

1.3.1	Glimepiride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Glimepiride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Meglimid 1 mg tablete
Meglimid 2 mg tablete
Meglimid 3 mg tablete
Meglimid 4 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Meglimid 1 mg tablete
Ena tableta vsebuje 1 mg glimepirida.

Meglimid 2 mg tablete
Ena tableta vsebuje 2 mg glimepirida.

Meglimid 3 mg tablete
Ena tableta vsebuje 3 mg glimepirida.

Meglimid 4 mg tablete
Ena tableta vsebuje 4 mg glimepirida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Meglimid 1 mg tablete
Ena tableta vsebuje 132,0 mg laktoze.

Meglimid 2 mg tablete
Ena tableta vsebuje 130,3 mg laktoze.

Meglimid 3 mg tablete
Ena tableta vsebuje 130,1 mg laktoze.

Meglimid 4 mg tablete
Ena tableta vsebuje 129,1 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Meglimid 1 mg tablete: rožnate, podolgovate, z zarezo na obeh straneh.
Meglimid 2 mg tablete: zelene, podolgovate, z zarezo na obeh straneh.
Meglimid 3 mg tablete: blede rumene, podolgovate, z zarezo na obeh straneh.
Meglimid 4 mg tablete: svetlo modre, podolgovate, z zarezo na obeh straneh.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

1.3.1	Glimepiride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

za peroralno uporabo

Osnova uspešnega zdravljenja sladkorne bolezni so pravilna prehrana, redna telesna dejavnost ter redno preverjanje koncentracije glukoze v krvi in urinu. Peroralna antidiabetična zdravila ali insulin ne morejo nadomestiti bolnikovega neupoštevanja priporočene diete.

Odmerjanje

Odmerke določimo glede na izvide koncentracije glukoze v krvi in urinu.

Začetni odmerek je 1 mg glimepirida na dan. Če s tem odmerkom dosežemo dobro urejenost bolezni, ga bolniku dajemo tudi za vzdrževalno zdravljenje.

Za različne načine odmerjanja so na voljo ustrezne jakosti zdravila.

Če urejenost bolezni ni zadostna, odmerek povečamo glede na glikemični nadzor. Odmerek povečujemo postopoma, v presledkih po 1 do 2 tedna, na 2 mg, 3 mg ali 4 mg glimepirida na dan.

Le v izjemnih primerih lahko z odmerki nad 4 mg glimepirida na dan dosežemo boljši uspeh zdravljenja.

Največji priporočeni odmerek glimepirida je 6 mg na dan.

Bolnike, ki kljub največjim dnevnim odmerkom metformina nimajo ustrezno urejene bolezni, lahko začnemo sočasno zdraviti z glimepiridom. Ohranimo odmerek metformina, ob tem pa uvedemo še zdravljenje z majhnimi odmerki glimepirida, ki jih nato postopoma povečujemo, glede na želeno stopnjo urejenosti presnove, do največjega dnevnega odmerka. Kombinirano zdravljenje začnemo pod natančnim zdravniškim nadzorom.

Bolnike, ki kljub največjim dnevnim odmerkom zdravila Meglimid nimajo ustrezno urejene bolezni, lahko po potrebi začnemo sočasno zdraviti z insulinom. Obdržimo odmerek glimepirida, ob tem pa uvedemo še zdravljenje z majhnimi odmerki insulina, ki jih nato postopoma povečujemo, glede na želeno stopnjo urejenosti presnove. Kombinirano zdravljenje začnemo pod natančnim zdravniškim nadzorom.

Običajno zadošča en odmerek glimepirida na dan. Priporočamo, da bolnik odmerek vzame tik pred izdatnim zajtrkom ali med njim. Če bolnik ne zajtrkuje, naj vzame zdravilo tik pred prvim glavnim obrokom ali med njim. Če bolnik odmerek pozabi vzeti, naslednjega odmerka ne sme povečevati.

Če se pri bolniku, ki jemlje 1 mg glimepirida na dan, pojavi hipoglikemična reakcija, je to znak, da za zdravljenje zadošča samo dieta.

Med zdravljenjem se lahko potreba po glimepiridu zmanjša, saj je izboljšanje nadzora sladkorne bolezni povezano s povečano občutljivostjo za insulin. Da bi preprečili hipoglikemijo, je treba razmisliti o pravočasnem zmanjšanju odmerka ali prenehanju zdravljenja. Sprememba odmerka utegne biti potrebna tudi ob spremembi bolnikove telesne mase, načina življenja ali ob drugih dejavnikih, ki povečujejo tveganje za pojav hipoglikemije ali hiperglikemije.

Prehod z drugih peroralnih antidiabetičnih zdravil na zdravilo Meglimid

Bolnik običajno lahko preide z drugih peroralnih antidiabetičnih zdravil na zdravilo Meglimid. Pri prehodu na zdravilo Meglimid je treba upoštevati jakost in razpolovno dobo prejšnjega zdravila. V nekaterih primerih, zlasti pri antidiabetičnih zdravilih z daljšo razpolovno dobo (npr. pri klorpropamidu), je priporočljivo za nekaj dni prenehati z jemanjem teh zdravil, da se čimbolj zmanjša tveganje hipoglikemičnih reakcij zaradi aditivnega učinka. Priporočeni začetni odmerek je 1 mg glimepirida na dan.

Glede na odziv lahko odmerek glimepirida postopoma povečujemo, kot je opisano zgoraj.

Prehod z insulina na zdravilo Meglimid

V izjemnih primerih, ko je sladkorna bolezen tipa 2 uravnavana z insulinom, utegne biti indiciran

1.3.1	Glimepiride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

prehod na zdravilo Meglimid. Prehod moramo opraviti pod natančnim zdravniškim nadzorom.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro jeter ali ledvic

Glejte poglavje 4.3.

Pediatrična populacija

Podatki o uporabi glimepirida pri bolnikih, mlajših od 8 let, niso na voljo. O uporabi glimepirida kot samostojnega zdravila pri otrocih, starih od 8 do 17 let, obstajajo le omejeni podatki (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

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

Način uporabe

Tablete je treba zaužiti cele, z nekaj tekočine.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Meglimid je kontraindicirano pri bolnikih z naslednjimi stanji:

- 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 okvarjeno ledvično ali jetno delovanje. Pri hudo okvarjenem ledvičnem ali jetnem delovanju moramo preiti na zdravljenje z insulinom.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Meglimid mora bolnik vzeti tik pred obrokom ali med njim.

Če ima bolnik neredne obroke ali jih celo opušča, lahko zdravljenje z zdravilom Meglimid povzroči hipoglikemijo. Možni simptomi hipoglikemije so: glavobol, huda lakota, slabost, bruhanje, utrujenost, zaspanost, motnje spanja, nemir, napadalnost, motnje koncentracije, pozornosti in reakcijskega časa, potrtost, zmedenost, motnje govora in vida, afazija, tremor, pareza, senzorične motnje, omotica, občutek nemoči, izguba samonadzora, delirij, cerebralne konvulzije, somnolenca in izguba zavesti vključno s komo, plitvo dihanje in bradikardija.

Poleg tega so lahko prisotni znaki povratne aktivacije adrenergičnega sistema, kot so znojenje, lepljiva koža, tesnoba, tahikardija, hipertenzija, palpitacije, angina pectoris in motnje srčnega ritma.

Klinična slika hudega napada hipoglikemije je lahko podobna možganski kapi.

Simptome skoraj vedno lahko hitro obvladamo s takojšnjim zaužitjem ogljikovih hidratov (sladkorja).

Umetna sladila nimajo učinka.

Podobno kot pri drugih sulfonilsečninah se hipoglikemija lahko, kljub začetnim uspešnim ukrepom, ponovi.

Bolnik s hudo ali dolgotrajno hipoglikemijo, ki mu z običajnimi količinami sladkorja pomagamo le začasno, potrebuje takojšnjo zdravniško pomoč in včasih tudi sprejem v bolnišnico.

Dejavniki, ki pripomorejo k nastanku hipoglikemije, so:

- bolnikova nepripravljenost ali (pogosteje pri starejših) nezmožnost za sodelovanje,
- podhranjenost, neredni ali izpuščeni obroki ter obdobja posta,
- spremembe v prehrani,
- neravnovesje med telesnim naporom in zaužitjem ogljikovih hidratov,
- pitje alkohola, zlasti ob sočasnem izpuščanju obrokov,

1.3.1	Glimepiride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- okvarjeno ledvično delovanje,
- hudo okvarjeno jetrno delovanje,
- preveliki odmerki zdravila Meglimid,
- nekatere nekompenzirane endokrine motnje, ki vplivajo na presnovo ogljikovih hidratov, ali protiregulacijo hipoglikemije (kot npr. pri nekaterih motnjah delovanja ščitnice in pri zmanjšanem delovanju sprednjega režnja hipofize ali skorje nadledvične žleze),
- sočasna uporaba nekaterih drugih zdravil (glejte poglavje 4.5).

Med zdravljenjem z zdravilom Meglimid moramo redno nadzirati koncentracijo glukoze v krvi in urinu. Poleg tega je priporočljivo merjenje deleža glikoziliranega hemoglobina.

Med zdravljenjem z zdravilom Meglimid moramo redno nadzirati jetrno delovanje in krvno sliko (zlasti levkocite in trombocite).

V stresnih okoliščinah (npr. pri nesrečah, nujnih operacijah, okužbah z zvišano telesno temperaturo, itd.) je lahko indiciran začasen prehod na zdravljenje z insulinom.

Pri bolnikih s hudo okvarjenim jetrnim delovanjem in pri bolnikih na hemodializi z uporabo glimepirida ni izkušenj. Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter je indiciran prehod na zdravljenje z insulinom.

Uporaba sulfonilsečnin pri bolnikih s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze lahko povzroči hemolitično anemijo. Ker glimepirid spada v skupino sulfonilsečnin, je treba biti pri teh bolnikih previden in razmisliti o uporabi alternativnega zdravila, ki ni iz skupine sulfonilsečnin.

Zdravilo Meglimid vsebuje laktozo. 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 zdravilo Meglimid sočasno z nekaterimi drugimi zdravili, se hipoglikemični učinek glimepirida lahko poveča ali zmanjša. Zato smejo bolniki druga zdravila jemati le z zdravnikovo vednostjo (ali na osnovi njegovega recepta).

Glimepirid se presnavlja prek encima citokroma P450 2C9 (CYP2C9). Znano je, da sočasno jemanje induktorjev CYP2C9 (npr. rifampicina) ali njegovih zaviralcev (npr. flukonazola) vpliva na presnavljanje glimepirida.

V literaturi objavljeni rezultati raziskav *in vivo* o interakcijah kažejo, da flukonazol, ki je eden od najmočnejših zaviralcev CYP2C9, približno dvakrat poveča AUC glimepirida.

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

Hipoglikemični učinek se lahko poveča zato se v nekaterih primerih lahko pojavi tudi hipoglikemija, če bolnik sočasno z zdravilom Meglimid jemlje katero od naslednjih zdravil:

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

1.3.1	Glimepiride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- pentoksifilin (velik parenteralni odmerek),
- tritokvalin.

Hipoglikemični učinek se lahko zmanjša, kar lahko vodi v povečano koncentracijo glukoze v krvi, če bolnik sočasno z zdravilom Meglimid jemlje katero od naslednjih zdravil:

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

Zaviralci H₂, zaviralci beta, klonidin in rezerpin lahko hipoglikemični učinek povečajo ali zmanjšajo. Pod vplivom simpatikolitičnih zdravil, npr. zaviralcev beta, klonidina, gvanetidina in rezerpina, se lahko znaki povratne aktivacije adrenergičnega sistema na hipoglikemijo zmanjšajo ali izginejo. Pitje alkohola lahko nepredvidljivo poveča ali zmanjša hipoglikemični učinek glimepirida. Glimepirid lahko poveča ali zmanjša učinek kumarinskih derivatov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Tveganje, povezano s sladkorno boleznijo

Nenormalna koncentracija glukoze v krvi med nosečnostjo je povezana s pogostejšimi prirojenimi nepravilnostmi in perinatalno smrtnostjo. Med nosečnostjo moramo koncentracijo glukoze v krvi skrbno spremljati, da se izognemo tveganju za teratogenost. V takšnih primerih moramo bolnice zdraviti z insulinom. Bolnice, ki nameravajo zanositi, naj o tem obvestijo zdravnika.

Tveganje, povezano z glimepiridom

O jemanju glimepirida med nosečnostjo ni ustreznih podatkov. Raziskave na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost, ki je bila verjetno povezana s farmakološkim delovanjem (hipoglikemija) glimepirida (glejte poglavje 5.3).

Glimepirida zato v celotnem obdobju nosečnosti ne smemo uporabljati. Če namerava bolnica, ki jemlje glimepirid, zanositi, ali pa je že noseča, mora čimprej preiti na zdravljenje z insulinom.

Dojenje

Ni znano, če glimepirid prehaja v materino mleko pri ljudeh. Glimepirid se izloča v mleko podgan. Ker druge sulfonilsečnine prehajajo v materino mleko pri ljudeh in ker obstaja tveganje za nastanek hipoglikemije pri dojenem otroku, dojenje med zdravljenjem z glimepiridom odsvetujemo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu glimepirida na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile opravljene. Bolnikova zmožnost koncentracije in reagiranja se lahko poslabša zaradi hipoglikemije ali hiperglikemije, pa tudi npr. zaradi prizadetosti vida. To je lahko nevarno v okoliščinah, v katerih sta ti zmožnosti posebno pomembni (npr. pri vožnji avtomobila ali upravljanju s stroji). Bolnikom moramo svetovati, naj upoštevajo varnostne ukrepe, da bi preprečili hipoglikemijo med upravljanjem vozila. To je posebej pomembno pri bolnikih z zmanjšanim ali odsotnim zaznavanjem opozorilnih znakov hipoglikemije in pri tistih, ki imajo pogoste epizode hipoglikemije. V takšnih okoliščinah moramo razmisliti, ali je primerno, da bolnik vozi ali upravlja stroje.

1.3.1	Glimepiride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

4.8 Neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki iz kliničnih raziskav, ki so povezani z jemanjem glimepirida skupaj z drugimi sulfonilsečninami, so navedeni spodaj po organskem sistemu 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 pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki: trombocitopenija, levkopenija, eritropenija, granulocitopenija, agranulocitoza, hemolitična anemija, pancitopenija so po prenehanju zdravljenja običajno reverzibilne.

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

Bolezni imunskega sistema

Zelo redki: levkocitoklastični vaskulitis.

Blage preobčutljivostne reakcije razvijejo v hude reakcije z dispnejo, padcem krvnega tlaka in včasih šokom.

Neznana pogostnost: možna je navzkrižna preobčutljivostna reakcija z drugimi sulfonilsečninami, sulfonamidi ali sorodnimi učinkovinami.

Presnovne in prehranske motnje

Redki: hipoglikemija.

Hipoglikemične reakcije se večinoma pojavijo takoj, lahko so hude in se jih ne da vedno zlahka odpraviti. Kot pri drugih zdravljenjih hipoglikemije je nastanek takšnih reakcij odvisen od posameznih dejavnikov, kot so npr. prehranske navade in odmerjanje (glejte tudi poglavje 4.4).

Očesne bolezni

Neznana pogostnost: prehodne motnje vida zlasti na začetku zdravljenja zaradi sprememb v koncentraciji glukoze v krvi.

Bolezni prebavil

Zelo redki: slabost, bruhanje, driska, napihnjenost trebuha, nelagodje v trebuhu, bolečina v trebuhu, malokdaj zahtevajo prenehanje zdravljenja.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki: okvarjeno delovanje jeter (npr. holestaza in zlatenica), hepatitis, jetrno odpovedovanje.

Neznana pogostnost: zvečane vrednosti jetrnih encimov.

Bolezni kože in podkožja

Neznana pogostnost: preobčutljivostne reakcije kože, kot so srbenje, izpuščaj, koprivnica, ter preobčutljivost za svetlobo.

Preiskave

Zelo redki: zmanjšanje koncentracije natrija v serumu.

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

1.3.1	Glimepiride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 prevelikega odmerka se lahko pojavi hipoglikemija, ki traja od 12 do 72 ur in se lahko po začetnem izboljšanju ponovi. Simptomi se lahko pojavijo do 24 ur po zaužitju. Na splošno je priporočljivo opazovanje v bolnišnici. Pojavijo se lahko slabost, bruhanje in bolečina v epigastriju. Hipoglikemijo lahko na splošno spremljajo nevrološki simptomi, kot so nemir, tremor, motnje vida, težave s koordinacijo, zaspanost, koma in konvulzije.

Ukrepanje

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 velik odmerek zdravila, mu izperemo želodec, nato pa mu damo aktivno oglje in natrijev sulfat. Bolnika, ki je zaužil zelo velik odmerek glimepirida, je priporočljivo hospitalizirati na oddelku za intenzivno nego. Bolniku čimprej damo glukozo, po potrebi z bolusno intravensko injekcijo 50 ml 50-odstotne raztopine, nato pa v infuziji 10-odstotne raztopine ob strogem nadzoru koncentracije glukoze v krvi. Nadaljnje zdravljenje je simptomatsko.

Pri zdravljenju hipoglikemije, zlasti pri dojenčkih in majhnih otrocih, ki so nehote zaužili zdravilo Meglimid, moramo uporabljeni odmerek glukoze zelo skrbno nadzirati, da ne bi prišlo do nevarne hiperglikemije. Koncentracijo glukoze v krvi je treba skrbno spremljati.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: sulfonamidni antidiabetiki, derivati sečnine; oznaka ATC: A10BB12.

Glimepirid je peroralno aktivno hipoglikemično zdravilo, ki spada v skupino sulfonilsečnin. Uporablja se lahko pri od insulina neodvisni sladkorni bolezni.

Glimepirid deluje predvsem s spodbujanjem izločanja insulina iz celic beta v pankreasu. Tako kot pri drugih sulfonilsečninah ta učinek temelji na večji odzivnosti pankreasnih celic beta na fiziološko stimulacijo glukoze. Verjetno pa ima glimepirid tudi izrazite izvenpankreatične učinke, ki jih imajo domnevno tudi druge sulfonilsečnine.

Sproščanje insulina:

Sulfonilsečnine uravnavajo izločanje insulina, tako da zaprejo za ATP občutljive kalijeve kanalčke v membrani celic beta. Zaprtje kalijevih kanalčkov povzroči depolarizacijo celic beta in povzroči – z odprtjem kalcijevih kanalčkov - povečan dotok kalcija v celice. To povzroči izločanje 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.

Delovanje zunaj trebušne slinavke:

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

Privzem glukoze iz krvi v periferno mišično in maščobno tkivo poteka s posebnimi prenašalnimi

1.3.1	Glimepiride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

beljakovinami, ki se nahajajo v membrani celic. Prenos glukoze v ta tkiva je tisti, ki omejuje hitrost porabe glukoze. Glimepirid zelo hitro poveča število aktivnih molekul za prenos glukoze v plazemskih membranah mišičnih in maščobnih celic, kar spodbudi privzem glukoze.

Glimepirid poveča aktivnost fosfolipaze C, specifične za glikozil-fosfatidilinozitol, kar je morda povezano z lipogenezo in glikogenezo, ki ju zdravilo sproži v izoliranih maščobnih in mišičnih celicah.

Glimepirid zavira nastajanje glukoze v jetrih, ker poveča znotrajcelično koncentracijo fruktoza-2,6-bisfosfata, ki zavira glukoneogenezo.

Splošno:

Pri zdravih ljudeh je najmanjši učinkoviti peroralni odmerek približno 0,6 mg. Učinek glimepirida je odvisen od odmerka in je ponovljiv. Fiziološki odziv na akutno telesno dejavnost, zmanjšano izločanje insulina, je med jemanjem glimepirida ohranjen.

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

Čeprav je hidroksi presnovek glimepirida pri zdravih ljudeh povzročil majhno, a pomembno zmanjšanje glukoze v serumu, predstavlja njegov učinek le manjši del celotnega učinka zdravila.

Kombinirano zdravljenje z metforminom:

Raziskava je pokazala, da se je pri bolnikih, pri katerih največji dnevni odmerek metformina ni zadovoljivo nadzoroval koncentracije glukoze v krvi, presnovna urejenost med sočasnim zdravljenjem z glimepiridom izboljšala v primerjavi s samim metforminom.

Kombinirano zdravljenje z insulinom:

Podatki o kombiniranem zdravljenju z insulinom so omejeni. Pri bolnikih, pri katerih največji odmerek glimepirida ni zadovoljivo nadzoroval koncentracije glukoze v krvi, je mogoče uvesti sočasno zdravljenje z insulinom. V dveh raziskavah so s to kombinacijo dosegli enako izboljšanje presnovne urejenosti kot samo z insulinom, vendar je bil med kombiniranim zdravljenjem potreben manjši povprečni odmerek insulina.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Aktivno nadzorovano klinično preskušanje (glimepirid do 8 mg dnevno ali metformin do 2.000 mg dnevno), ki je trajalo 24 tednov, so izvedli pri 285 otrocih (starih od 8 do 17 let) s sladkorno boleznijo tipa 2. Tako glimepirid kot metformin sta pomembno znižala raven HbA_{1c} glede na izhodiščno vrednost (glimepirid -0,95 (SN 0,41); metformin -1,39 (SN 0,40)). Vendar pa glimepirid ni dosegel kriterijev za neinferiornost glede na metformin pri povprečni spremembi ravni HbA_{1c} glede na izhodišče. Razlika med obema načinoma zdravljenja je znašala 0,44 % v korist metformina. Zgornja meja (1,05) 95 % intervala zaupanja za razliko ni bila pod 0,3 % mejo za dosego neinferiornosti. Po zdravljenju z glimepiridom pri otrocih niso opazili nobenih novih pomislekov glede varnosti v primerjavi z odraslimi bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2. Pri pediatrični populaciji ni na voljo nobenih 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 se rahlo zmanjša. Največjo koncentracijo v serumu (C_{max}) doseže približno 2,5 ure po zaužitju (povprečno 0,3 µg/ml med večkratnim odmerjanjem 4 mg na dan); obstaja linearno sorazmerje med odmerkom ter C_{max} in AUC (površino pod krivuljo koncentracije po času).

1.3.1	Glimepiride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Porazdelitev

Glimepirid ima zelo majhen volumen porazdelitve (približno 8,8 litra), ki približno ustreza porazdelitvenemu prostoru albumina. V veliki meri (več kot 99 %) je vezan na beljakovine in ima majhen očistek (približno 48 ml/min).

Pri živalih se glimepirid izloča v mleko. Glimepirid prehaja skozi posteljico. Prehajanje skozi krvnomožgansko pregrado je majhno.

Biotransformacija in izločanje

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

Po enem 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 ugotovili dva presnovka, ki sta najverjetneje posledica presnove v jetrih (pretežno prek CYP2C9): hidroksi-derivat in karboksi-derivat. Po peroralnem jemanju glimepirida je imel hidroksi-derivat terminalni razpolovni čas od 3 do 6 ur, karboksi-derivat pa od 5 do 6 ur.

Primerjava posamičnega in večkratnega odmerjanja enkrat na dan ni pokazala pomembnih razlik v farmakokinetiki. Intraindividualna variabilnost je bila zelo majhna. Pomembnega kopičenja ni bilo.

Posebne skupine bolnikov

Farmakokinetika je bila pri moških in ženskah ter pri mlajših in starejših bolnikih (nad 65 let) podobna. Pri bolnikih z majhnim kreatininskim očistkom je očistek glimepirida praviloma naraščal, njegova povprečna koncentracija v serumu pa se je zmanjševala, najverjetneje zaradi hitrejšega izločanja kot posledice manjše vezave na beljakovine. Izločanje obeh presnovkov skozi ledvice je bilo zmanjšano, vendar dodatnega tveganja za njihovo kopičenje pri teh bolnikih verjetno ni.

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

Pediatrična populacija

V raziskavi, kjer so preučevali 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 srednje vrednosti AUC(0-zadnji), C_{max} in t_{1/2} podobne vrednostim, predhodno opaženim 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 so bili ti učinki posledica farmakodinamičnega učinka (hipoglikemija) učinkovine. Ta ugotovitev temelji na običajnih študijah farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja. V slednjih študijah (ki zajemajo embriotoksičnost, teratogenost in razvojno toksičnost) so ugotovljene neželene učinke smatrali kot posledico hipoglikemičnih učinkov, ki jih je zdravilo povzročilo pri brejih samicah in pri mladičih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
mikrokristalna celuloza (E460)
povidon K30
magnezijev stearat (E572)

1.3.1	Glimepiride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

rdeči železov oksid (E172) – samo pri 1 mg tabletah
rumeni železov oksid (E172) – samo pri 2 mg in 3 mg tabletah
indigo karmin (E132) – samo pri 2 mg in 4 mg tabletah

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Tablete po 1 mg: 2 leti.
Tablete po 2 mg, 3 mg, 4 mg: 3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC/Al-folija): 10, 20, 30, 50, 60, 90 in 120 tablet (v enem pretisnem omotu je 10 tablet), v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

Meglimid 1 mg tablete: 5363-I-207/12
Meglimid 2 mg tablete: 5363-I-208/12
Meglimid 3 mg tablete: 5363-I-209/12
Meglimid 4 mg tablete: 5363-I-210/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. 2. 2006
Datum zadnjega podaljšanja: 21. 8. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 3. 2014