

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Glimepirid Lek 1 mg tablete
Glimepirid Lek 2 mg tablete
Glimepirid Lek 3 mg tablete
Glimepirid Lek 4 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 1 mg, 2 mg, 3 mg ali 4 mg glimepirida.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 142,22 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte v poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tablete

Glimepirid Lek 1 mg tablete: rožnate, rahlo melirane, podolgovate, ploščate tablete s posnetim robom, z zarezo na obeh straneh in napisom »G1« na eni strani.

Glimepirid Lek 2 mg tablete: zelene, rahlo melirane, podolgovate, ploščate tablete s posnetim robom, z zarezo na obeh straneh; z napisom »G2« na eni strani.

Glimepirid Lek 3 mg tablete: svetlo rumene, rahlo melirane, podolgovate, ploščate tablete s posnetim robom, z zarezo na obeh straneh; z napisom »G3« na eni strani.

Glimepirid Lek 4 mg tablete: modre, rahlo melirane, podolgovate, ploščate tablete s posnetim robom, z zarezo na obeh straneh; z napisom »G4« na eni strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Glimepirid je indiciran za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 v primerih, ko dieta, telesna dejavnost in znižanje telesne mase ne zadoščajo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

za peroralno uporabo

Temelji uspešnega zdravljenja sladkorne bolezni so pravilna prehrana, redna telesna dejavnost in redno preverjanje glukoze v krvi in urinu.

Tablete ali insulin ne morejo nadomestiti bolnikovega neupoštevanja priporočene diete.

Odmerek se določi glede na izvide meritev glukoze v krvi in urinu.

Za različne sheme odmerjanja so na razpolago ustrezne jakosti zdravila.

Začetni odmerek je 1 mg glimepirida na dan. Če se s tem doseže dober nadzor bolezni, je potrebno tak odmerek uporabiti za vzdrževalno zdravljenje.

Če je nadzor bolezni nezadovoljiv, je odmerek potrebno stopenjsko povečevati, v odvisnosti od koncentracije glukoze, s časovnimi presledki približno 1 do 2 tedna med posameznimi stopnjami, na 2, 3 ali 4 mg glimepirida na dan.

Odmerki, večji od 4 mg glimepirida na dan, dajo boljše rezultate le v izjemnih primerih. Največji priporočeni odmerek je 6 mg glimepirida na dan.

Pri bolnikih, pri katerih bolezni ni mogoče ustrezno nadzirati z najvišjim dovoljenim dnevnim odmerkom metformina, lahko uvedemo sočasno zdravljenje z glimepiridom. Zdravljenje se začne z majhnim odmerkom glimepirida in se ga stopenjsko povečuje glede na želeno raven metabolnega nadzora, a le dokler ne dosežemo največjega dovoljenega dnevnega odmerka. Odmerek metformina ostane pri tem nespremenjen. Kombinirano zdravljenje je treba izvajati pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Pri bolnikih, pri katerih bolezni ni mogoče ustrezno nadzirati z največjim dnevnim odmerkom glimepirida, po potrebi uvedemo sočasno zdravljenje z insulinom. Zdravljenje začnemo z nizkim odmerkom insulina in ga postopoma povečujemo do dnevnega odmerka, ki je odvisen od želene ravni metabolnega nadzora. Odmerek glimepirida ostane pri tem nespremenjen. Kombinirano zdravljenje je treba izvajati pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Običajno zadošča enkratni dnevni odmerek glimepirida. Zaužiti ga je priporočljivo neposredno pred ali med izdatnim zajtrkom, če pa bolnik ne zajtrkuje, pa tik pred ali med prvim glavnim obrokom.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, se izpuščenega odmerka ne sme nadomestiti s povečanim naslednjim odmerkom.

Če se po zaužitju enega miligrama glimepirida dnevno pojavi hipoglikemična reakcija pomeni, da lahko bolezen nadzorujemo samo z dieto.

Med zdravljenjem se lahko potreba po glimepiridu zmanjša, saj je boljši nadzor sladkorne bolezni povezan z višjo občutljivostjo za insulin. Da bi se izognili nastanku hipoglikemije, moramo zato pravočasno razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja. Sprememba odmerka je lahko potrebna tudi v primeru spremembe bolnikove telesne mase ali načina življenja oziroma drugih dejavnikov, ki povečujejo tveganje za pojav hipo- ali hiperglikemije.

Prehod z drugih peroralnih hipoglikemičnih zdravil na zdravljenje z glimepiridom

Prehod z drugih peroralnih hipoglikemičnih zdravil na zdravljenje z glimepiridom je običajno mogoč. Pri prehodu na zdravljenje z glimepiridom je treba upoštevati jakost in razpolovno dobo zdravil, ki jih je bolnik jemal prehodno. V nekaterih primerih, zlasti pri antidiabetikih z dolgo razpolovno dobo (npr. klorpropamid), je priporočljivo za nekaj dni prekiniti jemanje zdravila, da bi zmanjšali tveganje za pojav hipoglikemičnih reakcij zaradi aditivnega učinka.

Priporočen začetni odmerek je 1 mg glimepirida na dan. Glede na odziv je odmerjanje glimepirida mogoče stopenjsko povečevati, kot je bilo navedeno zgoraj.

Prehod z insulina na glimepirid

V izjemnih primerih, ko se bolezen pri bolnikih z sladkorno boleznijo tipa 2 obvladuje z insulinom, bi lahko bil indiciran prehod na glimepirid.

Prehod mora potekati pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic ali jeter:

Glejte poglavje 4.3.

Pediatrična populacija

Na razpolago ni nobenih podatkov o uporabi glimepirida pri bolnikih, mlajših od 8 let. Obstajajo le omejeni podatki o uporabo glimepirida, kot samostojnega zdravila, pri otrocih v starosti od 8 do 17 let (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Podatki o varnosti in učinkovitosti, ki so na razpolago za pediatrično populacijo, so nezadostni, zato taka uporaba ni priporočljiva.

Način uporabe

Tablete je treba zaužiti brez žvečenja z nekaj tekočine.

4.3 Kontraindikacije

Glimepirida ne smemo uporabljati v naslednjih primerih:

- pri preobčutljivosti na glimepirid, druge sulfonilsečnine ali sulfonamide ali na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- pri sladkorni bolezni tipa 1,
- pri diabetični komi,
- pri ketoacidozi,
- pri hudi ledvični ali jetrni disfunkciji. V primeru hude ledvične ali jetrne disfunkcije je potreben prehod na insulin.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Glimepirid je treba vzeti neposredno pred ali med obrokom.

Zdravljenje z glimepiridom lahko povzroči hipoglikemijo, kadar obroki niso redni in še zlasti, kadar jih bolnik izpušča. Možni simptomi hipoglikemije so glavobol, huda lakota, slabost, bruhanje, utrujenost, zaspanost, motnje spanja, nemir, napadalnost, slabša sposobnost koncentracije, pripravljenosti in odzivanja, depresivnost, zmedenost, motnje vida in govora, afazija, tremor, pareza, motnje čutnega zaznavanja, omotičnost, občutek nemoči, izguba samonadzora, delirij, cerebralne konvulzije, somnolenca in izguba zavesti vključno s komo, plitvo dihanje in bradikardija.

Pojavijo se lahko tudi znaki adrenergične protiregulacije, kot na primer znojenje, lepljiva koža, anksioznost, tahikardija, hipertenzija, palpitacije, angina pectoris in srčna aritmija.

Klinična slika hudega napada hipoglikemije je lahko podobna apopleksiji. Po zaužitju ogljikovih hidratov (sladkorja) simptomi praviloma izginejo. Umetna sladila nimajo učinka.

Iz uporabe drugih sulfonilsečnin je znana obstoječa verjetnost ponovitve hipoglikemije kljub začetnemu izboljšanju stanja.

Huda ali dolgotrajna hipoglikemija, ki jo lahko začasno nadzorujemo z običajno količino sladkorja, zahteva takojšnjo zdravniško pomoč in včasih bolnišnično zdravljenje.

Dejavniki, ki povečajo tveganje pojava hipoglikemije, so:

- nepripravljenost ali (pogosteje pri starejših bolnikih) nezmožnost sodelovanja bolnika v programu zdravljenja,
- slaba prehranjenost, neredni obroki, izpuščanje obrokov ali obdobja stradanja,
- spremembe prehranjevalnih navad,
- neravnovesje med telesno dejavnostjo in vnosom ogljikovih hidratov,
- uživanje alkohola, zlasti hkrati z izpuščenimi obroki,
- oslabiljeno delovanje ledvic,
- huda disfunkcija jeter,
- preveliko odmerjanje glimepirida,
- nekatere nekompenzirane endokrine motnje, ki vplivajo na presnovo ogljikovih hidratov ali protiregulacijo hipoglikemije (na primer pri nekaterih motnjah delovanja ščitnice, pri insuficienci sprednjega režnja hipofize, ali insuficienci skorje nadledvične žleze),
- sočasna uporaba nekaterih drugih zdravil (glejte poglavje 4.5).

Zdravljenje z glimepiridom zahteva redno nadzorovanje ravni glukoze v krvi in urinu.

Priporočljivo je tudi preverjanje deleža glikoziliranega hemoglobina.

Med zdravljenjem z glimepiridom je treba izvajati redne preiskave jeter in spremljati krvno sliko (zlasti za ugotavljanje števila levkocitov in trombocitov).

V stresnih okoliščinah (nesreče, nujne operacije, okužbe s povišano telesno temperaturo, ipd.) je lahko indiciran začasen prehod na insulin.

O uporabi glimepirida pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter in pri bolnikih na dializi ni podatkov. Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter je indiciran prehod na insulin.

Pri bolnikih s pomanjkanjem encima glukoze-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD) lahko zdravljenje s sulfonilsečninami povzroči hemolitično anemijo. Ker glimepirid spada v skupino sulfonilsečnin, je potrebna pri bolnikih s pomanjkanjem encima G6PD posebna pozornost. Priporočljivo je razmisliti o alternativnem zdravljenju z ne-sulfonilsečninskimi zdravili.

To zdravilo vsebuje 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

Če se glimepirid jemlje skupaj z nekaterimi drugimi zdravili, lahko pride do neželenega stopnjevanja in zmanjšanja hipoglikemičnega učinka glimepirida. Zato smejo bolniki jemati druga zdravila samo, če mu jih predpiše zdravnik oz. odobri njihovo uporabo.

Glimepirid se presnavlja s citokromom P450 2C9 (CYP2C9). Znano je, da sočasno jemanje CYP2C9 spodbujevalcev (npr. rifampicina) ali zaviralcev (npr. flukonazola) vpliva na presnovo glimepirida.

V literaturi objavljeni rezultati raziskav o medsebojnem delovanju *in vivo* kažejo, da flukonazol, eden najmočnejših zaviralcev CYP2C9, poveča AUC glimepirida za približno dvakrat.

Na podlagi izkušenj z glimepiridom in drugimi sulfonilsečninami je potrebno omeniti naslednje interakcije.

Okrepitev učinka na znižanje glukoze v krvi, zaradi česar lahko v nekaterih primerih pride do pojava hipoglikemije, kadar se uporabi katero izmed naslednjih zdravil, na primer:

- fenilbutazon, azapropazon in oksifenbutazon,
- insulin in peroralni antidiabetiki, kot je metformin,
- salicilati in para-aminosalicilna kislina,
- anabolni steroidi in moški spolni hormoni,
- kloramfenikol, nekateri dolgodelujoči sulfonamidi, tetraciklini, kinolonski antibiotiki in klaritromicin,
- kumarinski antikoagulantni,
- fenfluramin,
- dizopiramid,
- fibrati,
- zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE),
- fluoksetin, zaviralci MAO,
- alopurinol, probenecid, sulfinpirazon,
- simpatikolitiki,
- ciklofosfamid, trofosfamid in ifosfamid,
- mikonazol, flukonazol,
- pentoksifilin (velik parenteralni odmerek),
- tritokvalin.

Kadar bolnik jemlje katero izmed spodaj naštetih zdravil, lahko pride do oslabitve učinka na znižanje glukoze v krvi in s tem do povečanih ravni glukoze, na primer:

- estrogene in progestagene,
- saluretike, tiazidne diuretike,
- sredstva za stimulacijo ščitnice, glukokortikoide,
- fenotiazinske derivate, klorpromazin,
- adrenalin in simpatikomimetike,
- nikotinsko kislino (velike odmerke) in derivate nikotinske kisline,
- odvajala (dolgotrajna uporaba),
- fenitoin, diazoksid,
- glukagon, barbiturate in rifampicin,
- acetazolamid.

Antagonisti H₂, zaviralci beta, klonidin in reserpin lahko učinek zniževanja glukoze v krvi stopnjujejo ali oslabijo.

Pod vplivom simpatikolitikov, zdravil kot so zaviralci beta, klonidin, gvanetidin in reserpin, znamenja adrenergične protiregulacije hipoglikemije popustijo ali izginejo.

Uživanje alkohola lahko poveča ali zmanjša hipoglikemični učinek glimepirida na nepredvidljiv način.

Glimepirid lahko poveča ali zmanjša učinek derivatov kumarina.

Holesevelam se veže na glimepirid in zmanjša absorbcijo glimepirida iz gastro-intestinalnega trakta. Interakcije niso opazili, če je bil glimepirid zaužit vsaj 4 ure pred zaužitjem holesevelama. Zato naj se glimepirid zaužije vsaj 4 ure pred holesevelamom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Tveganje, povezano s sladkorno boleznijo

Nenormalne ravni glukoze v krvi med nosečnostjo so povezane z višjo incidenco prirojenih okvar in perinatalno smrtnostjo. Da bi se izognili teratogenim učinkom, je treba raven glukoze v krvi med nosečnostjo skrbno spremljati in nadzorovati. V takšnih primerih naj nosečnice prejemajo insulin. Bolnice, ki nameravajo zanositi, naj o tem obvestijo zdravnika.

Tveganje, povezano z glimepiridom

O uporabi glimepirida pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Raziskave na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost, ki je najverjetneje povezana s farmakološkim učinkom (hipoglikemija) glimepirida (glejte poglavje 5.3).

Glimepirid se zato ne sme uporabljati med nosečnostjo. Če bolnica, ki prejema glimepirid in načrtuje nosečnost ali pa ugotovi, da je že noseča, mora čim prej preiti na zdravljenje z insulinom.

Dojenje

Izločanje glimepirida v materino mleko ni znano. Pri podganah se glimepirid izloča v mleko. Ker sulfonilsečnine prehajajo v materino mleko in ker obstaja tveganje za hipoglikemijo pri dojenih otrocih, se dojenje med zdravljenjem z glimepiridom odsvetuje.

Plodnost

Podatkov o plodnosti ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Raziskave o vplivu glimepirida na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene.

Hipoglikemija, hiperglikemija ali, na primer, motnje vida lahko zmanjšajo bolnikovo sposobnost koncentracije in reagiranja, kar predstavlja veliko tveganje v okoliščinah, ko so te sposobnosti bistvenega pomena (npr. pri vožnji avtomobila ali upravljanju strojev).

Bolnike je treba opozoriti, naj upoštevajo ustrezne varnostne ukrepe, da med vožnjo z avtomobilom ali upravljanjem strojev ne bi prišlo do hipoglikemije. To je posebej pomembno pri

bolnikih z zmanjšano ali odsotno sposobnostjo prepoznavanja opozorilnih znamenj hipoglikemije ali pri osebah s pogostimi napadi hipoglikemije. Treba je presoditi ali sta v takšnih okoliščinah vožnja in upravljanje strojev sploh priporočljiva.

4.8 Neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki iz kliničnih preskušanj so bili razdeljeni na podlagi dosedanjih izkušenj z glimepiridom in z drugimi sulfonilsečninami glede na organski sistem in po padajoči pogostnosti:

zelo pogosti ($\geq 1/10$),
pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$),
občasni ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$),
redki ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$),
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, ki so običajno reverzibilne po prenehanju jemanja zdravila.

Neznana: huda trombocitopenija s številom trombocitov manj kot 10.000/ μ l in trombocitopenično purpuro.

Bolezni imunskega sistema

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

Neznana: možna je navzkrižna alergenost s sulfonilsečninami, sulfonamidi in sorodnimi snovmi.

Presnovne in prehranske motnje

Redki: hipoglikemija.

Te hipoglikemične reakcije so praviloma takojšnje, lahko so zelo resne in včasih težko obvladljive. Tako kot pri vseh drugih načinih zdravljenja hipoglikemije je pojav teh reakcij odvisen od posameznih dejavnikov, kot so prehranjevalne navade in odmere (glejte poglavje 4.4).

Bolezni oči

Neznana: zaradi sprememb ravni glukoze v krvi so zlasti na začetku zdravljenja možne prehodne motnje vida.

Bolezni prebavil

Redki: disgevizija.

Zelo redki: slabost, bruhanje, driska, pritisk v epigastriju, napihnjenost in bolečine v trebuhu, zaradi katerih je zdravljenje le redko treba prekiniti.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

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

Neznana: povečanje ravni jetrnih encimov.

Bolezni kože in podkožnega tkiva

Redki: alopecija.

Neznana: pojavijo se lahko preobčutljivostne kožne reakcije, kot so srbenje, izpuščaji in koprivnica ter preobčutljivost na svetlobo.

Preiskave

Redki: povečanje telesne mase.

Zelo redki: zmanjšanje koncentracije natrija v krvi.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Po zaužitju prevelikega odmerka se lahko pojavi hipoglikemija, ki traja od 12 do 72 ur in se lahko po začetnem izboljšanju ponovi. Simptomi se lahko pojavijo šele do 24 ur po zaužitju zdravila. Na splošno je priporočljivo opazovanje v bolnišnici. Lahko se pojavijo slabost, bruhanje in epigastrične bolečine. Na splošno lahko hipoglikemijo spremljajo nevrološki simptomi, kot so vznemirjenost, tremor, motnje vida, motnje koordinacije, zaspanost, koma in konvulzije.

Zdravljenje

Posledice prevelikega odmerjanja zdravimo primarno s preprečevanjem absorpcije s sprožitvijo bruhanja in zatem pitjem vode ali limonade z aktivnim ogljem (adsorbent) in natrijevim sulfatom (laksativ). Če je bolnik zaužil veliko količino zdravila, je potrebno izpiranje želodca, ki mu sledi aktivno oglje in natrijev sulfat. V primeru (zelo močno) prekoračenih odmerkov je potrebno zdravljenje na oddelku za intenzivno nego. Bolniku je treba čimprej dati glukozo, po potrebi v intravenskem bolusu v obliki 50 ml 50% raztopine, nato pa še v obliki infuzije 10% raztopine, pri čemer je treba strogo spremljati raven glukoze v krvi. Nadaljnje zdravljenje mora biti simptomatsko.

Pediatrična populacija

Še zlasti kadar se zdravi hipoglikemijo zaradi nenamernega zaužitja glimepirida pri dojenčkih in majhnih otrocih, je treba odmerek glukoze, ki se ga uporabi, skrbno nadzorovati, da se prepreči možnost pojava nevarne hiperglikemije. Raven glukoze v krvi je treba skrbno spremljati.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antidiabetiki, brez insulinov, sulfonilsečnine, oznaka ATC: A10BB12

Glimepirid je peroralno učinkovita hipoglikemična snov, ki spada v skupino sulfonilsečnin. Uporablja se lahko pri od insulina neodvisni sladkorni bolezni.

Mehanizem delovanja

Glimepirid deluje predvsem s spodbujanjem izločanja insulina iz beta celic trebušne slinavke.

Tako kot pri drugih sulfonilsečninah temelji ta učinek na povečani odzivnosti beta celic trebušne slinavke na fiziološko stimulacijo z glukozo. Poleg tega se zdi, da glimepirid učinkuje tudi zunaj trebušne slinavke, ki jih imajo domnevno tudi druge sulfonilsečnine.

Sproščanje insulina

Sulfonilsečnine uravnavajo izločanje insulina tako, da zaprejo od ATP odvisne kalijeve kanalčke v membrani beta celice. Zaprtje kalijevih kanalčkov povzroči depolarizacijo beta celic, zaradi česar se – z odprtjem kalcijevih kanalčkov - zveča dotok kalcija v celice.

To sproži izločanje insulina z eksocitozo.

Glimepirid se z veliko hitrostjo izmenjave veže na membransko beljakovino beta celice, povezano z od ATP odvisnimi kalijevimi kanalčki, vendar ne gre za mesto vezave, ki je običajno za sulfonilsečnine.

Delovanje zunaj trebušne slinavke

Med ekstrapankreatičnimi učinki so na primer izboljšanje občutljivosti perifernih tkiv za insulin in zmanjšan privzem insulina v jetrih.

Prenos glukoze iz krvi v periferno mišično in maščobno tkivo poteka s pomočjo posebnih transportnih beljakovin, ki se nahajajo v celični membrani. Transport glukoze v ta tkiva je stopnja, ki omejuje hitrost uporabe glukoze. Glimepirid zelo hitro poveča število dejavnih transporterjev za glukozo v plazemski membrani mišičnih in maščobnih celic, kar ima za posledico boljši privzem glukoze.

Glimepirid spodbudi delovanje glikozil-fosfatidilinositol-specifične fosfolipaze C, kar lahko pripišemo z zdravilom povzročeni lipogenezi in glikogenezi v izoliranih maščobnih in mišičnih celicah.

Glimepirid zavira nastajanje glukoze v jetrih tako, da poveča znotrajcelično koncentracijo fruktoze-2,6 bisfosfata, ki zavira glukoneogenezo.

Splošno

Pri zdravih osebah je najmanjši učinkoviti peroralni odmerek približno 0,6 mg. Učinek glimepirida je odvisen od odmerka in je ponovljiv. Fiziološki odgovor na akutno telesno dejavnost, zmanjšano izločanje insulina, je med zdravljenjem z glimepiridom ohranjeno.

Učinek zdravila se ni pomembno razlikoval, če ga je bolnik vzel 30 minut pred obrokom ali neposredno pred njim. Pri sladkornih bolnikih je mogoče dobro 24-urno presnovno urejenost doseči z enim samim odmerkom na dan.

Čeprav je hidrokso presnovek glimepirida pri zdravih osebah povzročil manjši, a pomemben upad koncentracije glukoze v serumu, pa je njegov prispevek k celotnemu učinku zdravila majhen.

Kombinirano zdravljenje z metforminom

Ena raziskava je pokazala, da je pri kombiniranem zdravljenju z glimepiridom nadzor nad koncentracijo glukoze v krvi v primerjavi z monoterapijo z metforminom boljši pri bolnikih, pri katerih ni možno vzdrževati primerne koncentracije glukoze v krvi z največjim odmerkom metformina.

Kombinirano zdravljenje z insulinom

Podatkov o kombiniranem zdravljenju z insulinom je malo.

Sočasno zdravljenje z insulinom lahko uvedemo pri bolnikih, pri katerih stanja ni mogoče zadovoljivo nadzorovati z največjim odmerkom glimepirida. Dve raziskavi sta pokazali, da tovrstno kombinirano zdravljenje privede do enako uspešnega nadzora koncentracije glukoze v krvi kot zdravljenje s samim insulinom, vendar je bil med kombiniranim zdravljenjem potreben manjši povprečni odmerek insulina.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Klinična raziskava z aktivnim nadzorom (glimepirid do 8 mg dnevno ali metformin do 2.000 mg dnevno), ki je trajala 24 tednov, so izvedli pri 285 otrocih (starih od 8 do 17 let) s sladkorno boleznijo tipa 2.

Tako glimepirid kot metformin sta povzročila pomembno zmanjšanje ravni HbA1c glede na izhodiščno vrednost (glimepirid -0,95 (SN 0,41); metformin -1,39 (SN 0,40)). Vendar pa glimepirid ni dosegel kriterija neinferiornosti glede na metformin pri povprečni spremembi ravni HbA1c glede na izhodišče. Razlika med zdravljenjema je znašala 0,44% v korist metformina. Zgornja meja (1,05) 95% intervala zaupanja pri razliki ni bila manjša od 0,3% meje neinferiornosti.

Po zdravljenju z glimepiridom pri otrocih ni bilo opaziti nobenih težav glede varnosti zdravljenja v primerjavi z odraslimi bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2. Pri pediatrični populaciji ni na razpolago nobenih podatkov o dolgoročni učinkovitosti in varnosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorbcija

Biološka uporabnost glimepirida po peroralnem zaužitju je popolna. Hrana na absorbcijo nima nobenega pomembnega vpliva, nekoliko zmanjšana je le hitrost absorbcije.

Najvišja koncentracija v serumu (C_{maks}) je dosežena približno 2,5 uri po zaužitju tablete (povprečno 0,3 $\mu\text{g/ml}$ med večkratnim odmerjanjem 4 mg na dan). Obstaja linearno razmerje med odmerkom in C_{maks} ter AUC (površina pod krivuljo čas/koncentracija).

Porazdelitev

Glimepirid ima zelo majhen volumen distribucije (približno 8,8 litra), kar približno ustreza distribucijskemu prostoru albumina. Je v veliki meri vezan na plazemske beljakovine (> 99%) in ima nizek očistek (približno 48 ml/min).

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

Biotransformacija in izločanje

Povprečni dominantni serumski razpolovni čas, ki je pomemben za koncentracije v serumu pri večkratnih odmerkih, znaša približno 5 do 8 ur. Pri visokih odmerkih so opazili nekoliko daljše razpolovne čase.

Po enkratnem odmerku radioaktivno označenega glimepirida, je bilo v urinu zaznati 58% radioaktivnosti, v blatu pa 35%. V urinu niso zaznali nobenih nespremenjenih substanc. Tako v urinu kot v blatu so opazili dva presnovka: hidroksi derivat in karboksi derivat, ki sta zelo verjetno posledica jetrne presnove (glavni encim je CYP2C9). Po peroralnem vnosu glimepirida je bil končni razpolovni čas hidroksi derivata 3–6 ur, razpolovni čas karboksi derivata pa 5–6 ur.

Primerjave med enkratnim odmerkom in večkratnimi odmerki enkrat dnevno niso pokazale pomembnejših razlik v farmakokinetiki, intraindividualna variabilnost pa je bila zelo majhna. Pomembnejšega kopičenja zdravila ni bilo opaziti.

Posebne skupine bolnikov

Farmakokinetika je bila pri moških in ženskah zelo podobna, prav tako pri mlajših in starejših bolnikih (starejših od 65 let). Pri bolnikih z nizkim očistkom kreatinina je očistek glimepirida praviloma naraščal, njegova povprečna serumska koncentracija pa se je zmanjševala, najverjetneje zaradi hitrejšega izločanja kot posledica manjše vezave na plazemske beljakovine. Zabeleženo je bilo slabše izločanje obeh presnovkov preko ledvic. Dodatnega tveganja za kopičenje zdravila pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic na splošno ni mogoče pričakovati.

Po operaciji žolčevoda pri petih bolnikih brez sladkorne bolezni je bila farmakokinetika enaka kot pri zdravih prostovoljcih.

Pediatrična populacija

Raziskava, v kateri so preučevali farmakokinetiko, varnost in prenašanje 1 mg enkratnega odmerka glimepirida pri 30 pediatričnih bolnikih (4 otroci stari od 10 do 12 let in 26 otrok starih od 12 do 17 let) s sladkorno boleznijo tipa 2, je pokazala podobno povprečno vrednost $AUC_{(0-\infty)}$, C_{maks} in $t_{1/2}$, kot so jo predhodno opažali pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične učinke so opažali samo pri odmerkih, ki so precej presegali najvišje dovoljene odmerke za človeka in so bili kot taki majhnega pomena za klinično uporabo, oziroma odmerkih, ki so bili rezultat farmakodinamičnega delovanja učinkovine (hipoglikemija). Ugotovitev temelji na običajnih raziskavah farmakološke varnosti, toksičnosti pri večkratnih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenosti in reprodukcijske toksičnosti. Pri slednjem (vključujoč embriotoksičnost, teratogenost in razvojno toksičnost) so ugotovljene neželene dogodke smatrali kot sekundarne, nastale zaradi hipoglikemičnih učinkov zdravila pri bregjih samicah in potomcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Glimepirid Lek 1 mg tablete: laktoza monohidrat, natrijev karboksimetilškrob (vrsta A), povidon K30, rdeči železov oksid (E172), mikrokristalna celuloza, magnezijev stearat.

Glimepirid Lek 2 mg tablete: laktoza monohidrat, natrijev karboksimetilškrob (vrsta A), povidon K30, rumeni železov oksid (E172), indigotin (E132), mikrokristalna celuloza, magnezijev stearat.

Glimepirid Lek 3 mg tablete: laktoza monohidrat, natrijev karboksimetilškrob (vrsta A), povidon K30, rumeni železov oksid (E172), mikrokristalna celuloza, magnezijev stearat.

Glimepirid Lek 4 mg tablete: laktoza monohidrat, natrijev karboksimetilškrob (vrsta A), povidon K30, indigotin (E132), mikrokristalna celuloza, magnezijev stearat.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

PVC/PE/PVDC/Al pretisni omot
1 mg: 30 mesecev
2 mg, 3 mg in 4 mg: 36 mesecev

PP vsebniki za tablete
1 mg: 24 mesecev
2 mg, 3 mg in 4 mg: 30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Glimepirid Lek 1 mg tablete:
pretisni omot iz PVC/PE/PVDC// aluminijske folije: 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 120 in 100x1
PP vsebnik z LDPE ali MDPE zaporko: 100 in 250

Glimepirid Lek 2 mg tablete:
pretisni omot iz PVC/PE/PVDC// aluminijske folije: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 120 in 100x1
PP vsebnik z LDPE ali MDPE zaporko: 100 in 250

Glimepirid Lek 3 mg tablete:
pretisni omot iz PVC/PE/PVDC// aluminijske folije: 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 120 in 100x1
PP vsebnik z LDPE ali MDPE zaporko: 100 in 250

Glimepirid Lek 4 mg tablete:
pretisni omot iz PVC/PE/PVDC// aluminijske folije: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 120 in 100x1
PP vsebnik z LDPE ali MDPE zaporko: 100 in 250

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/06/00700/001-066

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02. 02. 2006

Datum zadnjega podaljšanja: 13. 04. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08. 11. 2018