

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Glimegamma 1 mg tablete  
Glimegamma 2 mg tablete  
Glimegamma 3 mg tablete  
Glimegamma 4 mg tablete  
Glimegamma 6 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

#### 1 mg tablete

Ena tableta vsebuje 1 mg glimepirida.

Pomožne snovi: vsebuje tudi 138,95 mg laktoze monohidrat na tableto.

#### 2 mg tablete

Ena tableta vsebuje 2 mg glimepirida.

Pomožne snovi: vsebuje tudi 137,92 mg laktoze monohidrat na tableto.

#### 3 mg tablete

Ena tableta vsebuje 3 mg glimepirida.

Pomožne snovi: vsebuje tudi 136,96 mg laktoze monohidrat na tableto.

#### 4 mg tablete

Ena tableta vsebuje 4 mg glimepirida.

Pomožne snovi: vsebuje tudi 135,85 mg laktoze monohidrat na tableto.

#### 6 mg tablete

Ena tableta vsebuje 6 mg glimepirida.

Pomožne snovi: vsebuje tudi 133,95 mg laktoze monohidrat na tableto ter sončno rumeno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

#### 1 mg tablete

Tablete so rožnate barve, podolgovate, velikosti približno 11 x 5,5 mm ter s prelomno zarezo na obeh straneh. Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

#### 2 mg tablete

Tablete so zelene barve, podolgovate, velikosti približno 11 x 5,5 mm ter s prelomno zarezo na obeh straneh. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

#### 3 mg tablete

Tablete so blede rumene barve, podolgovate, velikosti približno 11 x 5,5 mm ter s prelomno zarezo na obeh straneh. Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

#### 4 mg tablete

Tablete so svetlo modre barve, podolgovate, velikosti približno 11 x 5,5 mm ter s prelomno zarezo na obeh straneh. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

## 6 mg tablete

Tablete so svetlo oranžne barve, podolgovate, velikosti približno 11 x 5,5 mm ter s prelomno zarezo na obeh straneh. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

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

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Osnova za uspešno zdravljenje sladkorne bolezni je ustrezna prehrana, redna telesna vadba kot tudi redne preiskave krvi in urina. Peroralni antidiabetiki ali insulin ne morejo nadomestiti bolnikovega neupoštevanja priporočene diete.

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

Začetni odmerek je 1 mg glimepirida na dan. Če dosežemo dober nadzor, uporabimo ta odmerek za vzdrževalno zdravljenje.

Če nadzor ni zadovoljiv, je treba odmerek zvišati glede na nadzor glikemije, in sicer postopoma v presledku od 1 do 2 tednov med posameznimi koraki na 2, 3 ali 4 mg glimepirida na dan.

Za različne režime odmerjanja so na voljo ustrezne jakosti.

Odmerek, večji od 4 mg glimepirida na dan, daje boljše rezultate le v izjemnih primerih.

Najvišji priporočeni odmerek je 6 mg glimepirida na dan.

Pri bolnikih, pri katerih z najvišjim dnevnim odmerkom metformina ni dosežen zadostni nadzor, lahko uvedemo sočasno zdravljenje z glimepiridom. Medtem ko se odmerek metformina ohrani, začnemo zdravljenje z nizkim odmerkom glimepirida, ki ga potem zvišujemo glede na želeno stopnjo presnovnega nadzora do najvišjega dnevnega odmerka. Kombinirano zdravljenje je treba začeti pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Pri bolnikih, pri katerih z najvišjim dnevnim odmerkom zdravila Glimegamma ni dosežen zadostni nadzor, lahko po potrebi uvedemo sočasno zdravljenje z insulinom. Medtem ko se odmerek glimepirida ohrani, začnemo zdravljenje z nizkim odmerkom insulina, ki ga potem višamo glede na želeno stopnjo presnovnega nadzora. Kombinirano zdravljenje je treba začeti pod natančnim zdravniškim nadzorom.

Če bolnik doživi hipoglikemično reakcijo pri jemanju 1 mg glimepirida na dan, to nakazuje, da lahko bolezen kontrolira samo z ustrezno prehrano.

Ker je izboljšani nadzor sladkorne bolezni povezan z večjo občutljivostjo za insulin, se lahko potrebe po glimepiridu med zdravljenjem zmanjšajo. Da bi se izognili hipoglikemiji, je treba razmisliti o pravočasnem znižanju odmerka ali prenehanju zdravljenja. Prav tako bo morda treba prilagoditi odmerjanje, če se spremenijo bolnikova telesna masa, način življenja ali drugi dejavniki, ki povečujejo tveganje za hipo- ali hiperglikemijo.

- Prehod z drugih peroralnih hipoglikemičnih sredstev na zdravilo Glimegamma  
Prehod z drugih peroralnih hipoglikemičnih sredstev na zdravilo Glimegamma je ponavadi izvedljiv. Pri prehodu na zdravilo Glimegamma je treba upoštevati jakost in razpolovni čas prejšnjega zdravila. V nekaterih primerih, zlasti pri antidiabetikih z dolgim razpolovnim časom (npr. klorpropamidu),

priporočamo nekajdnevno obdobje izpiranja, da bi tako zmanjšali tveganje za hipoglikemične reakcije zaradi aditivnega učinka. Priporočeni začetni odmerek je 1 mg glimepirida na dan. Glede na odziv na glimepirid je odmerjanje mogoče postopoma zviševati, kot je opisano zgoraj.

- **Prehod z insulina na zdravilo Glimegamma**

V izjemnih primerih, ko je sladkorna bolezen tipa 2 uravnavana z insulinom, je lahko indiciran prehod na zdravilo Glimegamma. Prehod je treba opraviti pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

#### *Posebne populacije*

##### *Bolniki z okvaro ledvic ali jeter*

Glejte poglavje 4.3.

##### *Pediatrična populacija*

Podatki za uporabo glimepirida pri bolnikih mlajših od 8 let niso na voljo. Pri otrocih med 8. in 17. letom so podatki o glimepiridu kot monoterapiji omejeni (glejte poglavje 5.1 in 5.2).

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti pri otrocih, uporaba pri otrocih ni priporočljiva.

#### Način uporabe

za peroralno uporabo

Ponavadi zadošča enkratni dnevni odmerek glimepirida. Priporočamo, da bolnik vzame ta odmerek tik pred obilnim zajtrkom ali med njim ali – če ne zajtrkuje - tik pred prvim glavnim obrokom ali med njim.

Če pozabi vzeti odmerek, tega ne sme popravljati z zvišanjem naslednjega odmerka. Tablete je treba pogoltniti cele z nekaj tekočine.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Zdravilo Glimegamma je treba vzeti tik pred obrokom ali med njim.

V primeru nerednega uživanja ali popolnega izpušljanja obrokov lahko zdravljenje z zdravilom Glimegamma povzroči hipoglikemijo. Možni simptomi hipoglikemije vključujejo: glavobol, volčjo lakoto, slabost, bruhanje, utrujenost, zaspanost, motnje spanja, nemir, nasilnost, motnje koncentracije, zbranosti in reakcijskega časa, depresijo, zmedenost, motnje govora in vida, afazijo, tresenje, parezo, motnje zaznavanja, omotico, nemoč, izgubo samonadzora, delirij, konvulzije, somnolenco 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 je lahko podobna tisti pri možganski kapi. Simptome je skoraj vedno mogoče takoj obvladati s takojšnjim vnosom ogljikovih hidratov (sladkorja). Umetna sladila nimajo učinka.

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

Huda hipoglikemija ali podaljšana hipoglikemija, ki jo z običajnimi količinami sladkorja obvladujemo le začasno, zahteva takojšnjo zdravniško zdravljenje in včasih hospitalizacijo.

Dejavniki, ki olajšujejo pojav hipoglikemije, vključujejo:

- bolnikova nepripravljenost ali (pogosteje pri starejših) nezmožnost za sodelovanje,
- podhranjenost, neredni ali izpuščeni obroki ali obdobja postenja,
- 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 zdravila Glimegama,
- nekatere nekompenzirane motnje endokrinega sistema, ki poslabšajo presnovo ogljikovih hidratov ali protiregulacijo hipoglikemije (denimo pri nekaterih motnjah delovanja ščitnice in pri insuficienci sprednjega režnja hipofize ali skorje nadledvične žleze),
- sočasna uporaba nekaterih drugih zdravil (glejte poglavje 4.5).

Zdravljenje z zdravilom Glimegama zahteva redno nadziranje ravni glukoze v krvi in urinu. Poleg tega priporočamo določitev deleža glikoziliranega hemoglobina.

Med zdravljenjem z zdravilom Glimegama je potrebno redno spremljanje delovanja jeter in hematološko spremljanje (zlasti 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.

Glede uporabe glimepirida pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter ali pri bolnikih, ki so na dializi, ni izkušenj. Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter je indiciran prehod na insulin.

Zdravljenje bolnikov s pomanjkanjem G6PD z derivati sulfonilsečnine lahko povzroči hemolitično anemijo. Ker sodi glimepirid v skupino zdravil, ki so derivati sulfonilsečnine, je pri bolnikih s pomanjkanjem G6PD potrebna previdnost. Razmisliti je treba o možnosti zdravljenja z zdravili, ki niso derivati sulfonilsečnine.

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

Glimegama 6 mg tablete vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči preobčutljivostne reakcije.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Če se zdravilo Glimegama jemlje sočasno z določenimi drugimi zdravili, se lahko pojavijo tako neželene okrepitve kot tudi oslavitve hipoglikemičnega delovanja glimepirida. Zato smejo bolniki jemati druga zdravila samo z vednostjo (ali po predpisu) zdravnika.

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

Rezultati *in vivo* študije interakcij, o katerih so poročali v literaturi, kažejo, da flukonazol, eden najmočnejših zaviralcev encima CYP2C9, poveča vrednost AUC glimepirida za približno dvakrat.

Na podlagi izkušenj z glimepiridom in drugimi sulfonilsečninami je treba omeniti naslednja medsebojna delovanja zdravil.

Ob sočasnem jemanju enega od naslednjih zdravil z zdravilom Glimegamma nastopi okrepitev učinka zniževanja koncentracije glukoze v krvi, zato se lahko v nekaterih primerih pojavi hipoglikemija:

- fenilbutazon, azapropazon in oksifenbutazon,
- insulin in peroralna antidiabetična sredstva, kot je metformin,
- salicilati in p-amino-salicilna kislina,
- anabolični steroidi in moški spolni hormoni,
- kloramfenikol, določeni dolgo delujoči sulfonamidi, tetraciklini, kinolonski antibiotiki in klaritromicin,
- kumarinski antikoagulantni,
- fenfluramin,
- dizopiramid,
- fibrati,
- zaviralci ACE,
- fluoksetin, zaviralci MAO,
- alopurinol, probenecid, sulfpirazon,
- simpatikolitiki,
- ciklofosfamidi, trofosfamidi in ifosfamidi,
- mikonazol, flukonazol,
- pentoksifilin (visoki parenteralni odmerki),
- tritokvalin.

Ob jemanju enega od naslednjih zdravil nastopi oslabitev učinka zniževanja koncentracije glukoze v krvi, zato se lahko pojavijo povišane koncentracije glukoze v krvi:

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

Zaviralci H<sub>2</sub>, beta blokatorji, klonidin in reserpin lahko povzročijo okrepitev ali oslabitev učinka zniževanja koncentracije glukoze v krvi.

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

Uživanje alkohola lahko nepredvidljivo okrepi ali oslabi hipoglikemično delovanje glimepirida.

Glimepirid lahko okrepi ali oslabi učinke kumarinskih derivatov.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### *Nosečnost*

Tveganje, povezano s sladkorno boleznijo

Nenormalne ravni glukoze v krvi med nosečnostjo so povezane s pogostejšimi kongenitalnimi nenormalnostmi in perinatalno smrtnostjo. Zaradi tega je treba natančno spremljati raven glukoze v

krvi med nosečnostjo, da bi se s tem izognili teratogenemu tveganju. V takšnih okoliščinah je treba uporabiti insulin. Bolnice, ki načrtujejo zanositev, morajo o tem obvestiti svojega zdravnika.

**Tveganje, povezano z glimepiridom**

Ni zadostnih podatkov o uporabi glimepirida pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, ki je bil najverjetneje povezan s farmakološkim delovanjem (hipoglikemija) glimepirida (glejte poglavje 5.3).

Zaradi tega glimepirida ne uporabljajte v celotnem času nosečnosti.

Če bolnica zanosi ali ugotovi nosečnost med zdravljenjem z glimepiridom, je treba zdravljenje takoj prekiniti in nadaljevati z insulinom.

#### *Dojenje*

Ni znano, ali se snov izloča v materino mleko. Glimepirid se izloča v mleko podgan. Ker se druge sulfonilsečnine izločajo v materino mleko in ker obstaja tveganje za hipoglikemijo pri dojenčkih, se dojenje odsvetuje v času zdravljenja z glimepiridom.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

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

Bolnikova sposobnost koncentracije in odzivanja se lahko poslabša bodisi zaradi hipoglikemije ali hiperglikemije ali denimo zaradi motnje vida. To lahko predstavlja nevarnost v okoliščinah, kjer so te sposobnosti posebno pomembne (denimo pri vožnji avtomobila ali upravljanju s stroji).

Bolnikom je treba svetovati, naj upoštevajo varnostne ukrepe, 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**

Naslednji neželeni učinki iz kliničnih raziskav so osnovani iz izkušenj z zdravilom Glimegamma in ostalimi sulfonilsečninami in so navedeni spodaj po organskem sistemu in razvrščeni 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, eritropenija, granulocitopenija, agranulocitoza, hemolitična anemija in pancitopenija, ki so ponavadi ob ukinitvi zdravila reverzibilni.

neznana pogostnost: huda trombocitopenija s številom trombocitov manj kot 10.000/ $\mu$ l in trombocitopenična purpura.

##### ***Bolezni imunskega sistema***

zelo redki: levkocistoklastični vaskulitis, blage preobčutljivostne reakcije, ki se lahko razvijejo v resne reakcije z dispnejo, padcem krvnega tlaka in včasih s šokom.

neznana pogostnost: možna je navzkrižna alergenost s sulfonilsečninami, sulfonamidi ali sorodnimi snovmi.

### ***Presnovne in prehranske motnje***

redki: hipoglikemija

Te hipoglikemične reakcije se večinoma pojavijo takoj, so lahko hude in jih ni vedno lahko popraviti. Pojav takih odzivov je, podobno kot pri drugih hipoglikemičnih zdravilih, odvisna od individualnih dejavnikov, denimo prehranskih navad in odmerjanja (glejte tudi poglavje 4.4).

### ***Očesne bolezni***

neznana pogostnost: motnje vida, ki so prehodne, se lahko pojavijo zlasti na začetku zdravljenja zaradi sprememb v koncentraciji glukoze v krvi.

### ***Bolezni prebavil***

zelo redki: navzea, bruhanje, driska, napihnjenost trebuha, neugodje in bolečine v trebuhu, ki le redko vodijo v prekinitvev zdravljenja.

### ***Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov***

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

neznana pogostnost: zvišanje koncentracije jetrnih encimov.

### ***Bolezni kože in podkožja***

neznana pogostnost: pojavijo se lahko preobčutljivostne reakcije kože 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 okrevanju ponovi. Simptomi se lahko pojavijo šele do 24 ur po zaužitju. V splošnem priporočamo opazovanje v bolnišnici. Lahko se pojavijo slabost, bruhanje in bolečina v epigastriju. Hipoglikemijo lahko v splošnem spremljajo nevrološki simptomi kot so nemir, tresenje, motnje vida, motnje koordinacije, zaspanost, koma in krči.

### **Vodenje**

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. V hujšem primeru prevelikega odmerka 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 ji sledi infundiranje 10-odstotne raztopine s skrbnim spremljanjem glukoze v krvi. Nadaljnje zdravljenje naj bo simptomatsko.

### **Pediatrična populacija**

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

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antidiabetiki, brez insulinov: sulfonamidni antidiabetiki, derivati sečnine.

Oznaka ATC: A10BB12.

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

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 fiziološko stimulacijo z glukozo. Poleg tega kaže, da ima glimepirid izrazite zunajpankreasne učinke, ki jih imajo domnevno tudi druge sulfonilsečnine.

- Sproščanje insulina:

Sulfonilsečnine uravnavajo izločanje insulina z zapiranjem za ATP občutljivega kalijevega kanalčka v membrani beta celice. Zaprtje kalijevega kanalčka 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 izmenjevalno hitrostjo veže na membransko beljakovino beta celice, povezano z za ATP občutljivim kalijevim kanalčkom, ki se razlikuje od običajnega vezavnega mesta za sulfonilsečnine.

- Ekstrapankreatično delovanje:

Ekstrapankreatični učinki so npr. izboljšanje občutljivosti perifernih tkiv za insulin in zmanjšanje privzema insulina v jetrih.

Privzem glukoze iz krvi v periferno mišično in maščobno tkivo poteka prek posebnih transportnih beljakovin, ki se nahajajo v celični membrani. Prenos glukoze v ta tkiva je stopnja, ki omejuje hitrost v procesu uporabe glukoze. Glimepirid zelo hitro poveča število aktivnih transportnih molekul za glukozo v plazemskih membranah mišičnih in maščobnih celic, kar povzroči pospešen privzem glukoze.

Glimepirid poveča aktivnost glikozil-fosfatidilinozitol-specifične fosfolipaze C, kar je morda povezano z lipogenezo, povzročeno z zdravilom, in z glikogenezo v izoliranih maščobnih in mišičnih celicah.

Glimepirid zavira nastajanje glukoze v jetrih s povišanjem znotrajcelične koncentracije fruktoza-2,6-bisfosfata, ki zavira glukoneogenezo.

- Splošno

Pri zdravih osebah je najnižji učinkoviti peroralni odmerek približno 0,6 mg. Učinek glimepirida je odvisen od odmerka in je ponovljiv. Pri jemanju glimepirida je še vedno navzoč fiziološki odziv na akutno telesno dejavnost, in sicer znižanje izločanja insulina.



Pomembne razlike v učinku pri dajanju zdravila 30 minut pred obrokom ali neposredno pred obrokom ni bilo. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko dober presnovni nadzor v obdobju 24 ur dosežemo 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.

- Kombinirano zdravljenje z metforminom

V eni študiji so dokazali izboljššan presnovni nadzor pri sočasnem zdravljenju z glimepiridom v primerjavi z metforminom samim pri bolnikih z nezadostnim nadzorom pri najvišjem dnevnem odmerjanju metformina.

- Kombinirano zdravljenje z insulinom

Podatki za kombinirano zdravljenje z insulinom so omejeni. Pri bolnikih, ki pri najvišjem odmerjanju glimepirida ne dosegajo zadostnega nadzora, lahko uvedemo sočasno zdravljenje z insulinom. V dveh študijah so s kombiniranim zdravljenjem dosegali enako izboljšanje presnovnega nadzora kot z insulinom samim; vendar pa so pri kombiniranem zdravljenju bolniki potrebovali nižji povprečni odmerek insulina.

### Posebne populacije

#### Pediatrična populacija

V aktivno nadzorovano klinično preskušanje (glimepirid do 8 mg dnevno ali metformin do 2.000 mg dnevno), ki je trajala 24 tednov, je bilo vključenih 285 otrok (v starosti od 8 do 17 let) s sladkorno boleznijo tipa 2.

Tako glimepirid kot tudi metformin sta močno znižala raven osnovnega HbA1c (glimepirid -0,95 (se 0,41); metformin -1,39 (se 0,40)). Vendar pa glimepirid ni dosegel kriterijev za neinferiornost v primerjavi z metforminom pri povprečni spremembi glede na osnovni HbA1c. Razlika med obema načinoma zdravljenja je bila 0,44 % v korist metformina. Zgornja meja (1,05) 95 % intervala zaupanja za razliko ni bila pod 0,3 % meje neinferiornosti.

Po zdravljenju z glimepiridom niso bile opažene spremembe glede varnosti pri otrocih v primerjavi z odraslimi bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2. Za otroke ni na voljo podatkov o dolgoročni učinkovitosti in varnosti.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

- Absorpcija

Biološka uporabnost glimepirida po peroralnem dajanju je 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 ponovljenem odmerjanju 4 mg na dan), sorazmerje med odmerkom in  $C_{max}$  in AUC (površina pod krivuljo časa/koncentracije) je linearno.

- Porazdelitev

Glimepirid ima zelo majhen volumen porazdelitve (približno 8,8 litra), ki je v grobem enak volumnu porazdelitve albuminov, se obsežno 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 krvnomožgansko pregrado je majhen.

- Biotransformacija in izločanje

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

Po enkratnem odmerku radioaktivno označenega glimepirida so v urinu zaznali 58 % radioaktivnosti, v blatu pa 35 %. V urinu niso zaznali nespremenjene učinkovine. V urinu in blatu so ugotovili dva presnovka, ki sta najverjetneje posledica presnove v jetrih (predvsem preko CYP2C9): hidroksi derivat in karboksi derivat. Po peroralnem dajanju glimepirida sta bila končna razpolovna časa teh presnovkov 3 do 6 za hidroksi derivat in 5 do 6 ur za karboksi derivat.

- Primerjava enkratnega in večkratnega odmerjanja enkrat dnevno ni pokazala značilnih sprememb v farmakokinetiki, spremenljivost pri vsakem posamezniku je bila zelo majhna. Pomembnega kopičenja ni bilo.

#### Posebne populacije

Farmakokinetika je bila pri moških in ženskah podobna, prav tako pri mladih in starejših bolnikih (nad 65 let). Bolniki z nizko vrednostjo očistka kreatinina so bili nagnjeni k povišanju vrednosti očistka glimepirida in znižanju povprečnih serumskih koncentracij, kar je najverjetneje posledica hitrejše odstranitve zaradi skromnejše vezave na beljakovine. Okvarjeno je bilo izločanje dveh presnovkov prek ledvic. Takim bolnikom ne pripisujemo kakega dodatnega tveganja za kopičenje. Farmakokinetika pri petih bolnikih brez sladkorne bolezni po operaciji žolčnih izvodil je bila podobna kot pri zdravih osebah.

#### Otroci in mladostniki

Študija v sitem stanju, v okviru katere so preiskovali farmakokinetiko, varnost in prenosljivost enkratnega 1 mg odmerka glimepirida pri 30 otrocih (4 otroci v starosti 10-12 let in 26 otrok starih 12-17 let) s sladkorno boleznijo tipa 2, je pokazala srednje vrednosti  $AUC_{(0-zadnji)}$ ,  $C_{max}$  in  $t_{1/2}$  podobne tistim, ki so bile predhodno ugotovljene tudi pri odraslih bolnikih.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinične učinke 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, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja. Pri slednjih (ki pokrivajo preiskave toksičnosti za zarodek, teratogenosti in razvojne toksičnosti) opažani neželeni učinki veljajo za posledico hipoglikemičnih učinkov spojine pri samicah in njihovem zarodu.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

laktoza monohidrat  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
mikrokristalna celuloza  
povidon K30  
magnezijev stearat

1 mg tablete: rdeči železov oksid (E172)  
2 mg tablete: rumeni železov oksid (E172), indigotin (E132)  
3 mg tablete: rumeni železov oksid (E172)  
4 mg tablete: indigotin (E132)  
6 mg tablete: sončno rumeno FCF (E110)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Glimegamma 1 mg tablete:  
2 leti

Glimegamma 2 mg/3 mg /4 mg/6 mg tablete:  
3 leta

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Prozoren PVC/Aluminijevi pretisni omoti: 30, 60 in 120 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG  
Calwer Str. 7  
D-71034 Böblingen  
Nemčija

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

Glimegamma 1 mg tablete:	5363-I-1704/12 (30 tablet), 5363-I-1705/12 (60 tablet) 5363-I-1706/12 (120 tablet)
Glimegamma 2 mg tablete:	5363-I-1707/12 (30 tablet), 5363-I-1708/12 (60 tablet) 5363-I-1709/12 (120 tablet)
Glimegamma 3 mg tablete:	5363-I-1710/12 (30 tablet), 5363-I-1711/12 (60 tablet) 5363-I-1712/12 (120 tablet)
Glimegamma 4 mg tablete:	5363-I-1713/12 (30 tablet), 5363-I-1714/12 (60 tablet) 5363-I-1715/12 (120 tablet)
Glimegamma 6 mg tablete:	5363-I-1716/12 (30 tablet), 5363-I-1717/12 (60 tablet) 5363-I-1718/12 (120 tablet)

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 12.11.2008  
Datum zadnjega podaljšanja: 13.01.2012

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

09.01.2015