

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Glimepirid PharmaS 2 mg tablete

Glimepirid PharmaS 3 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Glimepirid PharmaS 2 mg tableta sadrži 2 mg glimepirida.

Jedna Glimepirid PharmaS 3 mg tableta sadrži 3 mg glimepirida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna Glimepirid PharmaS 2 mg tableta sadrži 141,90 mg laktoze hidrata (vidjeti dio 4.4.).

Jedna Glimepirid PharmaS 3 mg tableta sadrži 141,10 mg laktoze hidrata (vidjeti dio 4.4.).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Glimepirid PharmaS 2 mg tablete su blijedo zelene boje, ovalnog oblika, s urezom i utisnutom oznakom „GM“ i „2“ na jednoj strani i urezom na drugoj strani, dimenzija 9,8 mm do 10,2 mm x 4,8 do 5,2 mm x 2,5 do 2,9 mm.

Glimepirid PharmaS 3 mg tablete su blijedo žute boje, ovalnog oblika, s urezom i utisnutom oznakom „GM“ i „3“ na jednoj strani i urezom na drugoj strani, dimenzija 9,8 mm do 10,2 mm x 4,8 do 5,2 mm x 2,5 do 2,9 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Glimepirid je indiciran za liječenje šećerne bolesti (diabetes mellitus) tipa 2 u slučaju kada pravilan način prehrane, tjelovježba i smanjenje tjelesne težine nisu dostatni.

4.2. Doziranje i način primjene

Osnova uspješnog liječenja šećerne bolesti su pravilna prehrana, redovita tjelesna aktivnost te redovite kontrole krvi i urina. Tablete ili inzulin ne mogu nadomjestiti bolesnikovo nepridržavanje preporučene prehrane.

Doziranje

Doza se određuje prema rezultatima mjerenja glukoze u krvi i urinu.

Početna doza je 1 mg glimepirida dnevno. Ako se postigne dobra kontrola, tu dozu je potrebno primijeniti za terapiju održavanja.

Za različite režime doziranja dostupne su različite jačine glimepirida.

Ako kontrola nije zadovoljavajuća, dozu je potrebno povećati, na osnovu glikemijske kontrole, postupno, u intervalima od oko jedan do dva tjedna između svakog koraka, na 2 mg, 3 mg ili 4 mg glimepirida dnevno.

Dozom većom od 4 mg glimepirida dnevno bolji rezultati postižu se samo u iznimnim slučajevima. Maksimalna preporučena doza je 6 mg glimepirida dnevno.

U bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani maksimalnom dnevnom dozom metformina, može se započeti istodobno liječenje glimepiridom. Uz održavanje doze metformina, liječenje glimepiridom počinje s niskom dozom koja se onda titrira do maksimalne dnevne doze, ovisno o željenoj razini metaboličke kontrole. Kombinirano liječenje potrebno je započeti uz strogi medicinski nadzor.

Ako bolesnici nisu odgovarajuće kontrolirani maksimalnom dnevnom dozom glimepirida, te ako je potrebno, može se započeti istodobno liječenje inzulinom. Uz održavanje doze glimepirida, uvodi se terapija niskom dozom inzulina koja se zatim titrira ovisno o željenoj razini metaboličke kontrole. Kombinirano liječenje potrebno je započeti uz strogi medicinski nadzor.

Obično je dostatna jedna doza glimepirida dnevno. Preporučuje se uzeti dnevnu dozu glimepirida neposredno prije ili tijekom obilnijeg doručka ili, ako nije bilo doručka, neposredno prije ili tijekom prvog glavnog jela.

Ako se zaboravi uzeti jedna doza, to se ne smije ispravljati povećanjem sljedeće doze.

Ako bolesnik razvije hipoglikemijsku reakciju na 1 mg glimepirida dnevno, to upućuje da se bolest može kontrolirati samo primjerenom prehranom.

Kako je poboljšanje kontrole šećerne bolesti povezano s povećanjem osjetljivosti na inzulin, tijekom liječenja potrebe za glimepiridom se mogu smanjiti. Kako bi se izbjegla hipoglikemija, potrebno je razmotriti pravovremeno smanjenje doze ili prekid liječenja. Promjena doze može, također, biti potrebna ako dođe do promjena tjelesne težine ili načina života bolesnika, ili ako se pojave neki drugi faktori koji mogu povećati rizik od hipoglikemije i hiperglikemije.

Prijelaz s drugih oralnih antidijabetika na glimepirid

Općenito je moguće prijeći s drugih oralnih antidijabetika na glimepirid.

Kod prijelaza na glimepirid potrebno je uzeti u obzir jačinu i poluvrijeme prethodnog lijeka. U nekim slučajevima, posebice kod primjene antidijabetika s dugim poluvremenom (npr. klorpropamidom), preporučuje se period ispiranja (engl. „wash out“) prethodnog lijeka iz organizma od nekoliko dana, kako bi se smanjio rizik od hipoglikemijskih reakcija zbog dodatnog učinka.

Preporučena početna doza je 1 mg glimepirida dnevno. Na temelju terapijskog odgovora doza glimepirida može se postupno povećavati, kao što je ranije opisano.

Prijelaz s inzulina na glimepirid

U iznimnim slučajevima, kada je šećerna bolest tipa 2 regulirana inzulinom, može biti indiciran prelazak na glimepirid. Prijelaz je potrebno provesti pod strogim medicinskim nadzorom.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre lijek je kontraindiciran (vidjeti dio 4.3.).

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o primjeni glimepirida u djece mlađe od 8 godina. Za djecu u dobi od 8 do 17 godina postoje ograničeni podaci o monoterapiji glimepiridom (vidjeti dijelove 5.1. i 5.2.).

Dostupni podaci o sigurnosti i djelotvornosti u pedijatrijskoj populaciji su nedostadni, te se zbog toga takva primjena ne preporučuje.

Način primjene

Za primjenu kroz usta. Tablete treba progutati bez žvakanja s nešto tekućine.

4.3. Kontraindikacije

Glimepirid je kontraindiciran u bolesnika sa sljedećim stanjima:

- preosjetljivost na djelatnu tvar, ostale derivate sulfonilureje ili sulfonamide ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.,
- šećerna bolest ovisna o inzulinu,
- dijabetička koma,
- ketoacidoza,
- teški poremećaji funkcije bubrega ili jetre. U slučaju teških poremećaja funkcije bubrega ili jetre potrebno je prijeći na inzulin.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Glimepirid se mora uzeti neposredno prije ili za vrijeme obroka.

Kada se obroci hrane ne uzimaju na vrijeme ili kada se potpuno preskaču, liječenje glimepiridom može izazvati hipoglikemiju. Mogući simptomi hipoglikemije uključuju: glavobolju, jaku glad, mučninu, povraćanje, umor, pospanost, poremećaj spavanja, nemir, agresivnost, oslabljenu koncentraciju, budnost i brzinu reagiranja, depresiju, konfuziju, poremećaje govora i vida, afaziju, tremor, parezu, senzorne poremećaje, omaglicu, bespomoćnost, gubitak samokontrole, delirij, cerebralne konvulzije, somnolenciju i gubitak svijesti sve do kome i uključujući komu, plitko disanje i bradikardiju.

Nadalje, mogu biti prisutni znaci adrenergičke proturegulacije kao što su: znojenje, vlažna koža, anksioznost, tahikardija, hipertenzija, palpitacije, angina pectoris i srčane aritmije.

Klinička slika teškog napadaja hipoglikemije može nalikovati moždanom udaru. Simptomi se gotovo uvijek mogu brzo kontrolirati hitnim unosom ugljikohidrata (šećera). Umjetni zaslađivači nemaju učinka.

Iz iskustva s ostalim derivatima sulfonilureje poznato je da se, usprkos uspješnim početnim protumjerama, hipoglikemija može ponovno pojaviti.

Teška hipoglikemija ili produžena hipoglikemija, samo privremeno kontrolirana uobičajenim količinama šećera, zahtijeva trenutno medicinsko liječenje, a ponekad i hospitalizaciju.

Čimbenici koji pogoduju nastanku hipoglikemije uključuju:

- nespremnost ili (češće u starijih bolesnika) nesposobnost bolesnika za suradnju,
- pothranjenost, neredovito uzimanje ili preskakanje obroka ili razdoblja gladovanja,
- promjene u prehrani,
- neravnotežu između tjelesne aktivnosti i unosa ugljikohidrata,
- uzimanje alkohola, posebice u kombinaciji s preskakanjem obroka,
- oštećenje funkcije bubrega,
- ozbiljno oštećenje funkcije jetre,
- predoziranje glimepiridom,
- određene nekompenzirane poremećaje endokrinog sustava koji djeluju na metabolizam ugljikohidrata ili na proturegulaciju hipoglikemije (na primjer, određeni poremećaji funkcije štitnjače i insuficijencija prednjeg režnja hipofize ili nadbubrežne žlijezde),
- istodobnu primjenu nekih drugih lijekova (vidjeti dio 4.5.).

Tijekom liječenja glimepiridom potrebno je redovito kontrolirati razinu glukoze u krvi i mokraći. Dodatno se preporučuje određivanje udjela glikoziliranog hemoglobina.

Tijekom liječenja glimepiridom potrebno je redovito kontrolirati jetrene i hematološke parametre (pogotovo leukocite i trombocite).

U stresnim situacijama (npr. pri ozljedama, akutnim operacijama, infekcijama praćenim vrućicom itd.)

može biti indiciran privremeni prijelaz na inzulin.

Nema iskustava s primjenom glimepirida u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre ili bolesnika na dijalizi. U bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega ili jetre indiciran je prijelaz na inzulin.

Liječenje bolesnika s nedostatkom enzima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PD) derivatima sulfonilureje može dovesti do hemolitičke anemije. Budući da glimepirid pripada skupini derivata sulfonilureje, potreban je oprez u bolesnika s nedostatkom G6PD te je potrebno razmotriti alternativu derivatima sulfonilureje.

Glimepirid PharmaS tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ako se glimepirid uzima istodobno s određenim lijekovima, može se pojaviti neželjeno povećanje ili smanjenje hipoglikemijskog djelovanja glimepirida. Iz tog razloga ostali lijekovi smiju se uzimati samo uz znanje (ili na recept) liječnika.

Glimepirid se metabolizira pomoću citokroma P450 2C9 (CYP2C9). Poznato je da na metabolizam glimepirida utječe konkomitantna primjena induktora CYP2C9 (npr. rifampicin) ili inhibitora CYP2C9 (npr. flukonazol).

Rezultati iz ispitivanja interakcija *in vivo*, zabilježeni u literaturi, pokazuju da flukonazol, jedan od najpotentnijih inhibitora CYP2C9, dvostruko povećava AUC (površinu ispod krivulje) glimepirida.

Na temelju iskustva s glimepiridom i ostalim derivatima sulfonilureje, moraju se spomenuti sljedeće interakcije.

Pojačano djelovanje na snižavanje glukoze u krvi, te stoga, u nekim slučajevima i pojava hipoglikemije, mogući su npr. pri uzimanju sljedećih lijekova:

- fenilbutazon, azapropazon i oksifenbutazon,
- inzulin i oralni antidijabetici kao što je metformin,
- salicilati i p-aminosalicilatna kiselina,
- anabolički steroidi i muški spolni hormoni,
- kloramfenikol, određeni dugodjelujući sulfonamidi, tetraciklini, kinolonski antibiotici i klaritromicin,
- kumarinski antikoagulansi,
- fenfluramin,
- dizopiramid,
- fibrati,
- ACE inhibitori,
- fluoksetin, MAO inhibitori,
- alopurinol, probenecid, sulfinpirazon,
- simpatolitici,
- ciklofosfamid, trofosfamid i ifosfamid,
- mikonazol, flukonazol,
- pentoksifilin (parenteralne visoke doze),
- tritokvalin.

Slabije djelovanje na snižavanje glukoze u krvi, te stoga, porast razine glukoze u krvi mogući su npr. pri uzimanju sljedećih lijekova:

- estrogeni i progesteroni,
- saluretici, tiazidski diuretici,
- lijekovi koji stimuliraju štitnjaču, glukokortikoidi,
- derivati fenotiazina, klorpromazin,

- adrenalin i simpatomimetici,
- nikotinska kiselina (visoke doze) i derivati nikotinske kiseline,
- laksativi (dugotrajna primjena),
- fenitoin, diazoksid,
- glukagon, barbiturati i rifampicin,
- acetazolamid.

H₂-antagonisti, beta-blokatori, klonidin i rezerpin mogu pojačati ili oslabiti učinak na snižavanje razine glukoze u krvi.

Pod utjecajem lijekova sa simpatolitičkim učinkom, kao što su beta-blokatori, klonidin, gvanetidin i rezerpin, znaci adrenergičke proturegulacije na hipoglikemiju mogu se smanjiti ili izostati.

Uzimanje alkohola može, na nepredvidljiv način, pojačati ili oslabiti hipoglikemijsko djelovanje glimepirida.

Glimepirid može pojačati ili oslabiti učinke derivata kumarina.

Kolesevelam se veže na glimepirid i smanjuje apsorpciju glimepirida iz probavnog trakta. Interakcija nije opažena kad se glimepirid uzima najmanje 4 sata prije kolesevelama. Stoga, glimepirid je potrebno primjenjivati barem 4 sata prije kolesevelama.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rizik povezan sa šećernom bolesti

Abnormalne razine glukoze u krvi tijekom trudnoće povezane su s povećanom incidencijom kongenitalnih abnormalnosti i perinatalnim mortalitetom. Stoga se razina glukoze u krvi tijekom trudnoće mora pažljivo nadzirati kako bi se izbjegao teratogeni rizik. U tim je okolnostima potrebna primjena inzulina. Bolesnice koje planiraju trudnoću moraju o tome obavijestiti svog liječnika.

Rizik povezan s glimepiridom

Nema odgovarajućih podataka o primjeni glimepirida u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost koja je vjerojatno bila povezana s farmakološkim djelovanjem (hipoglikemija) glimepirida (vidjeti dio 5.3.).

Zbog navedenog se glimepirid ne smije primjenjivati tijekom cijele trudnoće.

U slučaju liječenja glimepiridom, ako bolesnica planira trudnoću ili ako je trudnoća utvrđena, potrebno je što prije prijeći na liječenje inzulinom.

Dojenje

Izlučivanje u majčino mlijeku u ljudi nije poznato. Glimepirid se izlučuje u mlijeko štakora. Budući da se ostali derivati sulfonilureje izlučuju u majčino mlijeko u ljudi te zbog rizika od hipoglikemije u dojenčadi, dojenje se tijekom liječenja glimepiridom ne preporuča.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o djelovanju glimepirida na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Bolesnikova sposobnost koncentracije i reagiranja može biti oslabljena kao rezultat hipoglikemije ili hiperglikemije ili, na primjer, kao rezultat oslabljenog vida. To može predstavljati rizik u situacijama u kojima su te sposobnosti posebno važne (npr. upravljanje vozilima ili strojevima).

Bolesnike je potrebno savjetovati na mjere opreza kako bi izbjegli hipoglikemiju tijekom vožnje. To je posebice važno kod onih koji nisu svjesni ili koji su samo djelomične svjesni upozoravajućih simptoma hipoglikemije ili imaju česte epizode hipoglikemije. Potrebno je razmotriti je li preporučljivo upravljati

vozilima i strojevima u tim okolnostima.

4.8. Nuspojave

U tekstu ispod prikazane su sljedeće nuspojave iz kliničkih ispitivanja temeljene na iskustvu s glimepiridom i ostalim derivatima sulfonilureje, podijeljene u skupine prema klasi organskog sustava i u padajućem nizu prema učestalosti:

Vrlo često: $\geq 1/10$

Često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$

Manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$

Rijetko: $\geq 1/10000$ i $< 1/1000$

Vrlo rijetko: $< 1/10000$

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: trombocitopenija, leukopenija, granulocitopenija, agranulocitoza, eritropenija, hemolitička anemija i pancitopenija, koje obično prolaze nakon prekida liječenja.

Nepoznato: teška trombocitopenija s brojem trombocita manjim od 10 000 / μ l i trombocitopenična purpura.

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: leukocitoklastični vaskulitis, blage reakcije preosjetljivosti koje se mogu razviti u teške reakcije s dispnejom, padom krvnog tlaka i ponekad šokom.

Nepoznato: moguća je ukrižena preosjetljivost sa sulfonilurejama, sulfonamidima ili sličnim tvarima.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Rijetko: hipoglikemija.

Te hipoglikemijske reakcije uglavnom naglo nastaju, mogu biti teške i nisu uvijek lagane za liječenje. Pojava tih reakcija ovisi, kao i u drugim načinima liječenja hipoglikemije, o individualnim faktorima kao što su prehrambene navike i doza (vidjeti dalje dio 4.4.).

Poremećaji oka

Nepoznato: zbog promjena razine glukoze u krvi, posebice na početku liječenja, mogu nastati prolazni poremećaji vida.

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo rijetko: mučnina, povraćanje, proljev, osjećaj nadutosti i nelagode u abdomenu, bolovi u abdomenu koji rijetko dovode do prekida liječenja.

Poremećaji jetre i žuči

Nepoznato: povišena razina jetrenih enzima.

Vrlo rijetko: poremećena funkcija jetre (npr. s kolestazom i žuticom), hepatitis i zatajenje jetre.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznato: mogu se javiti reakcije preosjetljivosti na koži poput svrbeža, osipa, urtikarije i fotoosjetljivosti.

Pretrage

Vrlo rijetko: smanjenje koncentracije natrija u krvi.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9. Predoziranje

Simptomi

Nakon ingestije prekomjerne doze može se pojaviti hipoglikemija, koja traje od 12 do 72 sata i koja se nakon početnog oporavka može ponovno javiti. Simptomi se ne moraju pojaviti prvih 24 sata nakon ingestije lijeka. Općenito se preporučuje promatranje u bolnici. Mogu se pojaviti mučnina, povraćanje i bol u epigastriju. Hipoglikemija, općenito, može biti praćena neurološkim simptomima poput nemira, tremora, poremećaja vida, problema koordinacije, pospanošću, komom i konvulzijama.

Liječenje

Liječenje se primarno sastoji od sprječavanja apsorpcije lijeka izazivanjem povraćanja, potom uzimanja vode ili limunade s aktivnim ugljenom (adsorbentom) i natrijevog sulfata (laksativ). Kod unosa velikih količina lijeka indicirano je ispiranje želuca nakon čega se daju aktivni ugljen i natrijev sulfat. U slučaju (teškog) predoziranja indicirana je hospitalizacija u jedinici intenzivnog liječenja. Primjenu glukoze potrebno je započeti što je prije moguće, prema potrebi intravenskom injekcijom u bolusu od 50 ml 50%-tne otopine, nakon koje se daje infuzija 10%-tne otopine uz strogu kontrolu glukoze u krvi. Daljnje liječenje mora biti simptomatsko.

Posebice kad se liječi hipoglikemija zbog nehotičnog uzimanja glimepirida u dojenčadi i male djece, mora se pažljivo kontrolirati doza primijenjene glukoze kako bi se izbjegla mogućnost pojave opasne hiperglikemije. Potrebno je strogo nadzirati koncentraciju glukoze u krvi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje šećerne bolesti; sulfonilureje, ATK oznaka: A10BB12

Glimepirid je oralno aktivna hipoglikemijska tvar koja pripada skupini derivata sulfonilureje. Može se primjenjivati za liječenje šećerne bolesti neovisne o inzulinu.

Glimepirid djeluje uglavnom stimuliranjem oslobađanja inzulina iz beta-stanica gušterače. Kao i kod ostalih derivata sulfonilureje, taj se učinak zasniva na pojačanom odgovoru beta-stanica gušterače na fiziološki poticaj glukoze. Osim toga, čini se da glimepirid ima izrazite učinke izvan gušterače, što je odlika i ostalih derivata sulfonilureje.

Oslobađanje inzulina

Derivati sulfonilureje reguliraju sekreciju inzulina zatvaranjem ATP-osjetljivih kalijevih kanala u membrani beta-stanice. Zatvaranjem kalijevog kanala inducira depolarizaciju beta-stanice i rezultira, otvaranjem osjetljivih kalcijevih kanala, povećanim ulaskom kalcija u stanicu. To dovodi do otpuštanja inzulina egzocitozom.

Glimepirid se velikom brzinom veže i otpušta s proteina na membrani beta-stanice koji je povezan s ATP-osjetljivim kalijevim kanalom, ali koji se razlikuje od uobičajenog mjesta na koje se vežu derivati sulfonilureje.

Djelovanje izvan gušterače

Učinci izvan gušterače su, primjerice, poboljšanje osjetljivosti perifernog tkiva prema inzulinu i smanjenje jetrenog unosa inzulina.

Unos glukoze iz krvi u periferno mišićno i masno tkivo odvija se preko posebnih transportnih proteina, lokaliziranih na staničnoj membrani. Transport glukoze u ta tkiva ograničavajući je čimbenik u iskorištavanju glukoze. Glimepirid vrlo brzo povećava broj molekula aktivnih nosača glukoze u plazmatskoj membrani mišićnih i masnih stanica, što rezultira stimulacijom unosa glukoze. Glimepirid povećava aktivnost glikozil-fosfatidilinozitol specifične fosfolipaze C koja može biti povezana s lipogenezom induciranom lijekovima i glikogenezom u izoliranim masnim i mišićnim stanicama.

Glimepirid inhibira stvaranje glukoze u jetri povećavajući unutarstaničnu koncentraciju fruktoza-2,6-bisfosfata, što inhibira glukoneogenezu.

Općenito

U zdravih osoba, minimalna učinkovita oralna doza iznosi oko 0,6 mg. Učinak glimepirida ovisi o dozi i reproducibilan je. Fiziološki odgovor na akutnu tjelesnu aktivnost, smanjenje sekrecije inzulina, postoji i nakon uzimanja glimepirida.

Nema značajne razlike u učinku ukoliko se lijek uzima 30 minuta prije jela ili neposredno prije jela. U bolesnika koji boluju od dijabetesa, dobra metabolička kontrola tijekom 24 sata može se postići jednom dnevnom dozom.

Iako hidroksi-metabolit glimepirida uzrokuje maleno, no značajno snižavanje razine glukoze u serumu zdravih ljudi, to predstavlja samo maleni dio ukupnog učinka lijeka.

Kombinirano liječenje s metforminom

Jedno je ispitivanje pokazalo da istodobna primjena glimepirida i metformina poboljšava metaboličku kontrolu u usporedbi s monoterapijom metforminom u bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani maksimalnom dozom metformina.

Kombinirano liječenje s inzulinom

Podaci za kombinirano liječenje s inzulinom su ograničeni. Istodobno liječenje s inzulinom može se uvesti bolesnicima koji nisu odgovarajuće kontrolirani maksimalnom dozom glimepirida. U dva ispitivanja, s kombiniranim liječenjem se postiglo jednako poboljšanje metaboličke kontrole kao i sa samim inzulinom; ipak, u kombiniranom liječenju bila je potrebna niža prosječna doza inzulina.

Posebne skupine bolesnika

Pedijatrijska populacija

Provedeno je aktivno kontrolirano kliničko ispitivanje (glimepirid do 8 mg dnevno ili metformin do 2000 mg dnevno) u trajanju od 24 tjedna na 285 djece (8 do 17 godina) sa šećernom bolesti tipa 2.

I glimepirid i metformin pokazali su značajno smanjenje HbA_{1c} u odnosu na početne vrijednosti (glimepirid -0,95 (sg 0,41); metformin -1,39 (sg 0,40)). Glimepirid nije, međutim, dostigao kriterij neinferiornosti prema metforminu u srednjoj promjeni HbA_{1c} u odnosu na početne vrijednosti. Razlika između liječenja iznosila je 0,44% u korist metformina. Gornja granica (1,05) 95% intervala pouzdanosti za razliku nije bila ispod 0,3% granice neinferiornosti.

Nakon liječenja glimepiridom nisu zabilježeni novi sigurnosni nalazi u djece u usporedbi s odraslim bolesnicima sa šećernom bolesti tipa 2. U pedijatrijskih bolesnika nisu dostupni podaci o dugotrajnoj djelotvornosti i sigurnosti.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Biodostupnost glimepirida nakon oralne primjene je potpuna. Unos hrane nema značajan utjecaj na apsorpciju, jedino je brzina apsorpcije nešto smanjena. Maksimalna koncentracija u serumu (C_{max}) je postignuta otprilike 2,5 sata nakon peroralnog unosa (srednja koncentracija 0,3 µg/ml za vrijeme višekratne doze od 4 mg dnevno) i postoji linearna povezanost između doze te C_{max} i AUC-a (površina ispod krivulje vrijeme/koncentracija).

Distribucija

Glimepirid ima veoma malen volumen raspodjele (oko 8,8 litara), što je donekle jednako distribucijskom prostoru albumina, veliko postotak vezanja za proteine (> 99 %) i nizak klirens (oko 48 ml/min).

U životinja se glimepirid izlučuje u majčino mlijeko. Glimepirid prolazi u placentu. Prijelaz kroz krvnomoždanu barijeru je malen.

Biotransformacija i eliminacija

Srednje dominantno poluvrijeme u serumu, koje je važno za serumsku koncentraciju u uvjetima višekratnog doziranja, iznosi oko 5 do 8 sati. Nakon visokih doza zapaženo je neznatno produljeno

poluvrijeme.

Nakon jedne doze radioaktivno označenog glimepirida, 58% radioaktivnosti se pojavilo u mokraći i 35% u stolici. U mokraći nije bilo zabilježene nepromijenjene tvari. Dva metabolita, najvjerojatnije rezultat jetrenog metabolizma (glavni enzim je CYP2C9), pronađeni su u mokraći i stolici: to su hidroksi i karboksi derivati. Nakon oralne primjene glimepirida, terminalno poluvrijeme tih metabolita bilo je 3 do 6 sati, odnosno 5 do 6 sati.

Usporedbom jednokratnog i višekratnog dnevnog doziranja nije uočena značajna razlika u farmakokinetici, a pojedinačna je varijabilnost bila vrlo mala. Nije bilo značajnog nakupljanja lijeka.

Posebne skupine bolesnika

Farmakokinetika je bila slična i u muškaraca i u žena, kao i u mlađih i u starijih (65 godina i više) bolesnika. U bolesnika s niskim klirensom kreatinina, postojala je sklonost porastu klirensa glimepirida i sniženju srednje serumske koncentracije, najvjerojatnije kao ishod bržeg izlučivanja zbog slabijeg vezivanja za proteine. Izlučivanje dvaju metabolita putem bubrega bilo je oslabljeno. U cjelini, smatra se da nema dodatnog rizika od nakupljanja u tih bolesnika.

U pet bolesnika koji nisu dijabetičari, farmakokinetika je nakon operacije žučnog mjehura bila slična farmakokinetici u zdravih ljudi.

Pedijatrijska populacija

Kliničko ispitivanje u kojem se nakon obroka ispitivala farmakokinetika, sigurnost i podnošljivost pojedinačne doze od 1 mg glimepirida u 30 pedijatrijskih bolesnika (4 djece od 10 do 12 godina i 26 djece od 12 do 17 godina) sa šećernom bolesti tipa 2 pokazalo je da su srednji $AUC_{(0-last)}$, C_{max} i $t_{1/2}$ slični već ranije opaženim vrijednostima u odraslih bolesnika.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Opaženi neklinički učinci pojavili su se pri izlaganju dozama znatno većim od maksimalnih kojima su izloženi ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu ili na povezanost s farmakodinamičkim učinkom (hipoglikemija) djelatne tvari. Ti nalazi temelje se na uobičajenim farmakološkim ispitivanjima o sigurnosti lijeka, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenosti te reproduktivne toksičnosti. Primijećene nuspojave koje se odnose na reproduktivnu toksičnost (obuhvaća embriotoksičnost, teratogenost i razvojnu toksičnost) smatrale su se sekundarnim hipoglikemijskim učincima uzrokovanim djelatnom tvari u ženki i potomstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
natrijev laurilsulfat
povidon
celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat, vrst A
magnezijev stearat
željezov oksid, žuti (E172)

Tablete od 2 mg sadržavaju i boju indigo karmin (E132).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (2x15) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru,

60 (4x15) tableta u PVC/PVDC//Al blisteru

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.
Radnička cesta 47
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Glimepirid PharmaS 2 mg tablete: UP/I-530-09/16-02/273 HR-H-976085222

Glimepirid PharmaS 3 mg tablete: UP/I-530-09/16-02/274 HR-H-625922856

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

11. travanj 2012./18. kolovoz 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Kolovoz, 2017.