SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

**1. NÁZOV LIEKU**

Melyd 2 mg tablety

Melyd 3 mg tablety

Melyd 4 mg tablety

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Melyd 2 mg tablety

Každá tableta obsahuje 2 mg glimepiridu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 141,08 mg monohydrátu laktózy, 0,11 mg hlinitého laku oranžovej žlti (E110), 0,14 mg hlinitého laku tartrazínu (E102) a 0,34 mg sodíka.

Melyd 3 mg tablety

Každá tableta obsahuje 3 mg glimepiridu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 140,71 mg monohydrátu laktózy a 0,34 mg sodíka.

Melyd 4 mg tablety

Každá tableta obsahuje 4 mg glimepiridu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 139,60 mg monohydrátu laktózy a 0,34 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Tableta.

Melyd 2 mg tablety

Tablety sú zelené, ploché, podlhovasté (10 x 5 mm) so skosenými okrajmi, na jednej strane s deliacou ryhou a s vyrazeným "G" na druhej strane.

Melyd 3 mg tablety

Tablety sú žlté, ploché, podlhovasté (10 x 5 mm) so skosenými okrajmi, na jednej strane s deliacou ryhou a s vyrazeným "G" na druhej strane.

Melyd 4 mg tablety

Tablety sú modré, ploché, podlhovasté (10 x 5 mm) so skosenými okrajmi, na jednej strane s deliacou ryhou a s vyrazeným "G" na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Melyd je určený na liečbu diabetu mellitus 2. typu, ak samotná diéta, fyzická aktivita a zníženie hmotnosti nie sú postačujúce.

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávkovanie

Na perorálne podanie.

Základom pre úspešnú liečbu cukrovky je správna diéta, pravidelná fyzická aktivita, ako aj pravidelné vyšetrovanie krvi a moču. Negatívne účinky v dôsledku nedodržiavania diéty nemôžu byť kompenzované tabletami alebo inzulínom.

Dávkovanie závisí od výsledkov stanovenia glukózy v krvi a moči .

Začiatočná dávka je 1 mg glimepiridu denne. Ak sa touto dávkou dosiahne dobrá kompenzácia cukrovky, táto dávka má sa použiť aj na udržiavaciu liečbu.

Na rôzne dávkovacie režimy sú k dispozícii vhodné sily lieku.

Pokiaľ je kompenzácia cukrovky neuspokojivá, dávkovanie sa musí zvyšovať na základe glykemickej kompenzácie postupne s intervalom asi 1 až 2 týždne medzi jednotlivými krokmi na 2, 3 alebo 4 mg glimepiridu denne.

Dávka presahujúca 4 mg glimepiridu denne vykazuje lepšie výsledky iba vo výnimočných prípadoch.

Maximálna odporúčaná dávka je 6 mg glimepiridu denne.

U pacientov, ktorých stav nebol dostatočne kompenzovaný maximálnou dennou dávkou metformínu, možno začať sprievodnú liečbu glimepiridom.

Dávka metformínu sa udržiava a terapia glimepiridom sa začne nízkymi dávkami, ktoré sa potom postupne zvyšujú v závislosti od požadovaného stupňa metabolickej kompenzácie až na maximálnu dennú dávku. Kombinovaná terapia sa má začať pod starostlivým lekárskym dozorom.

U pacientov, u ktorých sa nedosiahla adekvátna kompenzácia stavu maximálnymi dennými dávkami Melydu, možno v prípade potreby nasadiť sprievodnú inzulínovú liečbu. Dávka glimepiridu sa udržiava a zároveň sa nasadia nízke dávky inzulínu, ktoré sa postupne zvyšujú v závislosti od požadovaného stupňa metabolickej kompenzácie. Kombinovaná liečba sa má začať pod starostlivým lekárskym dohľadom.

Zvyčajne postačuje jednorazová denná dávka glimepiridu. Odporúča sa užiť túto dávku krátko pred alebo počas výdatných raňajok alebo - ak sa neraňajkuje – krátko pred alebo počas prvého hlavného jedla.

Vynechanie dávky sa nesmie upravovať následným užitím vyššej dávky.

Ak pacient užívajúci 1 mg glimepiridu denne má hypoglykemickú reakciu, naznačuje to, že jeho stav možno kompenzovať aj samotnou diétou.

V priebehu liečby, keďže so zlepšujúcou sa kompenzáciou cukrovky vzrastá citlivosť na inzulín, môže potreba glimepiridu klesať. Aby sa predišlo hypoglykémii, musí sa zvážiť dočasné zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Zmena dávkovania môže byť nevyhnutná, ak sa zmení telesná hmotnosť alebo životný štýl pacienta alebo iné faktory zvyšujúce riziko hypoglykémie alebo hyperglykémie.

## Prechod z iných perorálnych antidiabetík na Melyd:

Prechod z iných perorálnych antidiabetík na Melyd možno spravidla uskutočniť. Pri prechode na Melyd sa musí vziať do úvahy sila a trvanie liečby predchádzajúcim liekom. V niektorých prípadoch, najmä u antidiabetík s dlhým polčasom eliminácie (napr. chlórpropamid), sa odporúča niekoľkodňové obdobie na vylúčenie lieku, aby sa zminimalizovalo riziko hypoglykemickej reakcie v dôsledku aditívneho účinku.

Odporúčaná začiatočná dávka je 1 mg glimepiridu denne. Na základe reakcie sa dávkovanie glimepiridu môže postupne zvyšovať, ako bolo skôr uvedené.

## Prechod z inzulínu na Melyd:

Pacientom s diabetom mellitu 2. typu liečeným inzulínom sa môže vo výnimočných prípadoch indikovať prechod na Melyd. Prechod sa má uskutočniť pod starostlivým lekárskym dohľadom.

*Osobitná populácia*

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene:

Pozri časť 4.3.

*Pediatrická populácia*

O používaní glimepiridu u pacientov vo veku do 8 rokov nie sú k dispozícii žiadne údaje. O používaní glimepiridu v monoterapii pacientov vo veku od 8 do 17 rokov sú údaje obmedzené (pozri časti 5.1 a 5.2).

Dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti v pediatrickej populácii sú nedostatočné, a preto sa používanie glimepiridu pre túto skupinu pacientov neodporúča.

Spôsob podávania

Glimepirid sa musí užiť tesne pred jedlom alebo počas jedla (pozri časť 4.4).

**4.3 Kontraindikácie**

Glimepirid je kontraindikovaný u pacientov pri týchto stavoch:

● precitlivenosť naliečivo, iné deriváty sulfonylmočoviny alebo sulfonamidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,

● diabetes závislý od inzulínu,

● diabetická kóma,

● ketoacidóza,

● ťažká porucha funkcie obličiek alebo pečene. V prípade ťažkej poruchy funkcie obličiek alebo pečene sa vyžaduje prestavenie na inzulín.

Navyše pre Melyd 2 mg tablety

* precitlivenosť na hlinitý lak oranžovej žlti (E110) a hlinitý lak tartrazínu (E102).

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Glimepirid sa musí užívať krátko pred jedlom alebo počas jedla.

Ak sa jedlo prijíma v nepravidelnom čase alebo sa úplne vynecháva, liečba glimepiridom môže viesť k hypoglykémii. Možné príznaky hypoglykémie zahŕňajú: bolesť hlavy, pálčivý hlad, nevoľnosť, vracanie, únavu, ospalosť, poruchy spánku, nepokoj, agresívnosť, narušené sústredenie, bdelosť a čas reakcie, depresiu, zmätenosť, poruchy reči a zraku, afáziu, tras, parézy, senzorické poruchy, závrat, bezmocnosť, stratu sebakontroly, delírium, cerebrálne záchvaty, spavosť a stratu vedomia vrátane kómy, plytkého dýchania a bradykardie.

Okrem toho sa môžu vyskytnúť znaky adrenergnej protiregulácie, ako sú potenie, vlhká koža, úzkosť, tachykardia, hypertenzia, palpitácie, angina pectoris a srdcové arytmie.

Klinický obraz ťažkého hypoglykemického záchvatu môže pripomínať mŕtvicu.

Symptómy hypoglykémie sa takmer vždy zvládnu podaním sacharidov (cukru). Umelé sladidlá nie sú účinné.

Zo skúseností s inými derivátmi sulfonylmočoviny je známe, že hypoglykémia sa môže zopakovať napriek úspešným začiatočným protiopatreniam.

Závažná hypoglykémia alebo dlhodobá hypoglykémia, ktorá bola iba dočasne zvládnutá zvyčajnými množstvami cukru, si vyžaduje okamžité lekárske ošetrenie a niekedy aj hospitalizáciu.

Faktory zvyšujúce riziko hypoglykémie obsahujú:

* neochotu alebo (častejšie u starších pacientov) neschopnosť pacienta spolupracovať,
* podvýživu, nepravidelné stravovanie alebo vynechávanie jedla alebo obdobia hladovania,
* výkyvy diéty,
* nevyváženosť medzi telesným cvičením a príjmom sacharidov,
* konzumáciu alkoholu, osobitne v kombinácii s vynechávaním jedla,
* poškodenie funkcie obličiek,
* závažné poškodenie funkcie pečene,
* predávkovanie glimepiridom,
* určité nekompenzované poruchy endokrinného systému ovplyvňujúce metabolizmus sacharidov alebo protireguláciu hypoglykémie (ako napríklad pri istých poruchách funkcie štítnej žľazy a pri nedostatočnosti prednej hypofýzy alebo drene nadobličiek),
* súbežné podávanie niektorých iných liekov (pozri časť 4.5).

Liečba glimepiridom si vyžaduje pravidelné merania hladín glukózy v krvi a moči. Okrem toho sa odporúča stanoviť pomer glykozylovaného hemoglobínu.

V priebehu liečby glimepiridom sa vyžaduje pravidelné sledovanie pečeňových a hematologických parametrov (hlavne leukocytov a trombocytov).

V stresových situáciách (napr. nehody, naliehavá operácia, infekcie s horúčkou atď.) možno indikovať dočasné prestavenie na inzulín.

S použitím glimepiridu u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene a u dialyzovaných pacientov nie sú skúsenosti. Pacientom so závažným poškodením funkcie obličiek alebo pečene sa indikuje prestavenie na inzulín.

Liečba pacientov s deficitom G6PD derivátmi sulfonylmočoviny môže viesť k hemolytickej anémii. Keďže glimepirid patrí do chemickej skupiny derivátov sulfonylmočoviny, pri pacientoch s deficitom G6PD je nutná opatrnosť a musí sa zvážiť alternatívna liečba bez použitia derivátov sulfonylmočoviny.

Pomocné látky

Melyd obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete , t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Melyd 2 mg tablety obsahujú farbivá oranžovú žlť a tartrazín, ktoré môžu vyvolať alergické reakcie.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Ak sa Melyd užíva súbežne s niektorými inými liekmi, môže dôjsť k nežiaducemu zvýšeniu alebo zníženiu hypoglykemického účinku glimepiridu. Z tohto dôvodu sa iné lieky majú užívať iba s vedomím (alebo na predpis) lekára.

Glimeprid je metabolizovaný prostredníctvom cytochrómu P450 2C9 (CYP2C9). O jeho metabolizme je známe, že je ovplyvnený súbežným podávaním induktorov (napr. rifampicín) alebo inhibítorov (napr. flukonazol).

Výsledky interakčnej štúdie *in vivo* opísané v literatúre dokazujú, že AUC je približne dvojnásobne zvýšená flukonazolom, jedným z najsilnejších inhibítorov CYP2C9.

Na základe skúseností s glimepiridom a inými derivátmi sulfonylmočoviny sa musia spomenúť nasledovné interakcie.

Zosilnenie účinku na zníženie glukózy v krvi, a teda v niektorých prípadoch hypoglykémia môže nastať, ak sa užíva niektorý z nasledovných liekov, napr:

* fenylbutazón, azapropazón a oxyfenbutazón,
* inzulín a iné perorálne antidiabetiká ako napríklad metformín,
* salicyláty a kyselina paraaminosalicylová,
* anabolické steroidy a mužské pohlavné hormóny,
* chloramfenikol, niektoré dlhodobo účinkujúce sulfonamidy, tetracyklíny, chinolónové
* antibiotiká a klaritromycín,
* kumarínové antikoagulanciá,
* fenfluramín,
* dizopyramid,
* fibráty,
* ACE inhibítory,
* fluoxetín, MAO inhibítory,
* alopurinol, probenicid, sulfinpyrazón,
* sympatolytiká,
* cyklofosfamid, trofosfamid a ifosfamidy,
* mikonazol, flukonazol,
* pentoxifylín (vysoká parenterálna dávka),
* tritokvalín.

Oslabenie hypoglykemického účinku, ktoré vedie k zvýšeniu hladín glukózy môže nastať pri užívaní niektorého z nasledovných liekov:

* estrogény a progestagény,
* saluretiká, tiazínové diuretiká,
* lieky stimulujúce štítnu žľazu, glukokortikoidy,
* fenotiazínové deriváty, chlórpromazín,
* adrenalín a sympatomimetiká,
* kyselina nikotínová (vo vysokých dávkach) a deriváty kyseliny nikotínovej,
* laxatíva (pri dlhodobom užívaní),
* fenytoín, diazoxid,
* glukagón, barbituráty, rifampicín,
* acetazolamid.

Antagonisty H2 receptorov, betablokátory, klonidín a rezerpín môžu viesť buď k posilneniu, alebo k oslabeniu hypoglykemizujúceho účinku.

Pod vplyvom sympatolytík ako sú betablokátory, klonidín a rezerpín sa môžu znížiť alebo chýbať symptómy adrenergnej protiregulácie na hypoglykémiu.

Akútne alebo chronické požívanie alkoholu môže nepredvídateľným spôsobom posilniť alebo oslabiť hypoglykemické pôsobenie glimepiridu.

Glimepirid môže buď posilniť, alebo oslabiť účinok kumarínových derivátov.

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita

Riziko súvisiace s diabetom

Abnormálne hladiny glukózy v krvi sa počas tehotenstva spájajú s vysokým výskytom kongenitálnych abnormalít a perinatálnou mortalitou. Počas tehotenstva sa teda musí dôkladne sledovať hladina glukózy v krvi s cieľom vyhnúť sa teratogénnemu riziku. Za takýchto okolností sa vyžaduje použitie inzulínu. Pacientky, ktoré plánujú otehotnieť, majú o tom informovať svojho lekára.

Riziko súvisiace s glimepiridom

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití glimepiridu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu, ktorá pravdepodobne súvisela s farmakologickou aktivitou (hypoglykémia) glimepiridu (pozri časť 5.3).

Glimepirid sa preto nemá používať počas celej gravidity.

V prípade liečby glimepiridom, ak pacientky plánujú otehotnieť alebo ak sa zistí gravidita, liečba sa má prestaviť na liečbu inzulínom čo najskôr, ako je možné.

DojčenieVylučovanie do materského mlieka nie je známe. Glimepirid sa vylučuje do mlieka potkanov. Keďže aj iné deriváty sulfonylmočoviny prechádzajú do materského mlieka a keďže existuje riziko hypoglykémie dojčiat, neodporúča sa dojčiť počas liečby glimepiridom.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

 Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Schopnosť pacienta sústrediť sa a reagovať môže byť narušená v dôsledku hypoglykémie alebo hyperglykémie alebo napr. v dôsledku poškodenia zraku. Môže to predstavovať riziko v situáciách, keď tieto schopnosti majú osobitný význam (napr. vedenie vozidla alebo obsluha strojov).

Pacientom sa má odporučiť, aby podnikli opatrenia na zamedzenie hypoglykémie počas vedenia vozidla. Toto je dôležité najmä pre tých pacientov, ktorí majú znížené alebo absentujúce varovné príznaky hypoglykémie alebo majú časté epizódy hypoglykémie. Za týchto okolností sa má zvážiť vhodnosť vedenia vozidiel alebo obsluhy strojov.

**4.8 Nežiaduce účinky**

Nasledovné nežiaduce reakcie z klinických skúšaní vyplývajú zo skúseností s glimepiridom a inými derivátmi sulfonylmočoviny.

Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a podľa klesajúcej závažnosti:

Veľmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), menej časté (≥1/1 000 až <1/100), zriedkavé (≥1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (<1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

***Poruchy krvi a lymfatického systému***

Zriedkavé: trombocytopénia, leukopénia, granulocytopénia, agranulocytóza, erytropénia, hemolytická anémia a pancytopénia, ktoré sú spravidla reverzibilné po ukončení liečby.

Neznáme: ťažká trombocytopénia s počtom krvných doštičiek nižším ako 10 000/µl a trombocytopenická purpura.

***Poruchy imunitného systému***

Veľmi zriedkavé: leukocytoklastová vaskulitída, mierne hypersenzitívne reakcie, ktoré môžu prerásť do závažných reakcií spojených s dyspnoe, poklesom krvného tlaku a niekedy so šokom.

Neznáme: skrížená alergizácia so sulfonylmočovinou, sulfonamidmi alebo príbuznými látkami.

***Poruchy metabolizmu a výživy***

Zriedkavé: hypoglykémia.

Tieto hypoglykemické reakcie sa zväčša vyskytnú okamžite, môžu mať závažný charakter a nie vždy je ľahké ich korigovať. Výskyt hypoglykemických reakcií závisí, tak ako aj pri inej hypoglykemickej terapii, od individuálnych faktorov, ako sú stravovacie návyky a dávkovanie (pozri časť 4.4).

***Poruchy oka***

Neznáme: Zvlášť na začiatku liečby sa môžu v dôsledku zmeny hladín krvného cukru vyskytnúť poruchy zrakového vnímania, ktoré sú dočasné.

***Poruchy gastrointestinálneho traktu***

Veľmi zriedkavé: nevoľnosť, vracanie, hnačka, abdominálna distenzia, abdominálna nepohoda, abdominálna bolesť, ktoré si málokedy vyžadujú vysadenie liečby.

***Poruchy pečene a žlčových ciest***

Veľmi zriedkavé: abnormálna funkcia pečene (napr. s cholestázou a žltačkou), hepatitída a zlyhanie pečene.

Neznáme: Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov.

***Poruchy kože a podkožného tkaniva***

Neznáme: Môžu sa objaviť hypersenzitívne reakcie kože ako pruritus, vyrážka, žihľavka a fotosenzitivita.

***Laboratórne a funkčné vyšetrenia***

Veľmi zriedkavé: pokles hladiny sodíka v krvi.

Melyd 2 mg tablety obsahujú farbivá oranžovú žlť a tartrazín, ktoré môžu vyvolať alergické reakcie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Príznaky

Po užití nadmernej dávky môže nastať hypoglykémia trvajúca 12 až 72 hodín a po počiatočnom zvládnutí sa môže vrátiť. Do 24 hodín po užití sa príznaky nemusia prejaviť. Zvyčajne sa odporúča pozorovanie v  nemocnici. Môže sa objaviť nauzea, vracanie a bolesť epigastria. Hypoglykémia môže byť spravidla sprevádzaná neurologickými symptómami ako nepokoj, tras, poruchy zrakového vnímania, problémy s koordináciou, ospalosť, kóma a kŕče.

####

Liečba

Liečba primárne pozostáva z vyvolania vracania na zamedzenie absorpcie vypitím vody alebo limonády so živočíšnym uhlím (adsorbent) a síranom sodným (laxatívum). Ak sa užili veľké množstvá, indikovaný je výplach žalúdka a následné užitie živočíšneho uhlia a síranu sodného. V prípade (ťažkého) predávkovania je indikovaná hospitalizácia na jednotke intenzívnej starostlivosti. Čo najskôr, ako je možné, sa má začať s podávaním 50% roztoku glukózy vo forme 50 ml bolusovej intravenóznej injekcie a potom pokračovať v podávaní 10% roztoku za prísneho sledovania hladín cukru v krvi. Ďalšia liečba je symptomatická.

Pediatrická populácia

Pri liečbe hypoglykémie spôsobenej náhodným užitím glimepiridu dojčatami a malými deťmi treba dávku glukózy obzvlášť starostlivo prispôsobiť, aby sa predišlo vzniku nebezpečnej hyperglykémie. Glukóza v krvi sa má dôsledne monitorovať.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: perorálne antidiabetiká, deriváty sulfonylmočoviny.

ATC kód: A10BB12.

Glimepirid je perorálne antidiabetikum patriace do skupiny derivátov sulfonylmočoviny. Možno ho použiť pri liečbe diabetu mellitus nezávislého od inzulínu..

Glimepirid pôsobí najmä stimuláciou uvoľňovania inzulínu z beta buniek pankreasu. Tento účinok je založený, tak ako aj v prípade iných derivátov sulfonylmočoviny, na zvýšenej odpovedi pankreatických beta buniek na fyziologický glukózový podnet. Okrem toho má glimepirid výrazný extrapankreatický efekt, ktorý sa opísal aj u iných derivátov sulfonylmočoviny.

###### Uvoľňovanie inzulínu

Deriváty sulfonylmočoviny ovplyvňujú sekréciu inzulínu uzavretím ATP - závislých draslíkových kanálov v membráne beta buniek. Uzavretím draslíkových kanálov sa indukuje depolarizácia beta bunky, čo vedie k otvoreniu vápnikových kanálov - a k zvýšenému vtoku vápnika do bunky.

Vedie to k uvoľneniu inzulínu prostredníctvom exocytózy.

Glimepirid sa s vysokou výmennou rýchlosťou viaže na proteín v membráne beta buniek, ktorý je spojený s ATP - závislým draslíkovým kanálom, no líši sa od toho, na ktorý sa viažu bežné deriváty sulfonylmočoviny.

**Extrapankreatická aktivita**

Medzi extrapankreatické efekty patrí napríklad zvýšenie citlivosti periférneho tkaniva na inzulín a zníženie vychytávania inzulínu pečeňou.

Periférne svaly a tukové tkanivá vychytávajú glukózu z krvi prostredníctvom špeciálnych transportných proteínov, ktoré sa nachádzajú v bunkovej membráne. Transport glukózy v týchto tkanivách je krokom limitujúcim využitie glukózy. Glimepirid veľmi rýchlo zvyšuje počet aktívnych transportných molekúl pre glukózu v plazmatickej membráne svalových a tukových buniek, čo následne vedie k stimulácii vychytávania glukózy.

Glimepirid zvyšuje aktivitu glykozylfosfatidylinozitol-špecifickej fosfolipázy C, čo môže súvisieť s lipogenézou a glykogenézou, ktorú glimepirid indukuje v izolovaných tukových a svalových bunkách.

Glimepirid potláča tvorbu glukózy v pečeni tak, že zvyšuje vnútrobunkovú koncentráciu fruktóza-2,6-bisfosfátu, čo následne inhibuje glukoneogenézu.

##### **Všeobecné**

Minimálna účinná perorálna dávka je u zdravých osôb približne 0,6 mg. Účinok glimepiridu je opakovateľný a závislý od dávky. Fyziologická odpoveď na intenzívne fyzické cvičenie, zníženie inzulínovej sekrécie sa pri liečbe glimepiridom zachováva.

Účinok sa výrazne neodlišuje, ak sa liek podá 30 minút alebo bezprostredne pred jedlom. U diabetických pacientov sa dá počas 24 hodín dosiahnuť dobrá metabolická kompenzácia jednorazovou dennou dávkou.

Hoci hydroxymetabolity glimepiridu spôsobili malý, ale významný pokles sérovej glukózy u zdravých osôb, k celkovému účinku lieku prispievajú len malou časťou.

##### **Kombinovaná liečba s metformínom**

V jednej štúdií sa ukázala zlepšená metabolická kontrola v súbežnej liečbe glimepiridom v porovnaní so samotným metformínom u pacientov, ktorí neboli adekvátne kontrolovaní maximálnou dávkou metformínu.

##### **Kombinovaná liečba s inzulínom**

Údaje o kombinovanej liečbe inzulínom sú obmedzené. Pacientom, ktorých stav nie je primerane kompenzovaný maximálnymi dávkami glimepiridu, možno nasadiť sprievodnú inzulínovú liečbu. V dvoch štúdiách dosiahla kombinácia to isté zlepšenie metabolickej kompenzácie ako samotný inzulín; pri kombinovanej liečbe však stačila nižšia priemerná dávka inzulínu.

**Osobitné populácie**

Deti a dospievajúci

Do aktívneho kontrolovaného klinického skúšania (glimepirid v dávke do 8 mg denne alebo metformín v dávke do 2 000 mg denne) v trvaní 24 týždňov bolo zaradených 285 detí (vo veku 8-17 rokov) s diabetom 2. typu.

Pri  oboch liečivách, glimepiride aj metformíne, bol pozorovaný signifikantný pokles HbA1c v porovnaní s východiskovou hodnotou (glimepirid -0,95 (se 0,41); metformín -1,39 (se 0,40)). Avšak pokiaľ ide o priemer zmeny HbA1c z východiskovej hodnoty pri glimepiride sa nedosiahli kritériá non-inferiority v porovnaní s metformínom. Rozdiel medzi liečenými skupinami bol 0,44% v prospech metformínu. Horná hranica (1,05) 95% intervalu spoľahlivosti pre rozdiel nebola pod hodnotou 0,3% rozpätia non-inferiority.

Počas liečby glimepiridom neboli u detí zaznamenané žiadne nové skutočnosti týkajúce sa bezpečnosti lieku v porovnaní s dospelými pacientmi s diabetom mellitu 2. typu. V skupine pediatrických pacientov nie sú k dispozícii žiadne dlhodobé údaje o účinnosti a bezpečnosti.

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

##### Absorpcia

Biologická dostupnosť glimepiridu po perorálnom podaní je úplná. Príjem potravy nemá podstatný vplyv na vstrebávanie, iba sa mierne zníži stupeň absorpcie. Maximálne sérové koncentrácie (Cmax) sa dosiahnu približne za 2,5 hodiny po perorálnom užití (priemerne 0,3 цg/ml počas viacnásobného dávkovania 4 mg denne) a medzi dávkou a Cmax, ako aj medzi dávkou a AUC (plocha pod časovo-koncentračnou krivkou) je lineárny vzťah.

##### Distribúcia

Glimepirid má veľmi nízky distribučný objem (približne 8,8 litrov), ktorý sa približne rovná distribučnému priestoru albumínu, ďalej vysokú väzbovosť na proteíny (>99%) a nízky klírens (približne 48 ml/min).

U zvierat glimepirid prechádza do mlieka. Glimepirid prechádza placentou. Prechod hematoencefalickou bariérou je nízky.

##### Biotransformácia a eliminácia

Stredný dominantný sérový polčas, ktorý je dôležitý pre sérové koncentrácie pri viacnásobnom dávkovaní, je okolo 5 až 8 hodín. Po vysokých dávkach sa zaznamenali o niečo dlhšie polčasy.

Po podaní jednorazovej dávky rádioaktívne označeného glimepiridu sa 58% rádioaktivity našlo v moči a 35% v stolici. Nezmenená látka sa v moči nezistila. V moči aj stolici sa zistili dva metabolity – pravdepodobne vychádzajúce z pečeňového metabolizmu (hlavný enzým je CYP2C9) - hydroxyderivát a karboxyderivát. Po perorálnom podaní glimepiridu bol terminálny polčas týchto metabolitov 3 až 6 hodín, resp. 5 až 6 hodín.

Porovnanie jednorazovej dávky a opakovaného dávkovania jedenkrát denne neodhalilo žiadne významné rozdiely vo farmakokinetike a  intraindividuálna variabilita bola veľmi nízka.

Nezistila sa žiadna relevantná kumulácia lieku.

Osobitné populácie

Farmakokinetika bola podobná u mužov i u žien, ako aj u mladých a starších (nad 65 rokov) pacientov. Pacienti s nízkym klírensom kreatinínu mali sklon k zvýšenému glimepiridovému klírensu a zníženým priemerným sérovým koncentráciám, čo najpravdepodobnejšie vyplýva z rýchlejšieho vylučovania v dôsledku menšej väzby na proteíny. Renálna eliminácia oboch metabolitov sa zhoršila. Celkovo sa u týchto pacientov nepredpokladá ďalšie riziko kumulácie.

Farmakokinetika zistená u piatich nediabetických pacientov po operácii žlčových ciest bola podobná ako u zdravých osôb.

Pediatrická populácia

V štúdii po jedle, kde sa skúmala farmakokinetika, bezpečnosť a tolerabilita glimepiridu podávaného ako jednotlivá dávka 1 mg v skupine 30 pediatrických pacientov (4 deti vo veku 10-12 rokov a 26 detí vo veku 12 až 17 rokov) s diabetom 2. typu, sa preukázalo, že priemerná hodnota AUC(0-last) , Cmax a t1/2 je podobná ako u dospelých.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Pozorované predklinické účinky sa vyskytli pri expozíciách značne prekračujúcich maximálnu expozíciu u ľudí, takže majú malý význam pre klinickú prax alebo boli spôsobené farmakodynamickým účinkom (hypoglykémiou) zložky. Toto zistenie sa zakladá na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity. V druhom prípade (štúdie pokrývajúce embryotoxicitu, teratogenitu a vývojovú toxicitu), sa pozorované nežiaduce účinky považovali za sekundárne k hypoglykemickým účinkom indukovaným liečivom u samíc a mláďat.

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

* 1. **Zoznam pomocných látok**

laktóza

monohydrát karboxymetylškrobu A, sodná soľ

stearan horečnatý

mikrokryštalická celulóza,

povidón K 29-32

Ďalej obsahuje farbivá:

Melyd 2: žltý oxid železitý (E172), hlinitý lak oranžovej žlti FCF (E110), hlinitý lak tartrazínu (E102), hlinitý lak brilantnej modrej FCF (E133).

Melyd 3: žltý oxid železitý (E172).

Melyd 4: hlinitý lak indigokarmínu (E132).

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

* 1. **Čas použiteľnosti**

3 roky

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30° C.

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/hliníkové blistre.

Veľkosti balenia: 10, 15, 20, 30, 50, 60, 90, 120 a 180 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Nemecko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Melyd 2 mg tablety: 18/0203/06-S

Melyd 3 mg tablety: 18/0204/06-S

Melyd 4 mg tablety: 18/0205/06-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 23. mája 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. septembra 2010

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2019