

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Trical 4 mg tablete

Trical 6 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Trical 4 mg tablete:

Ena tableta vsebuje 4 mg glimepirida.

Trical 6 mg tablete:

Ena tableta vsebuje 6 mg glimepirida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Trical 4 mg vsebuje 199,34 mg laktoze monohidrat na tableto.

Trical 6 mg vsebuje 299,00 mg laktoze monohidrat na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Trical 4 mg tablete:

Rumene neobložene tablete v obliki kapsule (10,7 x 5,5 mm) s poševnim robom, z zarezo za lomljenje na eni strani.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

Trical 6 mg tablete:

Rumene neobložene tablete v obliki kapsule (12,5 x 6,5 mm) 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, kadar 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 dejavnost in redno preverjanje glukoze v krvi in urinu. Peroralni antidiabetiki ali insulin ne morejo nadomestiti bolnikovega neupoštevanja priporočene diete.

Odmerek se določi glede na izvide meritev 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.

Odmerki nad 4 mg glimepirida na dan le izjemoma izboljšajo uspeh.

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 odvisno od želene ravni 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 postopno povečujemo odvisno od želene ravni presnovne urejenosti. Kombinirano zdravljenje je treba začeti pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

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

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

Če bolnik doživi hipoglikemijo ob 1 mg glimepirida na dan, ta nakazuje, da lahko bolezen 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 prenehanju zdravljenja. Sprememba odmerka utegne biti potrebna tudi, če se spremenijo bolnikova telesna masa, način življenja ali 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 prehodu na glimepirid je treba upoštevati jakost in razpolovni čas prej uporabljane terapije. V nekaterih primerih, zlasti pri antidiabetikih z dolgo razpolovno dobo (npr. klorpropamid), je priporočljivo dopustiti nekajdnevno obdobje izpiranja, da bi tako zmanjšali tveganje za hipoglikemijo zaradi aditivnega učinka. Priporočeni začetni odmerek je 1 mg glimepirida na dan.

Glede na odziv na glimepirid je odmerjanje mogoče postopoma povečevati, kot je opisano zgoraj.

Prehod z insulina na glimepirid

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

Prehod je treba opraviti pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Posebna populacija

Bolniki z okvaro 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 let 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. Med možnimi simptomi hipoglikemije so: glavobol, huda lakota, navzea, bruhanje, utrujenost, zaspanost, motnje spanja, nemir, napadlastost, motnje koncentracije, pozornosti in reakcijskega časa, depresija, zmedenost, motnje govora in vida, afazija, tremor, pareza, motnje zaznavanja, omotica, nemoč, izguba samonadzora, delirij, epileptični napad, somnolenca in motnje zavesti do vključno kome, plitvo dihanje in bradikardija.

Poleg tega so lahko prisotni znaki adrenergične protiregulacije: 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 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 ali dolgotrajna hipoglikemija, ki jo običajna količina sladkorja obvlada le začasno, zahteva takojšnjo zdravljenje in včasih tudi sprejem v bolnišnico.

Med dejavnike, ki povečajo tveganje pojava hipoglikemije, so:

- bolnikova nepripravljenost ali (pogosteje pri starejših) nezmožnost za sodelovanje,
- podhranjenost, neredni ali izpuščeni obroki 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,
- nekatere nekompenzirane bolezni endokrinega sistema, ki poslabšajo presnovo ogljikovih hidratov ali protiregulacijo hipoglikemije (npr. nekatere motnje delovanja ščitnice, insufienca sprednjega režnja hipofize ali insuficienca skorje nadledvične žleze),
- sočasna uporaba nekaterih drugih zdravil (glejte 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 treba izvajati redne preiskave jeter in spremljati krvno sliko (zlasti koncentracije levkocitov in trombocitov).

V stresnih situacijah (denimo ob nezgodah, 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 in 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 nekaterimi drugimi zdravili, lahko pride do neželenega stopnjevanja ali zmanjšanja hipoglikemičnega učinka glimepirida. Zato smejo bolniki druga zdravila jemati le, če je s tem seznanjen (ali če je ta zdravila predpisal) zdravnik.

Glimepirid se metabolizira preko citokroma P450 2C9 (CYP2C9). Znano je, da na metabolizem glimepirida vpliva sočasna uporaba induktorjev CYP2C9 (npr. rifampicin) ali inhibitorjev CYP2C9 (npr. flukonazol).

V literaturi opisani rezultati študije medsebojnega delovanja *in vivo* kažejo, da flukonazol, eden najmočnejših zaviralcev CYP2C9, približno dvakrat poveča površino pod krivuljo (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,
- anabolni steroidi in moški spolni hormoni,

- kloramfenikol, določeni dolgodelujoči sulfonamidi, tetraciklini, kinolonski antibiotiki in klaritromicin,
- kumarinski antikoagulantni,
- fenfluramin,
- dizopiramid,
- fibrati,
- zaviralci ACE,
- fluoksetin, zaviralci MAO,
- alopurinol, probenecid, sulfinpirazon,
- simpatikolitiki,
- ciklofosfamid, trofosfamid in ifosfamid,
- mikonazol, flukonazol,
- pentoksifilin (veliki parenteralni odmerki),
- tritokvalin.

Zmanjšanje učinek glimepirida na znižanje glukoze v krvi in posledično povišana koncentracija glukoze v krvi se lahko pojavi, če se sočasno uporabi katero od naslednjih zdravil:

- estrogeni in progestogeni,
- 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, diazoksid,
- glukagon, barbiturati in rifampicin,
- acetazolamid.

Antagonisti H_2 , zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, klonidin in reserpin lahko okrepijo ali oslabijo učinek na zniževanje koncentracije glukoze v krvi.

Pod vplivom simpatikolitičnih zdravil, kot so npr. zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, klonidina, gvanetidina in reserpina, se lahko znaki adrenergične protiregulacije na hipoglikemijo zmanjšajo ali izginejo.

Pitje alkohola lahko nepredvidljivo zveča ali zmanjša hipoglikemični učinek glimepirida.

Glimepirid lahko zveča ali zmanjša učinek 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 ravni glukoze, da bi se izognili teratogenemu tveganju. V takih okoliščinah je treba uporabljati insulin. Bolnice, ki načrtujejo nosečnost, naj o tem obvestijo svojega 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 delovanjem (hipoglikemijo) glimepirida (glejte poglavje 5.3).

Glimepirid se zato v celotnem obdobju nosečnosti ne sme uporabljati.

Če bolnica, ki jemlje glimepirid, načrtuje nosečnost ali pa je že noseča, je treba glimepirid čimprej 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 u vplivu glimepirida na plodnost človeka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

Bolnikova zmožnost koncentracije in odzivanja se lahko poslabša bodisi zaradi hipoglikemije ali hiperglikemije ali na primer zaradi motnje vida. To je lahko nevarno v okoliščinah, v katerih sta ti zmožnosti posebno pomembni (npr. pri vožnji avta ali upravljanju s stroji).

Bolnikom je treba 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 hipoglikemije. V takšnih okoliščinah je treba razmisliti, ali je priporočljivo, da bolnik vozi ali upravlja s stroji.

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 abdomna, 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 prevelikega odmerka se lahko pojavi hipoglikemija, ki traja od 12 do 72 ur in se lahko po začetnem izboljšanju ponovi. Simptomi se lahko pojavijo šele do 24 ur po zaužitju. Na splošno je priporočljivo opazovanje v bolnišnici. Lahko se pojavijo 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.

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 izpiranje 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: A10B B12.

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

Mehanizem delovanja

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

Izločanje insulina

Sulfonilsečnine uravnavajo izločanje insulina z zaprtjem za ATP občutljivih kalijevih kanalčkov v membrani celic beta. Sulfonilsečnine uravnavajo izločanje insulina z zaprtjem za ATP občutljivih kalijevih kanalčkov v membrani celic beta. Zaprtje kalijevih kanalčkov povzroči depolarizacijo celic beta in povzroči - z odprtjem kalcijevih kanalčkov – povečan dotok kalcija v celice.

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

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

Privzem glukoze iz krvi v periferno mišičje in maščobno tkivo poteka s posebnimi transportnimi 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 transportnih molekul za glukozo v plazemskih membranah mišičnih in maščobnih celic, kar pospeši 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, ker poveča znotrajcelično koncentracijo fruktoza-2,6-bisfosfata, ki 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 neposredno pred obrokom ni bilo. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je mogoče dobro 24-urno presnovno urejenost doseči z enkratnim dnevnim odmerkom.

Čeprav je hidroksi presnovek glimepirida pri zdravih osebah povzročil majhno, a pomembno znižanje glukoze v serumu, gre na račun tega le 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 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 z najvišjim odmerkom glimepirida niso ustrezno urejeni, 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.

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 se rahlo zmanjša. Največjo koncentracijo v serumu (C_{max}) doseže približno 2,5 ur po zaužitju (povprečno 0,3 µg/ml med večkratnim odmerjanjem 4 mg na dan). Razmerje med odmerkom in C_{max} ter AUC (površino pod krivuljo koncentracije po času) je linearno.

Porazdelitev

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

Pri živalih se glimepirid izloča v mleku. Glimepirid prehaja skozi placento. Prehajanje skozi krvno-možgansko pregrado je majhno.

Biotransformacija

Povprečni dominantni serumski razpolovni čas, ki je pomemben za koncentracijo v serumu 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 jetih (poglavitni encim je CYP2C9): hidroksi derivat in karboksi derivat. Po peroralni uporabi glimepirida je imel hidroksi-derivat terminalni razpolovni čas od 3 do 6 ur in karboksi-derivat od 5 do 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 na dan ni pokazala pomembnih razlik v farmakokinetiki, spremenljivost pri vsakem posamezniku je bila zelo majhna. Pomembnega kopičenja ni bilo.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih z majhnim očistkom kreatinina je očistek glimepirida praviloma naraščal, njegova povprečna koncentracija v serumu pa se je zmanjševala, najverjetneje zaradi hitrejšega izločanja zaradi manjše vezave na beljakovine. Izločanje obeh presnovkov skozi ledvice je bilo okrnjeno. Domneva o večjem tveganju za kopičenje pri takšnih bolnikih ne 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 nekliničnih študijah so opazili 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) spojine. Ta ugotovitev temelji na običajnih študijah farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenosti in reprodukcijske toksičnosti. V le-teh (ki zajemajo embriotoksičnost, teratogenost in razvojno toksičnost) so ugotovljene neželene učinke imeli za sekundarne, nastale zaradi hipoglikemičnih učinkov, ki jih je zdravilo povzročilo pri brejih samicah in potomstvu.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
koruzni škrob
natrijev karboksimetilškrob (tip A)
povidon K30
polisorbat 80
smukec
magnezijev stearat
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 mg tablete: PVC/PVDC/aluminijasti pretisni omot: 2 leti.

4 mg tablete: steklenička HDPE: 2 leti.

6 mg tablete: PVC/PVDC/aluminijasti pretisni omot: 2 leti.

6 mg tablete: steklenička HDPE: 2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

4 mg tablete: PVC/PVDC/aluminijasti pretisni omot: Shranjujte v originalni ovojnini. Shranjujte pri temperaturi do 30° C.

4 mg tablete: steklenička HDPE: Shranjujte v originalni ovojnini. Shranjujte pri temperaturi do 30° C.

6 mg tablete: PVC/PVDC/aluminijasti pretisni omot: Shranjujte v originalni ovojnini. Shranjujte pri temperaturi do 30° C.

6 mg tablete: steklenička HDPE: Shranjujte v originalni ovojnini. Shranjujte pri temperaturi do 30° C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/PVDC/aluminijasti pretisni omoti ali stekleničke HDPE z zapiranjem PP.

4 mg tablete

Pretisni omot:

10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 in 120 tablet; 500 tablet (bolnišnično pakiranje).

10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1, 120 x 1 tableta.

Steklenička HDPE:

100 tablet.

6 mg tablete

Pretisni omot:

10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 in 120 tablet; 500 tablet (bolnišnično pakiranje).

10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1, 120 x 1 tableta.

Steklenička HDPE:

100 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

Menarini International Operations Luxembourg S.A.,
1, Avenue de la Gare,
L-1611 Luksemburg, Luksemburg

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

za jakost 4 mg, pakiranje 30 tablet: 5363-I-213/14

za jakost 4 mg, pakiranje 90 tablet: 5363-I-214/14

za jakost 6 mg, pakiranje 30 tablet: 5363-I-215/14

za jakost 6 mg, pakiranje 90 tablet: 5363-I-216/14

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 16.01.2007
Datum zadnjega podaljšanja:13.02.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20.12.2013