojine v urinu niso zaznali. Tako v urinu kot v blatu so ugotovili dva presnovka: hidroksi derivat in karboksi derivat, ki najverjetneje izhajata iz presnove v

jetrih (glavni encim je CYP2C9). Po peroralnem dajanju glimepirida je bil končni razpolovni čas hidrokso derivata od 3 do 6 ur, končni razpolovni čas karboksi derivata pa od 5 do 6 ur.

Primerjava posamičnega in večkratnega odmerjanja enkrat na dan ni pokazala pomembnih razlik v farmakokinetiki; intraindividualne razlike so bile zelo majhne. Ni bilo nobenega pomembnejšega kopičenja.

Posebne skupine bolnikov

Farmakokinetika je bila pri moških in ženskah podobna, prav tako pa tudi pri mladih in starejših bolnikih (nad 65 let). Pri bolnikih z majhnim očistkom kreatinina se je očistek glimepirida nagibal k povečevanju, njegova povprečna koncentracija v serumu pa se je zmanjševala. To je bilo najverjetneje posledica hitrejšega izločanja zaradi manjše vezave na beljakovine. Izločanje obeh presnovkov preko ledvic je bilo zmanjšano. Na splošno ni pričakovati nobene dodatne nevarnosti kopičenja pri takih bolnikih.

Farmakokinetika pri petih bolnikih brez sladkorne bolezni po operaciji žolčevoda je bila enaka kot pri zdravih osebah.

Otroci in mladostniki

Študija, v kateri so preučevali farmakokinetiko, varnost in prenašanje glimepirida pri otrocih s sladkorno boleznijo tipa 2 po posameznih 1 mg odmerkih glimepirida, ki jih je 30 otrok (4 otroci, stari od 10 do 12 let, in 26 otrok, starih od 12 do 17 let) dobivalo po obroku, je pokazala, da so bile povprečne vrednosti $AUC_{(0-last)}$, C_{max} in $t_{1/2}$ podobne vrednostim, ki so bile opažene pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične učinke so opažali le pri izpostavljenostih, ki so v tolikšni meri presegale raven največje izpostavljenosti pri človeku, da je njihov pomen za klinično uporabo majhen, ali pa so bili ti učinki posledica farmakodinamičnega delovanja spojine (hipoglikemija). Ta ugotovitev temelji na običajnih raziskavah farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja. Pri tej zadnji (ki zajema embriotoksičnost, teratogenost in razvojno toksičnost) so opažene neželene učinke obravnavali kot učinke, do katerih je prišlo zaradi hipoglikemičnih učinkov, ki jih je zdravilo povzročilo pri brejih samicah in potomstvu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetil škrob (tip A)
povidon
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omoti iz prozorne PVC/Aclar 3000/aluminijeve folije po 20, 30, 50, 60, 90 in 120 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Arrow Generics Limited
Unit 2, Eastman Way
Stevenage
Hertfordshire
SG1 4SZ
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

1 mg tablete

30 tablet: 5363-I-2793/10

60 tablet: 5363-I-2794/10

90 tablet: 5363-I-2795/10

2 mg tablete

30 tablet: 5363-I-2796/10

60 tablet: 5363-I-2797/10

90 tablet: 5363-I-2798/10

3 mg tablete

30 tablet: 5363-I-2799/10

60 tablet: 5363-I-2800/10

90 tablet: 5363-I-2801/10

4 mg tablete

30 tablet: 5363-I-2802/10

60 tablet: 5363-I-2803/10

90 tablet: 5363-I-2804/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

7.9.2009/10.11.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5.8.2011