

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Trical 1 mg tablete

Trical 2 mg tablete

Trical 3 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Trical 1 mg tablete

Ena tableta vsebuje 1 mg glimepirida.

Trical 2 mg tablete

Ena tableta vsebuje 2 mg glimepirida.

Trical 3 mg tablete

Ena tableta vsebuje 3 mg glimepirida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Trical 1 mg vsebuje 75,40 mg laktoze monohidrat na tableto.

Trical 2 mg vsebuje 150,80 mg laktoze monohidrat na tableto.

Trical 3 mg vsebuje 149,50 mg laktoze monohidrat na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Trical 1 mg tablete

Bele neobložene tablete v obliki kapsule s poševnim robom.

Trical 2 mg tablete

Bele neobložene tablete v obliki kapsule s poševnim robom, z zarezo za lomljenje na eni strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

Trical 3 mg tablete

Rumene neobložene tablete v obliki kapsule s poševnim robom, z zarezo za lomljenje na eni strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Trical je indicirano za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, ko samo dieta, telesna vadba in zmanjšanje telesne mase ne zadoščajo.

Zdravilo Trical je indicirano za odrasle.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Osnova uspešnega zdravljenja sladkorne bolezni je ustrezna prehrana, redna telesna vadba in redno preverjanje glukoze v krvi in urinu. Peroralni antidiabetiki ali insulin ne morejo nadomestiti bolnikovega neupoštevanja priporočene diete.

Odmerek se določi na podlagi rezultatov meritev koncentracije glukoze v krvi in urinu.

Začetni odmerek je 1 mg glimepirida na dan. Če se z njim doseže dobro urejenost, ga je treba uporabljati tudi za vzdrževalno zdravljenje.

Za različne režime odmerjanja so na voljo ustrezne jakosti zdravila.

Če urejenost bolezni ni zadostna, je treba odmerek povečati glede na urejenost glikemije, in sicer postopoma (v presledku od 1 do 2 tednov med vsakim povečanjem) na 2, 3 ali 4 mg glimepirida na dan,.

Odmerjanje več kot 4 mg glimepirida na dan daje boljše rezultate samo v izjemnih primerih.

Največji priporočeni odmerek je 6 mg glimepirida na dan.

Pri bolnikih, ki z največjim dnevnim odmerkom metformina niso ustrezno urejeni, je mogoče uvesti sočasno zdravljenje z glimepiridom. Odmerek metformina ostane enak, zdravljenje z glimepiridom pa začnemo z majhnim odmerkom, ki ga postopoma povečujemo glede na želeno stopnjo presnovne urejenosti do največjega dnevnega odmerka. Kombinirano zdravljenje je treba začeti pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Pri bolnikih, ki z največjim dnevnim odmerkom glimepirida niso ustrezno urejeni, je po potrebi mogoče uvesti sočasno zdravljenje z insulinom. Odmerek glimepirida ostane enak, zdravljenje z insulinom pa začnemo z majhnim odmerkom, ki ga postopoma povečujemo glede na želeno stopnjo presnovne urejenosti. Kombinirano zdravljenje je treba začeti pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Običajno zadošča enkratni dnevni odmerek glimepirida. Priporočljivo je, da bolnik vzame ta odmerek tik pred obilnim zajtrkom ali med njim, če ne zajtrkuje pa tik pred ali med prvim glavnim obrokom.

Če odmerek pozabi vzeti, naj tega ne poskuša popraviti z zvečanjem naslednjega odmerka. Tablete je treba pogoltniti cele z nekaj tekočine.

Če ima bolnik pri jemanju 1 mg glimepirida na dan hipoglikemično reakcijo, to kaže, da lahko svoj krvni sladkor uravnava samo z ustrezno prehrano.

Ker je boljša urejenost sladkorne bolezni povezana z večjo občutljivostjo na insulin, se lahko potreba po glimepiridu med zdravljenjem zmanjša. Da bi preprečili hipoglikemijo, je treba razmisliti o pravočasnem zmanjšanju odmerka ali zdravljenje ukiniti. Prav tako bo morda treba prilagoditi odmerjanje, če se spremenijo bodisi bolnikova telesna masa ali način življenja bodisi drugi dejavniki, ki povečujejo tveganje za hipo- ali hiperglikemijo.

Prehod z drugih peroralnih antidiabetikov na glimepirid

Prehod z drugih peroralnih hipoglikemikov na glimepirid je ponavadi izvedljiv. Pri zamenjavi za glimepirid moramo upoštevati jakost in razpolovni čas prejšnjega zdravila. V nekaterih primerih, zlasti pri antidiabetikih z dolgim razpolovnim časom (npr. klorpropamid), je

priporočljivo nekajdnevno obdobje izpiranja, da bi tako zmanjšali tveganje za hipoglikemične reakcije zaradi aditivnega učinka. Priporočeni začetni odmerek je 1 mg glimepirida na dan. Na podlagi odziva se lahko odmerjanje glimepirida postopoma povečuje, kot je opisano zgoraj.

Prehod z insulina na glimepirid

Izjemoma, ko je sladkorna bolezen tipa 2 uravnavana z insulinom, je morda indiciran prehod na glimepirid.

Prehod izvajamo pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Posebna populacija

Uporaba pri okvarjenem delovanju ledvic ali jeter

Glejte poglavje 4.3.

Pediatrična populacija

Podatkov o uporabi glimepirida pri otrocih starih manj kot 8 let ni na voljo. Na voljo so omejeni podatki monoterapije glimepirida pri otrocih starih od 8 do 17 let (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Trenutno razpoložljivi podatki o varnosti in učinkovitosti so nezadostni v pediatrični populaciji, zato uporaba ni priporočena.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Trical je kontraindicirano v naslednjih primerih:

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino, katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1 ali druge sulfonilsečnine ali sulfonamide,
- od insulina odvisna sladkorna bolezen,
- diabetična koma,
- ketoacidoza,
- hude okvare delovanja ledvic ali jeter. V primeru hudo motenega delovanja ledvic ali jeter je potreben prehod na insulin.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Trical je treba zaužiti tik pred obrokom ali med njim.

Pri nerednem prehranjevanju ali izpuščanju obrokov lahko zdravljenje z glimepiridom povzroči hipoglikemijo. Možni simptomi hipoglikemije vključujejo: glavobol, huda lakota, navzea, bruhanje, utrujenost, zaspanost, motnje spanja, nemir, napadlost, motnje koncentracije, zbranosti in reakcijskega časa, depresijo, zmedenost, motnje govora in vida, afazijo, tremor, parezo, motnje zaznavanja, omotico, nemoč, izgubo samonadzora, delirij, epileptični napad, somnolenca in motnje zavesti do vključno kome, plitvo dihanje in bradikardijo.

Poleg tega so lahko navzoči tudi znaki adrenergične protiregulacije, kot so denimo znojenje, lepljiva koža, tesnoba, tahikardija, hipertenzija, palpitacije, angina pectoris in motnje srčnega ritma.

Klinična slika hude hipoglikemične epizode lahko spominja na klinično sliko pri možganski kapi.

Simptome lahko skoraj vedno takoj obvladamo s takojšnjim vnosom ogljikovih hidratov (sladkorja). Umetna sladila pri tem nimajo učinka.

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

Huda ali dolgotrajna hipoglikemija, ki jo z običajnimi količinami sladkorja lahko obvladujemo le začasno, zahteva takojšnje zdravniško zdravljenje in včasih tudi sprejem v bolnišnico.

Med dejavnike, ki povečajo tveganje pojava hipoglikemije, so:

- nepripravljenost ali (pogosteje pri starejših) nezmožnost sodelovanja bolnika;
- podhranjenost, neredni obroki ali izpuščanje obrokov ali obdobja posta,
- neravnovesje med telesnim naporom in vnosom ogljikovih hidratov,
- spremembe prehrane,
- uživanje alkohola, zlasti v kombinaciji z izpuščanjem obrokov,
- okvarjeno delovanje ledvic,
- hudo okvarjeno delovanje jeter,
- preveliko odmerjanje glimepirida,
- določene nekompenzirane bolezni endokrinega sistema, ki poslabšajo presnovo ogljikovih hidratov ali protiregulacijo hipoglikemije (denimo nekatere motnje delovanja ščitnice, insuficienca sprednjega režnja hipofize ali insuficienca skorje nadledvične žleze),
- sočasna uporaba nekaterih drugih zdravil (glej poglavje 4.5).

Zdravljenje z glimepiridom zahteva redno spremljanje koncentracije glukoze v krvi in urinu. Poleg tega je priporočljivo merjenje deleža glikiranega hemoglobina.

Med zdravljenjem z glimepiridom je potrebno izvajati redne preiskave jeter in spremljati krvno sliko (zlasti koncentracije levkocitov in trombocitov).

V stresnih situacijah (denimo ob nesrečah, akutnih operacijskih posegih, okužbah s povišano telesno temperaturo itd.) bo morda indiciran začasen prehod na insulin.

Izkušenj z uporabo glimepirida pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter ali pri bolnikih, ki so na dializi, nimamo. Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter je indiciran prehod na insulin.

Zdravljenje s sulfonilsečninami lahko pri bolnikih s pomanjkanjem G6PD povzroči hemolitično anemijo. Ker glimepirid sodi v skupino sulfonilsečnin, ga je treba pri bolnikih s pomanjkanjem G6PD uporabljati previdno. Razmisliti je potrebno o uporabi zdravil, ki niso derivati sulfonilsečnine.

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 bolnik jemlje glimepirid sočasno z določenimi drugimi zdravili, lahko pride do neželenega stopnjevanja ali zmanjšanja hipoglikemičnega učinka glimepirida. Zato smejo bolniki jemati druga zdravila samo, če je s tem seznanjen (ali če je ta zdravila predpisal) zdravnik.

Glimepirid se metabolizira preko citokroma P450 2C9 (CYP2C9). Znano je, da na njegovo presnovo vpliva sočasna uporaba spodbujevalcev (npr. rifampicin) ali zaviralcev encima CYP2C9 (npr. flukonazol).

V literaturi opisani rezultati študije medsebojnega delovanja *in vivo* kažejo, da flukonazol, eden najmočnejših zaviralcev encima CYP2C9, približno dvakrat poveča vrednost AUC glimepirida.

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

Ob uporabi katerega od naslednjih zdravil, se lahko zveča učinek na znižanje glukoze v krvi, zato se lahko v nekaterih primerih pojavi hipoglikemija:

- fenilbutazon, azapropazon in oksifenbutazon,
- insulin in peroralni antidiabetiki, kot je metformin,
- salicilati in p-amino-salicilna kislina,
- anabolični steroidi in moški spolni hormoni,
- kloramfenikol, določeni dolgodelujoči sulfonamidi, tetraciklini, kinolonski antibiotiki in klaritromicin,
- kumarinski antikoagulant,
- fenfluramin,
- dizopiramid,
- fibrati,
- zaviralci ACE,
- fluoksetin, zaviralci MAO,
- alopurinol, probenecid, sulfinpirazon,
- simpatikolitiki,
- ciklofosfamid, trofosfamid in ifosfamid,
- mikonazol, flukonazol,
- pentoksifilin (visoki parenteralni odmerki),
- tritokvalin.

Zmanjšan učinek glimepirida na znižanje glukoze v krvi in torej povišane koncentracije glukoze v krvi se lahko pojavi, če se sočasno uporabi katero od naslednjih zdravil:

- estrogeni in progestageni,
- saluretiki, tiazidni diuretiki,
- učinkovine za spodbujanje delovanja ščitnice, glukokortikoidi,
- derivati fenotiazina, klorpromazin,
- adrenalin in simpatikomimetiki,
- nikotinska kislina (visoki odmerki) in derivati nikotinske kisline,
- odvajala (dolgotrajna uporaba),
- fenitoin, diazooksid,
- glukagon, barbiturati in rifampicin,
- acetazolamid.

Antagonisti H₂, beta blokatorji, klonidin in reserpin lahko povzročijo lahko okrepijo ali oslabijo učinek na znižanje koncentracije glukoze v krvi.

Pod vplivom simpatikoličnih zdravil, kot so denimo beta blokatorji, klonidin, gvanetidin in reserpin, se lahko znaki adrenergične protiregulacije na hipoglikemijo zmanjšajo ali izginejo.

Pitje alkohola lahko nepredvidljivo okrepi ali oslabi hipoglikemično delovanje glimepirida.

Glimepirid lahko okrepi ali oslabi učinke kumarinskih derivatov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Z diabetesom povezani dejavniki tveganja

Nenormalna koncentracija glukoze v krvi med nosečnostjo je povezana s povečano incidenco prirojenih nepravilnosti in perinatalne smrtnosti. Zato je med nosečnostjo potrebno skrbno spremljati koncentracijo glukoze v krvi, da bi se izognili teratogenemu tveganju. V takih okoliščinah je treba uporabljati insulin. Bolnice, ki načrtujejo nosečnost, naj o tem obvestijo zdravnika.

Z glimepiridom povezani dejavniki tveganja

Podatkov o uporabi glimepirida pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, ki je verjetno povezan s farmakološkim učinkom glimepirida (hipoglikemija) (glejte poglavje 5.3).

Glimepirid se v celotnem obdobju nosečnosti ne sme uporabljati.

Če bolnica, ki jemlje glimepirid načrtuje nosečnost ali pa je že noseča, je treba glimepirid čim hitreje nadomestiti z insulinom.

Dojenje

Ni znano ali se glimepirid/presnovki izločajo v materino mleko. Glimepirid se izloča v mleko podgan. V času zdravljenja z glimepiridom dojenje odsvetujemo, saj se druge sulfonilsečnine izločajo v materino mleko in zato obstaja tveganje za hipoglikemijo pri dojenčkih.

Plodnost

Na voljo ni zadostnih podatkov o vplivu glimepirida na plodnost človeka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanje s stroji niso izvedli.

Bolnikova sposobnost koncentracije in odzivanja se lahko poslabša bodisi zaradi hipoglikemije ali hiperglikemije ali naprimer zaradi motnje vida. To lahko predstavlja nevarnost v okoliščinah, kjer so take sposobnosti posebnega pomena (denimo med vožnjo ali upravljanjem strojev).

Bolnikom je treba svetovati, naj previdnostno ukrepajo, da se izognejo hipoglikemiji med vožnjo. To je pomembno zlasti pri tistih, ki opozorilne znake hipoglikemije slabše zaznavajo ali jih sploh ne ali imajo pogosto epizode hipoglikemije. Presoditi je treba, če sta vožnja ali upravljanje strojev v takih okoliščinah sploh priporočljiva.

4.8 Neželeni učinki

Na podlagi izkušenj z glimepiridom in drugimi sulfonilsečninami so spodaj navedeni neželeni učinki razvrščeni po organskih sistemih in glede na pogostnost pojavljanja (zelo pogosti: $\geq 1/10$; pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; občasni: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; redki: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$; 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, se na splošno povrnejo v prvotno stanje po prekinitvi zdravljenja.

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, padcem krvnega tlaka in včasih šoka.

Neznana: možna je navzkrižna alergija na sulfonilsečnine, sulfonamide ali sorodne spojine.

Presnovne in prehranske motnje

Redki: hipoglikemija.

Ta hipoglikemična reakcija največkrat nastane takoj, lahko je resna in se je ne ublaži vedno zlahka. Pojavnost takšnih reakcij je odvisna, kot tudi pri drugih hipoglikemičnih terapijah, od individualnih faktorjev, kot so dietne navade in odmerki (za nadaljnjo razlago glejte poglavje 4.4).

Očesne bolezni

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

Bolezni prebavil

Zelo redki: navzea, bruhanje, diareja, distenzija abdominalna, abdominalno neugodje in abdominalna bolečina, ki malokdaj vodi v prenehanje zdravljenja.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

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

Neznana: povišanje jetrnih encimov.

Bolezni kože in podkožja

Neznana: lahko se pojavijo preobčutljivostne reakcije na koži kot so pruritus, izpuščaj, urtikarija in fotosenzitivnost.

Preiskave

Zelo redki: znižanje 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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Po zaužitju previsokega 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. Na splošno je priporočljivo opazovanje v bolnišnici. Lahko se pojavijo slabost, bruhanje in bolečina v epigastriju. Hipoglikemijo lahko v splošnem spremljajo nevrološki simptomi, kot so nemir, tremor, motnje vida, motnje koordinacije, zaspanost, koma in konvulzije.

Ukrepi zdravljenja

Zdravljenje zajema predvsem preprečevanje absorpcije s sprožitvijo bruhanja in nato pitjem vode ali limonade z aktivnim ogljem (adsorbent) in natrijevim sulfatom (odvajalo). Če je bolnik zaužil veliko količino zdravila, je indicirano spiranje želodca, ki mu sledi dajanje aktivnega oglja in natrijevega sulfata. Ob (resnem) prevelikem odmerku je indicirana hospitalizacija v enoti intenzivne nege. Čim prej je treba začeti dajati glukozo, po potrebi v intravenskem bolusu 50 ml 50-odstotne raztopine, ki naj ji sledi infundiranje 10-odstotne raztopine s skrbnim spremljanjem koncentracije glukoze v krvi. Nadaljnje zdravljenje naj bo simptomatsko.

Pediatrična populacija

Zlasti pri zdravljenju hipoglikemije zaradi nezgodnega zaužitja zdravila Trical pri dojenčkih in majhnih otrocih moramo odmerke dane glukoze skrbno nadzorovati, da se izognemo možnosti povzročitve nevarne hiperglikemije. Koncentracijo glukoze v krvi moramo skrbno spremljati.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: peroralni antidiabetiki: sulfonamidni antidiabetiki, derivati sečnine. Oznaka ATC: A10BB12.

Glimepirid je peroralna aktivna hipoglikemična snov, ki pripada skupini sulfonilsečnin. Lahko jo uporabljamo za zdravljenje sladkorne bolezni, ki ni odvisna od insulina.

Mehanizem delovanja

Glimepirid deluje zlasti s spodbujanjem sproščanja insulina iz beta celic trebušne slinavke. Kot pri drugih sulfonilsečninah ta učinek temelji na povečanju odzivnosti beta celic trebušne slinavke na fiziološki dražljaj glukoze. Poleg tega je videti, da ima glimepirid poudarjene ekstrapankreatične učinke, ki jih imajo domnevno tudi druge sulfonilsečnine.

Izločanje insulina

Sulfonilsečnine uravnavajo izločanje insulina z zapiranjem za ATP občutljivih kalijevih kanalčkov v membrani beta celice. Zaprtje kalijevih kanalčkov sproži depolarizacijo membrane beta celice in povzroči – z odprtjem kalcijevih kanalčkov – povečan dotok kalcija v celico.

To povzroči sproščanje insulina z eksocitozo.

Glimepirid se z veliko hitrostjo izmenjave veže na membransko beljakovino celic beta, povezano s kalijevimi kanalčki, občutljivimi za ATP. Mesto njegove vezave pa ni enako običajnemu mestu vezave sulfonilsečnin.

Ekstrapankreatično delovanje

Učinki zunaj trebušne slinavke so npr. izboljšanje občutljivosti perifernih tkiv za insulin in zmanjšanje privzema insulina v jetrih.

Privzem glukoze iz krvi v periferno mišičje in maščevje poteka prek posebnih transportnih beljakovin, ki se nahajajo v celični membrani. Prenos glukoze v ta tkiva omejuje hitrost porabe glukoze. Glimepirid zelo hitro poveča število aktivnih prenašalnih molekul za glukozo v plazemskih membranah celic mišičja in maščevja, kar povzroči pospešen 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 s povišanjem znotrajcelične koncentracije fruktoza-2,6-bisfosfata, ki sam zavira glukoneogenezo.

Farmakodinamični učinki

Pri zdravih osebah je najmanjši učinkovit 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.

Pomembne razlike v učinku pri dajanju zdravila 30 minut pred obrokom ali tik pred njim ni bilo. Pri sladkornih bolnikih je mogoče dobro 24-urno presnovno urejenost doseči z enkratnim dnevnim odmerkom.

Čeprav je hidroksi metabolit glimepirida povzročil majhno, a pomembno znižanje serumske koncentracije glukoze pri zdravih osebah, je odgovoren le za manjši del celotnega učinka zdravila.

Klinična učinkovitost in varnost

Kombinirano zdravljenje z metforminom

Ena raziskava je pokazala, da se je pri bolnikih, ki z največjim dnevnim odmerkom metformina niso bili ustrezno urejeni, presnovna urejenost med sočasnim zdravljenjem z glimepiridom izboljšala z metforminom samim..

Kombinirano zdravljenje z insulinom

Podatki o kombiniranem zdravljenju z insulinom so omejeni. Pri bolnikih, ki z najvišjim odmerkom glimepirida niso ustrezno urejeni, je mogoče uvesti sočasno zdravljenje z insulinom. V dveh študijah so s to kombinacijo dosegli enako izboljšanje presnovne urejenosti kot z insulinom samim; vendar pa so pri kombiniranem zdravljenju bolniki potrebovali manjši povprečni odmerek insulina.

Pediatrična populacija

V aktivno nadzorovano klinično preskušanje (glimepirid do 8 mg dnevno ali metformin do 2000 mg dnevno), ki je trajalo 24 tednov, je bilo vključenih 285 otrok (starih 8 do 17 let) s sladkorno boleznijo tipa 2. Tako glimepirid kot tudi metformin, sta glede na izhodišče pomembno znižala HbA_{1c} (glimepirid - 0,95 (SN 0,41); metformin - 1,39 (SN 0,40)). Vendar glimepirid ni dosegel kriterijev za neinferiornost glede na metformin pri povprečni spremembi HbA_{1c} od izhodišča. Razlika med obema načinoma zdravljenja je bila 0,44 % v korist metforminu. Zgornja meja (1,05) 95 % intervala zaupanja za razliko ni bila pod 0,3 % meje neinferiornosti. Po zdravljenju z glimepiridom pri otrocih ni bilo opaziti nobenih novih pomislekov glede varnosti v primerjavi z odraslimi bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2. Pri pediatrični populaciji ni podatkov o dolgoročni učinkovitosti in varnosti.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Biološka uporabnost glimepirida je po peroralni uporabi popolna. Hrana na absorpcijo ne vpliva pomembno, le hitrost absorpcije je nekoliko manjša. Najvišje serumske koncentracije (C_{max}) so dosežene približno 2,5 ure po zaužitju (povprečno 0,3 µg/ml pri večkratnem odmerjanju 4 mg na dan). Razmerje med odmerkom in C_{max} in AUC (površina pod krivuljo koncentracije po času) je linearno.

Porazdelitev

Glimepirid ima zelo majhen volumen porazdelitve (približno 8,8 litra), ki približno ustreza volumnu porazdelitve albuminov. V veliki meri se veže na beljakovine (> 99 %) in ima majhen očistek (približno 48 ml/min).

Pri živalih se glimepirid izloča v mleko. Glimepirid prehaja v placento. Prehod skozi krvno-možgansko pregrado je majhen.

Biotransformacija

Povprečni dominantni serumski razpolovni čas, ki je pomemben za serumske koncentracije pri večkratnem odmerjanju, je približno 5–8 ur. Po velikih odmerkih so opazili nekoliko daljše razpolovne čase.

V urinu in blatu so identificirali dva presnovka, ki najverjetneje nastaneta po presnovi v jetrih (glavni encim je CYP2C9): hidroksi derivat in karboksi derivat. Po peroralnem dajanju glimepirida sta bila terminalna razpolovna časa teh presnovkov 3–6 oziroma 5–6 ur.

Izločanje

Po enkratnem odmerku radioaktivno označenega glimepirida se je 58 % radioaktivnosti pojavilo v urinu in 35 % v fecesu. V urinu niso odkrili nobene nespremenjene spojine.

Primerjava posamičnega in večkratnega odmerjanja enkrat dnevno ni pokazala značilnih sprememb v farmakokinetiki, intraindividualna variabilnost je bila zelo majhna. Pomembnega kopičenja ni bilo.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih z majhno vrednostjo očistka kreatinina je očistek glimepirida praviloma naraščal, njegova povprečna serumska koncentracija pa se je zmanjševala, najverjetneje zaradi hitrejšega izločanja zaradi manjše vezave na beljakovine. Okrnjeno je bilo izločanje obeh presnovkov prek ledvic. Domneva o večjem tveganju za kopičenje pri takih bolnikih na splošno ni upravičena.

Okvara jeter

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

Starejši Farmakokinetika je bila pri moških in ženskah ter mladih in starejših (nad 65 let) bolnikih podobna.

Pediatrična populacija

V fed študiji posamičnih 1 mg odmerkih, kjer so preučevali farmakokinetiko, varnost in prenašanje glimepirida na 30 pediatričnih bolnikov (4 otroci stari 10-12 let in 26 otrok starih 12-17 let) s sladkorno boleznijo tipa 2, so bile povprečne vrednosti AUC_(0-zadnji), C_{max} in t_{1/2} primerljive z vrednostmi predhodno opaženimi pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Učinke v predkliničnih študijah so opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo, ali pa je učinke povzročilo farmakodinamično delovanje spojine (hipoglikemija). Ta ugotovitev temelji na običajnih študijah farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja. Pri slednjih (ki pokrivajo embriotoksičnost, teratogenost in razvojno toksičnost) opaženi neželeni učinki veljajo za posledico hipoglikemičnih učinkov spojine pri samicah in njihovem zarodu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
koruzni škrob
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
povidon K 30
polisorbat 80
smukec
magnezijev stearat
Trical 3 mg tablete vsebujejo kot barvilo rumeni železov oksid (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC/aluminijevi pretisni omoti

Velikosti pakiranj:

10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 tablet

10x1, 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1, 100x1, 120x1 tablet.

Na trgu 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

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

za jakost 1 mg, pakiranje 10 tablet: 5363-I-198/14

za jakost 1 mg, pakiranje 30 tablet: 5363-I-199/14

za jakost 1 mg, pakiranje 60 tablet: 5363-I-200/14

za jakost 1 mg, pakiranje 90 tablet: 5363-I-201/14

za jakost 1 mg, pakiranje 120 tablet: 5363-I-202/14

za jakost 2 mg, pakiranje 10 tablet: 5363-I-203/14

za jakost 2 mg, pakiranje 30 tablet: 5363-I-204/14

za jakost 2 mg, pakiranje 60 tablet: 5363-I-205/14

za jakost 2 mg, pakiranje 90 tablet: 5363-I-206/14
za jakost 2 mg, pakiranje 120 tablet: 5363-I-207/14
za jakost 3 mg, pakiranje 10 tablet: 5363-I-208/14
za jakost 3 mg, pakiranje 30 tablet: 5363-I-209/14
za jakost 3 mg, pakiranje 60 tablet: 5363-I-210/14
za jakost 3 mg, pakiranje 90 tablet: 5363-I-211/14
za jakost 3 mg, pakiranje 120 tablet: 5363-I-212/14

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 02.12.2005

Datum zadnjega podaljšanja:13.02.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20.12.2013