

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Limeral 1 mg tablete  
Limeral 2 mg tablete  
Limeral 3 mg tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Limeral 1 mg tablete:

Ena tableta vsebuje 1 mg glimepirida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 70,81 mg laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Limeral 2 mg tablete:

Ena tableta vsebuje 2 mg glimepirida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 141,08 mg laktoze monohidrata, 014 mg tartrazina (E102) in 0,11 mg sončno rumenega FCF (E110) (glejte poglavje 4.4).

Limeral 3 mg tablete:

Ena tableta vsebuje 3 mg glimepirida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 140,71 mg laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Limeral 1 mg tablete: Tableta je rožnata, ploščata, podolgovata, velika 8 mm x 4,1 mm, z zaobljenimi robovi, ter zarezo na eni strani in oznako "G" na drugi strani.

Limeral 2 mg tablete: Tableta je zelena, ploščata, podolgovata, velika 10,1 mm x 5,1 mm, z zaobljenimi robovi, ter zarezo na eni strani in oznako "G" na drugi strani.

Limeral 3 mg tablete: Tableta je rumena, ploščata, podolgovata, velika 10,1 mm x 5,1 mm, z zaobljenimi robovi, ter zarezo na eni strani in oznako "G" na drugi strani..

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Limeral je indicirano za zdravljenje diabetesa mellitusa tipa 2, kadar dieta, telesna dejavnost in zmanjšanje telesne mase ne zadoščajo.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za peroralno uporabo.

Temelj uspešnega zdravljenja diabetesa so ustrezna dieta, redna telesna dejavnost in redne kontrole krvi in urina. Tablete ali insulin ne morejo nadomestiti neupoštevanja priporočene diete.

Odmerjanje določajo izvidi meritev koncentracije glukoze v krvi in urinu.

Začetni odmerek je 1 mg glimepirida na dan. Če je s tem dosežena dobra urejenost, je treba ta odmerek uporabljati tudi za vzdrževalno zdravljenje.

Za različne odmerne sheme so na voljo ustrezne jakosti.

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

Le izjemoma je mogoče boljše rezultate doseči z odmerki nad 4 mg glimepirida na dan.

Največji priporočeni odmerek je 6 mg glimepirida na dan.

Pri bolnikih, ki z največjim dnevnim odmerkom metformina niso zadostno urejeni, je mogoče vpeljati sočasno terapijo z glimepiridom. Medtem ko se odmerek metformina ohrani, se začne zdravljenje z majhnim odmerkom glimepirida. Tega se potem zvečuje, odvisno od želene ravni presnovne urejenosti, do največjega dnevnega odmerka. Kombinirano zdravljenje je treba začeti pod natančnim zdravniškim nadzorom.

Pri bolnikih, ki z največjim dnevnim odmerkom glimepirida niso zadostno urejeni, je mogoče uvesti sočasno zdravljenje z insulinom, če je potrebno. Medtem ko se odmerek glimepirida ohrani, se začne zdravljenje z majhnim odmerkom insulina. Tega se potem zvečuje, odvisno od želene ravni presnovne urejenosti. Kombinirano zdravljenje je treba začeti pod natančnim zdravniškim nadzorom.

Ponavadi zadošča en sam dnevni odmerek glimepirida. Priporočljivo je, da bolnik ta odmerek vzame tik pred izdatnim zajtrkom ali med njim, če ne zajtrkuje, pa pred ali med prvim glavnim obrokom. Če odmerek pozabi vzeti, tega ne sme nadomestiti z zvečanjem naslednjega odmerka. Tablete je treba pogoltniti cele, z nekaj tekočine.

Če bolnik doživi hipoglikemijo ob 1 mg glimepirida na dan, to nakazuje, da lahko bolezen vodi samo z dieto.

Ker je boljša urejenost sladkorne bolezni povezana z večjo občutljivostjo za insulin, se lahko potreba po glimepiridu med zdravljenjem zmanjša. Za preprečitev hipoglikemije je torej treba pretehtati pravočasno zmanjšanje odmerka ali prenehanje zdravljenja. Sprememba odmerka utegne biti potrebna tudi, če se spremenijo bolnikova telesna teža, način življenja ali drugi dejavniki, ki zvečujejo tveganje za hipo- ali hiperglikemijo.

#### *Prehod z drugih peroralnih antidiabetičnih zdravil na glimepirid*

Prehod z drugih peroralnih antidiabetičnih zdravil na glimepirid je praviloma mogoč. Pri prehodu na glimepirid je treba upoštevati jakost in razpolovni čas prej uporabljanega zdravila. V nekaterih primerih, zlasti pri antidiabetikih z dolgo razpolovno dobo (npr. klorpropamid), je priporočljivo pustiti nekajdnevno obdobje izpiranja, da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemije zaradi aditivnega učinka.

Priporočeni začetni odmerek je 1 mg glimepirida na dan. Glede na odziv na glimepirid je odmerjanje mogoče postopoma zvečevati, kot je opisano zgoraj.

#### *Prehod z insulina na glimepirid*

V izjemnih primerih, ko je sladkorna bolezen tipa 2 uravnavana z insulinom, utegne biti indiciran prehod na glimepirid. Prehod je treba opraviti pod natančnim zdravniškim nadzorom.

#### Posebne skupine

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

Glejte poglavje 4.3.

##### *Pediatrična populacija*

Podatkov o uporabi glimepirida pri bolnikih mlajših od 8 let ni. Za otroke stare od 8 do 17 let obstajajo omejeni podatki za glimepirid v monoterapiji (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Zaradi pomanjkljivih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba pri pediatrični populaciji ni priporočljiva.

### 4.3 Kontraindikacije

Glimepirid je kontraindiciran pri bolnikih s katerim od naslednjih stanj:

- preobčutljivostjo za glimepirid, druge sulfonilsečnine ali sulfonamide ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1,
- od insulina odvisnim diabetesom,
- diabetično komo,
- ketoacidozo,
- hudimi motnjami delovanja ledvic ali jeter.

V primeru hudo motenega delovanja ledvic ali jeter je potreben prehod na insulin.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Glimepirid je treba vzeti tik pred obrokom ali med njim.

Če bolnik nima obrokov ob rednih urah ali jih celo izpusti, lahko zdravljenje z glimepiridom povzroči hipoglikemijo. Med možnimi simptomi hipoglikemije so: glavobol, silovita lakota, navzea, bruhanje, utrujenost, zaspanost, motnje spanja, nemir, agresivnost, prizadeta koncentracija, pozornost in reakcijski čas, depresija, zmedenost, motnje govora in vida, afazija, tremor, pareza, senzorične motnje, omotica, neobgljenost, pomanjkanje samokontrole, delirij, cerebralne konvulzije, somnolenca in izguba zavesti (vključno s komo), plitvo dihanje in bradikardija. Poleg tega so lahko prisotni znaki adrenergične protiregulacije, npr. znojenje, lepljiva koža, tesnoba, tahikardija, hipertenzija, palpitacije, angina pectoris in motnje srčnega ritma.

Klinična slika hude hipoglikemije je lahko podobna tisti pri možganski kapi.

Simptome je skoraj vedno mogoče takoj obvladati s takojšnjim zaužitjem ogljikovih hidratov (sladkorja). Umetna sladila nimajo učinka.

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

Huda ali dolgotrajna hipoglikemija, ki jo je z običajno količino sladkorja mogoče obvladati le začasno, zahteva takojšnjo zdravniško pomoč in včasih tudi sprejem v bolnišnico.

Med dejavniki, ki olajšujejo pojav hipoglikemije, so:

- bolnikova nepripravljenost ali (pogosteje pri starejših) nezmožnost za sodelovanje,
- podhranjenost, nereden čas obrokov ali izpuščeni obroki, obdobja stradanja,
- spremembe prehrane,
- neravnovesje med telesnim naporom in uživanjem ogljikovih hidratov,
- pitje alkohola, zlasti če je bil izpuščen obrok,
- okvarjeno delovanje ledvic,
- resno moteno delovanje jeter,
- prevelik odmerek glimepirida,
- nekatere nekompenzirane endokrine motnje, ki vplivajo na presnovo ogljikovih hidratov ali protiregulacijo hipoglikemije (npr. nekatere motnje delovanja ščitnice, insuficienca sprednjega režnja hipofize ali insuficienca skorje nadledvične žleze),
- sočasna uporaba določenih drugih zdravil (glejte poglavje 4.5).

Med zdravljenjem z glimepiridom je treba redno nadzirati koncentracijo glukoze v krvi in urinu. Poleg tega je priporočljivo merjenje deleža glikiranega hemoglobina.

Med zdravljenjem z glimepiridom je treba redno nadzirati jetra in krvno sliko (zlasti levkocite in trombocite).

V stresnih okoliščinah (npr. pri nezgodah, akutnih operacijah, okužbah z zvišano telesno temperaturo itn.) je lahko indiciran začasen prehod na zdravljenje z insulinom.

Izkušenj z uporabo glimepirida pri bolnikih s hudo okvaro jeter in pri bolnikih na dializi ni. Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter je indiciran prehod na insulin.

Zdravljenje bolnikov s pomanjkanjem G6PD, z zdravili s sulfonilsečnino, lahko vodi do hemolitične anemije. Ker glimepirid sodi v skupino zdravil s sulfonilsečnino, je potrebna previdnost pri bolnikih s pomanjkanjem G6PD ter pretehtati izbiro zdravil brez sulfonilsečnine.

#### Zdravilo Limeral vsebuje laktozo monohidrat.

Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so galaktozna intoleranca, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali glukozno galaktozna malabsorpcija, ne smejo jemati tega zdravila.

#### Zdravilo Limeral 2 mg tablete vsebuje sončno rumeno FCF (E110) in tartrazin (E102).

Lahko povzročita alergijske reakcije.

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

Med sočasno uporabo glimepirida z nekaterimi drugimi zdravili se lahko pojavi tako neželeno povečanje kot zmanjšanje učinka glimepirida na znižanje krvnega sladkorja. Zato smejo bolniki druga zdravila jemati le, če je s tem seznanjen (ali če je ta zdravila predpisal) zdravnik.

Glimepirid se presnavlja s citokromom P450 2C9 (CYP2C9). Znano je, da na njegovo presnovo vpliva sočasna uporaba induktorjev CYP2C9 (npr. rifampicina) ali zaviralcev CYP2C9 (npr. flukonazola).

V literaturi opisani rezultati interakcijske študije *in vivo* kažejo, da flukonazol (ki je eden najmočnejših zaviralcev CYP2C2) podvoji AUC glimepirida.

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

Med sočasno uporabo katerega od naslednjih zdravil se lahko zveča učinek na znižanje glukoze v krvi, tako da se v nekaterih primerih pojavi hipoglikemija. Takšna zdravila so npr.:

- fenilbutazon, azapropazon in oksifenbutazon,
- insulin in peroralna antidiabetična zdravila, kot je metformin,
- salicilati in p-aminosalicilna kislina,
- anabolni steroidi in moški spolni hormoni,
- kloramfenikol, nekateri dolgodelujoči sulfonamidi, tetraciklini, kinolonski antibiotiki in klaritromicin
- kumarinski antikoagulansi,
- fenfluramin,
- dizopiramid,
- fibrati,
- zaviralci ACE,
- fluoksetin, zaviralci MAO,
- alopurinol, probenecid, sulfinpirazon,
- simpatikolitiki,
- ciklofosfamid, trofosfamid, ifosfamidi,
- mikonazol, flukonazol,

- pentoksifilin (velik parenteralni odmerek),
- tritokvalin.

Zmanjšan učinek glimepirida na znižanje glukoze v krvi in posledično zvišana koncentracija glukoze v krvi se lahko pojavi, če je zdravilo Limeral uporabljen sočasno z zdravili, ki vsebujejo katero od naslednjih snovi:

- estrogeni in progestageni
- saluretike, tiazidne diuretike
- sredstva, ki stimulirajo ščitnico, glukokortikoide
- derivate fenotiazina, klorpromazin
- adrenalin in simpatikomimetike
- nikotinsko kislino (velike odmerke) in derivate nikotinske kisline
- odvajala (dolgotrajna uporaba)
- fenitoin, diazoksid
- glukagon, barbiturate in rifampicin
- acetazolamid

Antagonisti H<sub>2</sub>, zaviralci beta, klonidin in reserpin lahko okrepijo ali oslabijo učinek glimepirida na znižanje krvnega sladkorja.

Pod vplivom simpatikolitičnih zdravil (npr. zaviralcev beta, klonidina, gvanetidina in reserpina) se lahko znaki adrenergične protiregulacije hipoglikemije zmanjšajo ali izginejo.

Pitje alkohola lahko nepredvidljivo okrepi ali oslabi učinek glimepirida na znižanje krvnega sladkorja.

Glimepirid lahko zveča ali zmanjša učinek kumarinskih derivatov.

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

##### Nosečnost

##### *Tveganja, povezana z diabetesom*

Nenormalna koncentracija glukoze v krvi med nosečnostjo je povezana z večjo pogostnostjo prirojenih nepravilnosti in večjo perinatalno umrljivostjo. Zato je treba koncentracijo glukoze v krvi med nosečnostjo natančno nadzirati, da bi preprečili teratogeno tveganje. V takšnih okoliščinah je treba uporabljati insulin. Bolnice, ki nameravajo zanositi, morajo s tem seznaniti zdravnika.

##### *Tveganje, povezano z glimepiridom*

Ni zadostnih podatkov o uporabi glimepirida pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost, ki je verjetno povezana s farmakološkim delovanjem (hipoglikemija) glimepirida (glejte poglavje 5.3).

Zato glimepirida med celotno nosečnostjo ne smete uporabljati. Če bolnica prejema glimepirid, pa načrtuje nosečnost ali se izkaže, da je zanosila, je treba čim prej preiti na zdravljenje z insulinom.

##### Dojenje

Prehajanje v materino mleko pri človeku ni znano. Pri podganah se glimepirid izloča v mleku. Dojenje med zdravljenjem z glimepiridom ni priporočljivo, ker druge sulfonilsečnine prehajajo v materino mleko, in ker obstaja tveganje za hipoglikemijo pri dojenčku.

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

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

Bolnikova zmožnost koncentracije in reagiranja se lahko poslabša zaradi hipoglikemije ali hiperglikemije, pa tudi npr. zaradi prizadetosti vida. To lahko pomeni tveganje v okoliščinah, v katerih sta ti zmožnosti posebej pomembni (npr. pri vožnji avtomobila ali upravljanju strojev).

Bolnikom je treba svetovati, naj upoštevajo previdnostne ukrepe, da bodo preprečili hipoglikemijo med vožnjo. To je posebej pomembno pri bolnikih z zmanjšanim ali odsotnim zaznavanjem opozorilnih simptomov hipoglikemije in pri tistih, ki imajo pogoste hipoglikemije. Pretehtati je treba, ali je priporočljivo, da bolnik v takšnih okoliščinah vozi ali upravlja s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki iz kliničnih raziskav na podlagi izkušenj z glimepiridom in drugimi sulfonilsečninami so navedeni spodaj po organskih sistemih 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)).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	redki	trombocitopenija, levkopenija, granulocitopenija, agranulocitoza, eritropenija, hemolitična anemija in pancitopenija <sup>1)</sup>
	neznana	huda trombocitopenija s številom trombocitov manj kot 10.000/ $\mu$ l in trombocitopenična purpura
Bolezni imunskega sistema	zelo redki	levkocitoklastični vaskulitis, blage preobčutljivostne reakcije, ki se lahko razvijejo v resne reakcije z dispnejo, padcem krvnega tlaka in včasih s šokom
	neznana	možna je navzkrižna alergenost s sulfonilsečninami, sulfonamidi in sorodnimi snovmi
Presnovne in prehranske motnje	redki	hipoglikemija <sup>2)</sup>
Očesne bolezni	neznana	motnje vida <sup>3)</sup>
Bolezni prebavil	zelo redki	navzea, bruhanje, driska, napihnjenost trebuha, nelagodje in bolečine v trebuhu <sup>4)</sup>
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo redki	nenormalno delovanje jeter (npr. s holestazo in zlatenico), hepatitis in odpoved jeter
	neznana	zvišanje koncentracije jetrnih encimov
Bolezni kože in podkožja	neznana	pojavi se lahko preobčutljivostne reakcije kože, npr. pruritus, izpuščaj, urtikarija in fotosenzitivnost
Preiskave	zelo redki	znižanje koncentracije natrija v krvi

<sup>1)</sup> Spremembe so praviloma reverzibilne po prekinitvi jemanja zdravila

<sup>2)</sup> Večinoma se te hipoglikemične reakcije pojavijo takoj, so lahko hude in jih ni vedno lahko odpraviti. Pojav takšnih reakcij je, tako kot pri drugih antidiabetičnih zdravljjenih, odvisen od individualnih dejavnikov, npr. prehranskih navad in odmerka (glejte poglavje 4.4).

<sup>3)</sup> Motnje so večinoma prehodne in se lahko pojavijo zlasti na začetku zdravljenja zaradi sprememb v koncentraciji glukoze v krvi.

<sup>4)</sup> Reakcije redko vodijo do prekinitve zdravljenja.

#### 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

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

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 po 24 urah po zaužitju. Na splošno je priporočljivo opazovanje v bolnišnici. Pojavijo se lahko navzea, bruhanje in bolečine v epigastriju. Hipoglikemijo lahko na splošno spremljajo nevrološki simptomi, npr. nemir, tremor, motnje vida, težave s koordinacijo, zaspanost, koma in konvulzije.

Zdravljenje obsega v prvi vrsti preprečitev absorpcije s sprožitvijo bruhanja in nato pitjem vode ali limonade z aktivnim ogljem (adsorbens) in natrijevim sulfatom (odvajalo). Če je bolnik zaužil veliko količino glimepirida, je indicirano izpiranje želodca, ki mu sledita aktivno oglje in natrijev sulfat. V primeru (hudega) prevelikega odmerjanja je indicirana hospitalizacija na oddelku za intenzivno terapijo. Čim prej je treba aplicirati glukozo, po potrebi z bolusno intravensko injekcijo 50 ml 50 % raztopine, čemur sledi infuzija 10 % raztopine ob strogem nadzoru glukoze v krvi. Nadaljnje zdravljenje mora biti simptomatsko.

Zlasti pri zdravljenju hipoglikemije zaradi naključnega zaužitja glimepirida pri dojenčkih in majhnih otrocih je treba uporabljeni odmerek glukoze zelo skrbno kontrolirati, da ne bi prišlo do nevarne hiperglikemije. Koncentracijo glukoze v krvi je treba natančno nadzorovati.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Glimepirid je peroralno delujoča antidiabetična učinkovina, ki spada v skupino sulfonilsečnin. Uporablja se lahko pri sladkorni bolezni, ki ni odvisna od insulina.

Glimepirid deluje predvsem s spodbujanjem izločanja insulina iz celic beta Langerhansovih otočkov pankreasa. Tako kot pri drugih sulfonilsečninah ta učinek temelji na večji odzivnosti pankreatičnih celic beta na fiziološki glukozni dražljaj. Poleg tega ima glimepirid izrazite ekstrapankreatične učinke, ki jih imajo domnevno tudi druge sulfonilsečnine.

##### Sproščanje insulina

Sulfonilsečnine uravnavajo izločanje insulina z zaprtjem za ATP občutljivih kalijevih kanalčkov v membrani celic beta. Zaprtje kalijevih kanalčkov povzroči depolarizacijo celic beta in z odprtjem kalcijevih kanalčkov zveča dotok kalcija v celice. To povzroči sprostitvev insulina z eksocitozo.

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

##### Ekstrapankreatično delovanje

Ekstrapankreatična učinka sta npr. izboljšanje občutljivosti perifernih tkiv za insulin in zmanjšanje privzema insulina v jetrih.

Privzem glukoze iz krvi v periferne mišice in maščobno tkivo poteka s posebnimi transportnimi beljakovinami, ki ležijo v celični membrani. Prenos glukoze v ta tkiva je tisti, ki omejuje hitrost uporabe glukoze. Glimepirid zelo hitro zveča število molekul za aktivni prenos glukoze v plazemskih membranah mišičnih in maščobnih celic, kar povzroči stimuliran privzem glukoze.



Glimepirid zveča aktivnost glukozilfosfatidilinozitol specifične fosfolipaze C, 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 zveča znotrajcelično koncentracijo fruktoza-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 reproducibilen. Fiziološki odziv na akutno telesno dejavnost, manjše izločanje insulina, je med zdravljenjem z glimepiridom še prisoten.

Učinek zdravila se ni pomembno razlikoval, če je bilo uporabljeno 30 minut pred obrokom ali tik pred njim. Pri diabetičnih bolnikih je mogoče dobro 24-urno presnovno urejenost doseči z enim samim dnevnim odmerkom.

Pri zdravih osebah je hidroksi-presnovek glimepirida povzročil majhno, a pomembno znižanje glukoze v serumu, vendar gre na račun tega le manjši del celotnega učinka zdravila.

### 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 v primerjavi z metforminom samim.

### Kombinirano zdravljenje z insulinom

Podatki o kombiniranem zdravljenju z insulinom so omejeni. Pri bolnikih, ki ob največjem odmerku glimepirida niso ustrezno urejeni, je mogoče uvesti sočasno zdravljenje z insulinom. V dveh študijah je kombinacija dosegla enako izboljšanje presnovne urejenosti kot insulin sam, vendar je bil med kombiniranim zdravljenjem potreben manjši povprečni odmerek insulina.

### Posebne skupine bolnikov

#### Pediatrična populacija

Klinična študija z aktivno kontrolo (glimepirid do 8 mg dnevno ali metformin do 2.000 mg dnevno), ki je trajala 24 tednov, se je izvajala pri 285 otrocih (starih 8-17 let) s sladkorno boleznijo tipa 2.

Oba, glimepirid in metformin, sta glede na izhodišče pomembno zmanjšala HbA1c (glimepirid - 0,95 (SN 0,41); metformin - 1,39 (SN 0,40)). Vendar glimepirid ni dosegel kriterijev neinferiornosti glede na metformin pri povprečni spremembi HbA1c od izhodišča. Razlika med zdravljenjema je bila 0,44 % v prid metforminu. Zgornja meja (1,05) 95 % intervala zaupanja za razliko ni bila pod 0,3 % meje za doseg neinferiornosti.

Po zdravljenju z glimepiridom pri otrocih ni bilo 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 po peroralni uporabi je popolna. Uživanje hrane ne vpliva pomembno na absorpcijo; povzroči le rahlo upočasnitev hitrosti absorpcije. Glimepirid doseže največjo koncentracijo v serumu ( $C_{max}$ ) približno 2,5 ure po peroralni uporabi (povprečno 0,3 µg/ml med večkratnim odmerjanjem 4 mg na dan). Obstaja linearna povezanost med odmerkom ter  $C_{max}$  in AUC (površino pod krivuljo / koncentracije po času).

### Porazdelitev:

Glimepirid ima zelo majhen volumen porazdelitve (približno 8,8 litra) – kar je približno enako volumnu porazdelitve albumina. Je v veliki meri vezan na beljakovine (> 99 %) in ima majhen očistek (približno 48 ml/minuto).

Pri živalih se glimepirid izloča v mleku. Glimepirid se prenaša v placento. Prehajanje skozi krvnomožgansko pregrado je majhno.

#### Presnova in eliminacija

Povprečni dominantni serumski razpolovni čas, ki je pomemben za koncentracijo v serumu pri večkratnem odmerjanju, je približno 5 do 8 ur. Po velikih odmerkih so opazili nekoliko daljše razpolovne čase.

Po enkratnem odmerku radioaktivno označenega glimepirida se je 58 % radioaktivnosti pojavilo v urinu in 35 % v blatu. V urinu niso odkrili nespremenjene učinkovine. V urinu in blatu so odkrili dva presnovka, ki najverjetneje nastaneta s presnovo v jetrih (glavni encim je CYP2C9): hidroksi-derivat in karboksi-derivat. Po peroralni uporabi glimepirida je bil terminalni razpolovni čas prvega od 3 do 6 ur in drugega od 5 do 6 ur.

Primerjava enkratnega in večkratnega odmerjanja enkrat na dan ni pokazala pomembnih farmakokinetičnih razlik, intraindividualna variabilnost pa je bila zelo majhna. Pomembnega kopičenja ni bilo.

#### Posebne skupine

Farmakokinetika je bila podobna pri moških in ženskah ter pri mladih in starih (nad 65 let) bolnikih. Pri bolnikih z majhnim očistkom kreatinina je očistek glimepirida praviloma naraščal, njegova povprečna koncentracija v serumu pa se je zmanjševala, najverjetneje zaradi hitrejše eliminacije zaradi manjše vezave na beljakovine.

Izločanje obeh presnovkov skozi ledvice je bilo okrnjeno. V celoti pri takšnih bolnikih ni pričakovati dodatnega tveganja za akumulacijo.

Pri petih zdravih nediatetikih, operiranih na žolčnih vodih, je bila farmakokinetika podobna kot pri zdravih osebah.

#### Pediatrična populacija

V študiji jemanja s hrano, kjer so proučevali farmakokinetiko, varnost in prenašanje glimepirida v enkratnem odmerku 1 mg pri 30 pediatričnih bolnikih (4 otroci stari 10-12 let in 26 otrok starih 12-17 let) s sladkorno boleznijo tipa 2, so bile vrednosti  $AUC_{(0-zadnji)}$ ,  $C_{max}$  in  $t_{1/2}$  primerljive z vrednostmi, predhodno opaženimi pri odraslih.

### **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 so bili ti učinki posledica farmakodinamike zdravila (hipoglikemija). Ti izsledki temeljijo na običajnih študijah farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja. Pri zadnjih (ki zajemajo embriotoksičnost, teratogenost in toksične učinke na razvoj) so opažene neželene učinke pripisali sekundarnim hipoglikemičnim učinkom, ki jih je snov povzročila pri samicah-materah in mladičih.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Laktoza monohidrat  
mikrokristalna celuloza

natrijev karboksimetilškrob  
povidon  
magnezijev stearat

Barvila:

*Limeral 1 mg tablete:*

rdeči železov oksid (E172).

*Limeral 2 mg tablete:*

rumeni železov oksid (E172),

tartrazin (E102),

briljantno modro FCF (E133),

sončno rumeno FCF (E110).

*Limeral 3 mg tablete:*

rumeni železov oksid (E172).

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz PVC/aluminija.

Velikosti pakiranj za 1 mg, 2 mg in 3 mg tablete: 10, 15, 20, 30, 50, 60, 90 in 120 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje s zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

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

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

Actavis Group hf.  
Reykjavíkurvegur 76-78,  
220 Hafnarfjörður  
Islandija

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

H/07/00922/001-024

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 20. 08. 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 25. 09. 2013

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

19.11.2015