

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Glimepirid Sandoz 2 mg
Glimepirid Sandoz 3 mg
Glimepirid Sandoz 4 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 2 mg glimepiridu.
Každá tableta obsahuje 3 mg glimepiridu.
Každá tableta obsahuje 4 mg glimepiridu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 135,1 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Glimepirid Sandoz 2 mg: Zelené, jemne mramorované, podlhovasté, ploché tablety so zrezanou hranou a poliacou ryhou na obidvoch stranách a s vyrazeným „G2“ na jednej strane.

Glimepirid Sandoz 3 mg: Svetložlté, jemne mramorované, podlhovasté, ploché tablety so zrezanou hranou a poliacou ryhou na obidvoch stranách a s vyrazeným „G3“ na jednej strane.

Glimepirid Sandoz 4 mg: Modré, jemne mramorované, podlhovasté, ploché tablety so zrezanou hranou a poliacou ryhou na obidvoch stranách a s vyrazeným „G4“ na jednej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Glimepirid je indikovaný na liečbu diabetes mellitus 2. typu, ak samotná diéta, fyzická aktivita a zníženie telesnej hmotnosti nie sú postačujúce.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Na perorálne podávanie.

Základom pre úspešnú liečbu cukrovky je správna diéta, pravidelná fyzická aktivita ako aj pravidelné kontroly krvi a moču. Ak pacient nedodržiava odporúčanú diétu, podávanie tabliet alebo inzulínu nedokáže kompenzovať stav.

Dávka lieku sa stanoví na základe výsledkov testov glukózy v krvi a v moči.

Pre rôzne dávkovacie režimy sú k dispozícii príslušné sily lieku.

Úvodná dávka je 1 mg glimepiridu denne. Ak sa dosiahne dobrá kompenzácia, môže sa s takouto dávkou pokračovať aj počas udržiavacej terapie.

Ak je kompenzácia diabetu nedostatočná, dávka sa má zvyšovať na základe kontroly glykémie. Dávka sa upravuje postupne v jedno- až dvojtýždňových intervaloch na 2, 3 alebo 4 mg glimepiridu denne.

Dávky nad 4 mg glimepiridu denne sú účinnejšie iba vo výnimočných prípadoch. Maximálna odporúčaná dávka je 6 mg glimepiridu denne.

U pacientov, ktorých stav nebol dostatočne kompenzovaný maximálnymi dennými dávkami metformínu, možno začať sprievodnú liečbu glimepiridom. Dávka metformínu sa udržiava a terapia glimepiridom sa začne nízkymi dávkami, ktoré sa potom postupne titrujú v závislosti od požadovaného stupňa metabolickej kompenzácie až po maximálnu dennú dávku. Kombinovaná terapia sa má začať pod starostlivým lekárskej dohľadom.

Ak je to nevyhnutné, u pacientov, ktorých stav nebol dostatočne kompenzovaný maximálnymi dennými dávkami glimepiridu, je možné zahájiť sprievodnú liečbu inzulínom. Dávka glimepiridu sa udržiava a terapia inzulínom sa začne nízkymi dávkami, ktoré sa postupne titrujú v závislosti od požadovaného stupňa metabolickej kompenzácie. Kombinovaná terapia sa má začať pod starostlivým lekárskej dohľadom.

Zvyčajne postačuje jednorazová denná dávka glimepiridu. Odporúča sa užiť ju krátko pred alebo počas výdatných raňajok alebo, ak pacient neraňajkuje, krátko pred alebo počas prvého hlavného jedla dňa.

Ak sa vynechá dávka, ďalšia dávka sa nemá zvyšovať, aby ste ňou nahradili vynechanú dávku.

Ak má pacient hypoglykemickú reakciu po užití 1 mg glimepiridu denne, znamená to, že stav možno kompenzovať aj samotnou diétou.

So zlepšujúcou sa kompenzáciou cukrovky vzrastá citlivosť na inzulín, preto môže potreba glimepiridu v priebehu liečby klesať. Aby sa predišlo hypoglykémii, má sa zväziť dočasné zníženie dávky alebo prerušenie liečby glimepiridom.

Úpravu dávky je nutné zväziť aj vtedy, ak sa zmení telesná hmotnosť alebo životný štýl pacienta alebo keď sa objavia iné faktory zvyšujúce riziko hypo- alebo hyperglykémie.

Prechod z iných perorálnych antidiabetík na glimepirid

Prechod z iných perorálnych antidiabetík na glimepirid je vo všeobecnosti možný. Pri prechode na glimepirid sa musí vziať do úvahy sila a trvanie účinku predchádzajúceho lieku. V niektorých prípadoch, hlavne ak pacient užíval antidiabetiká s dlhým trvaním účinku (napr. chlórpropamid), sa odporúča dodržať niekoľkodňový „wash-out“ postup, aby sa minimalizovalo riziko hypoglykemických reakcií v dôsledku aditívneho účinku.

Odporúčaná úvodná dávka je 1 mg glimepiridu denne. Podľa odpovede na liečbu sa môže dávka glimepiridu postupne zvyšovať, ako je uvedené vyššie.

Prechod z inzulínu na glimepirid

Pacientom s diabetes mellitus 2. typu, liečených inzulínom, sa môže vo výnimočných prípadoch indikovať prechod na glimepirid.

Takýto prechod sa musí uskutočniť pod starostlivým lekárskej dohľadom.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie pečene alebo obličiek:
Pozri časť 4.3.

Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii údaje o použití glimepiridu u pacientov mladších ako 8 rokov. U detí vo veku 8 až 17 rokov sú údaje o použití glimepiridu v monoterapii obmedzené (pozri časti 5.1 a 5.2).

Dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti použitia v pediatrickej populácii nie sú dostatočné, preto sa ich použitie neodporúča.

Spôsob podávania

Tablety sa majú prehltnúť s tekutinou bez žuvania.

4.3 Kontraindikácie

Glimepirid je kontraindikovaný u pacientov s nasledujúcimi stavmi:

- precitlivenosť na glimepirid, na iné deriváty sulfonylmočoviny alebo sulfónamidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, uvedených v časti 6.1,
- diabetes mellitus 1. typu ,
- diabetická kóma,
- ketoacidóza,
- závažná porucha funkcie obličiek alebo pečene. V prípade závažnej poruchy funkcie obličiek alebo pečene sa vyžaduje prestavenie na inzulín.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Glimepirid sa má užiť krátko pred jedlom alebo počas jedla.

Liečba glimepiridom môže vyvolať hypoglykémiu, ak stravovanie nie je pravidelné alebo ak sú niektoré denné jedlá vynechané. Medzi možné symptómy hypoglykémie patria: bolesť hlavy, silný hlad, nauzea, vracanie, únava, ospalosť, poruchy spánku, nepokoj, agresivita, zhoršená schopnosť sústredenia, pozornosti a spomalené reakcie, depresia, zmätenosť, poruchy reči a zraku, afázia, tras, paréza, senzorické poruchy, závraty, bezmocnosť, strata sebakontroly, delírium, cerebrálne záchvaty, somnolencia a strata vedomia vedúca až ku kóme, plytké dýchanie a bradykardia.

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

Klinický obraz závažného hypoglykemického záchvatu môže pripomínať mŕtvicu.

Symptómy spravidla rýchlo vymiznú po podaní uhl'ohydrátov (cukru).

Umelé sladidlá sú neúčinné.

Zo skúseností s inými derivátmi sulfonylmočoviny je známe, že hypoglykémia sa môže zopakovať napriek počiatočným úspešným výsledkom terapie.

V prípade výskytu ťažkej alebo predĺženej hypoglykémie, ktorá bola len prechodne zvládnutá podaním obvyklého množstva cukru, je nutné okamžité lekárske ošetrenie a niekedy hospitalizácia.

Riziko hypoglykémie zvyšujú nasledovné faktory:

- neochota alebo (častejšie u starších pacientov) neschopnosť pacienta spolupracovať,
- podvýživa, nepravidelné stravovanie alebo vynechávanie jedla alebo hladovanie,
- výkyvy diéty,
- nevyváženosť medzi telesnou aktivitou a množstvom prijímaných sacharidov,
- konzumácia alkoholu, obzvlášť v kombinácii s vynechávaním jedál,
- porucha funkcie obličiek,
- závažná dysfunkcia pečene,

- predávkovanie glimepiridom,
- určité nekompenzované poruchy endokrinného systému ovplyvňujúce metabolizmus sacharidov alebo protireguláciu hypoglykémie (napríklad pri niektorých poruchách funkcie štítnej žľazy a pri nedostatočnosti prednej hypofýzy alebo kôry nadobličiek),
- súbežné podávanie niektorých iných liekov (pozri časť 4.5).

Počas liečby glimepiridom sa musia pravidelne merať hladiny glukózy v krvi a moči. Okrem toho sa odporúča stanovovať aj podiel glykovaného hemoglobínu.

V priebehu liečby glimepiridom sa musia pravidelne sledovať pečeňové a hematologické parametre (hlavne leukocyty a trombocyty).

V stresových situáciách (napr. nehoda, naliehavá operácia, infekcie s horúčkou atď.) sa môže indikovať dočasné prestavenie na inzulín.

Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním glimepiridu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a u dialyzovaných pacientov. Pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene alebo obličiek sa indikuje prestavenie na inzulín.

U pacientov s G6PD-deficienciou môže viesť liečba derivátmi sulfonylurey k hemolytickej anémii. Keďže glimepirid patrí do skupiny derivátov sulfonylurey, u pacientov s G6PD-deficienciou je nutná zvýšená opatrnosť a má sa zvážiť alternatívna liečba inými látkami ako derivátmi sulfonylurey.

Glimepirid Sandoz obsahuje laktózu a sodík.

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.

4.5 Liekové a iné interakcie

Ak sa glimepirid podáva súbežne s niektorými inými liekmi, môže dôjsť k nežiaducemu zosilneniu alebo zoslabeniu hypoglykemického účinku glimepiridu. Z toho dôvodu sa iné lieky majú užívať len na základe predpisu lekára alebo s jeho vedomím.

Glimepirid sa metabolizuje cytochrómom P450 2C9 (CYP2C9). Je známe, že súbežné podávanie induktorov (napr. rifampicínu) alebo inhibítorov (napr. flukonazolu) cytochrómu CYP2C9 ovplyvňuje metabolizmus.

Výsledky štúdie *in vivo* interakcií, uvádzanej v literatúre, ukazujú, že AUC glimepiridu sa zvýši približne 2-krát, ak sa súbežne podáva s flukonazolom, ktorý je jedným z najsilnejších inhibítorov cytochrómu CYP2C9.

Na základe skúseností s glimepiridom a inými derivátmi sulfonylmočoviny sa musia vziať do úvahy nasledovné interakcie.

Zosilnenie hypoglykemického účinku glimepiridu, ktoré vedie v niektorých prípadoch až k hypoglykémii, sa môže prejavovať pri súbežnom podávaní glimepiridu a niektorého z nasledovných liečiv:

- fenylobutazón, azapropazón a oxyfenbutazón,
- inzulín a perorálne antidiabetiká, ako napr. metformín,
- salicyláty a kyselina paraaminosalicylová,
- anabolické steroidy a mužské pohlavné hormóny,

- chloramfenikol, určité sulfónamidy s dlhodobým účinkom, tetracyklíny, chinolónové antibiotiká a klaritromycín,
- kumarínové antikoagulanciá,
- fenfluramín,
- dizopyramid,
- fibráty,
- ACE inhibítory,
- fluoxetín, inhibítory MAO,
- alopurinol, probenecid, sulfínpyrazón,
- sympatolytiká,
- cyklofosfamid, trofosfamid a ifosfamid,
- mikonazol, flukonazol,
- pentoxifylín (vysoké parenterálne dávky),
- tritokvalín.

Hypoglykemický účinok glimepiridu je oslabený a vedie k zvýšeniu hladín glukózy, ak sa glimepirid podáva súbežne s liekmi obsahujúcimi nasledovné liečivá:

- estrogény a gestagény,
- saluretiká, tiazidové diuretiká,
- liečivá 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 a rifampicín,
- acetazolamid.

Antagonisty H₂ receptorov, beta-blokátory, klonidín a rezerpín môžu byť zosilniť alebo oslabiť hypoglykemizujúci účinok glimepiridu.

Pod vplyvom sympatolytík ako sú beta-blokátory, klonidín, guanetidín a rezerpín sa môžu zoslabiť alebo úplne chýbať prejavy adrenernej protiregulácie na hypoglykémii.

Príjem alkoholu môže nepredvídateľným spôsobom zosilniť alebo oslabiť hypoglykemický účinok glimepiridu.

Glimepirid môže byť zosilniť alebo oslabiť účinok kumarínových derivátov.

Kolesevelam sa viaže na glimepirid a znižuje absorpciu glimepiridu z gastrointestinálneho traktu. Pri užití glimepiridu najmenej 4 hodiny pred užitím kolesevelamu sa nepozorovala žiadna interakcia. Glimepirid sa má preto užívať najmenej 4 hodiny pred užitím kolesevelamu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Riziko súvisiace s diabetom

Abnormálne hladiny glukózy v krvi počas gravidity súvisia s vyšším výskytom kongenitálnych abnormalít a perinatálnej mortality. Hladina glukózy v krvi sa preto musí počas gravidity pozorne sledovať, aby sa vyhlilo riziko teratogenity. Použitie inzulínu je za týchto okolností je nevyhnutné. 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 farmakologickým účinkom (hypoglykémia) glimepiridu (pozri časť 5.3).

Z tohto dôvodu sa glimepirid nesmie užívať počas celého obdobia gravidity. V prípade liečby glimepiridom, ak pacientka plánuje otehotnieť alebo ak sa gravidita potvrdí, má sa čo najskôr prejsť na inzulínovú liečbu.

Dojčenie

Exkrécia do ľudského mlieka nie je známa. U potkanov sa glimepirid vylučuje do materského mlieka. Keďže iné deriváty sulfonylmočoviny sa vylučujú do ľudského mlieka a kvôli riziku hypoglykémie u dojčených novorodencov, počas liečby glimepiridom sa neodporúča dojčiť.

Fertilita

Nie sú dostupné údaje o fertilitate.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

Schopnosť pacienta sústrediť sa a reagovať môže byť narušená v dôsledku hypoglykémie alebo hyperglykémie alebo napríklad z dôvodu narušeného vizuálneho vnímania. To môže predstavovať riziko v situáciách, ktoré si vyžadujú zvýšenú pozornosť (napr. schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroj).

Pacienti majú byť upozornení, aby urobili opatrenia na zabránenie vzniku hypoglykémie počas vedenia vozidla. Je to zvlášť dôležité u pacientov, u ktorých symptómy upozorňujúce na hypoglykémiu chýbajú alebo sú zredukované, alebo u pacientov, ktorí majú časté záchvaty hypoglykémie. Za týchto okolností je nutné zvážiť, či je pre pacienta bezpečné viesť vozidlo alebo obsluhovať stroj.

4.8 Nežiaduce účinky

Na základe skúseností s glymepiridom a s inými derivátmi sulfonylmočoviny sa uvádzajú z klinických skúšaní nasledujúce nežiaduce reakcie, zoradené nižšie podľa triedy orgánových systémov a v poradí klesajúceho výskytu:

veľmi časté ($\geq 1/10$),

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),

menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$),

zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$),

veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$),

neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: trombocytopenia, leukopénia, granulocytopenia, agranulocytóza, erytrocytopenia, hemolytická anémia a pancytopenia, ktoré sú po vysadení lieku obvykle reverzibilné.

Neznáme: závažná trombocytopenia s počtom krvných doštičiek menej ako $10\ 000/\mu\text{l}$ a trombocytopenická purpura.

Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé: leukocytoklastová vaskulitída, mierne reakcie z precitlivenosti, ktoré sa môžu rozvinúť do závažných reakcií sprevádzaných dyspnoe, poklesom krvného tlaku a niekedy šokom.

Neznáme: Môže dôjsť ku skříženej alergizácii s derivátmi sulfonylmočoviny, sulfónamidmi alebo príbuznými látkami.

Poruchy metabolizmu a výživy

Zriedkavé: hypoglykémia

Tieto hypoglykemické reakcie, prevažne sa vyskytujúce náhle, môžu byť závažné a nie vždy je ľahké ich korigovať. Tak ako aj pri iných hypoglykemických terapiách, výskyt týchto reakcií závisí od individuálnych faktorov ako sú stravovacie návyky a veľkosť dávky (pozri časť 4.4).

Poruchy oka

Neznáme: Hlavne na začiatku liečby sa môžu v dôsledku zmeny hladiny glukózy v krvi prechodne vyskytnúť poruchy zrakového vnímania.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Zriedkavé: dyzgeúzia.

Veľmi zriedkavé: nauzea, vracanie, hnačka, abdominálna distenzia, abdominálny diskomfort a bolesť brucha, ktoré zriedkavo vedú k prerušeniu liečby.

Poruchy pečene a žľových ciest

Veľmi zriedkavé: nezvyčajná funkcia pečene (napr. s cholestázou a žltáčkou), hepatitída a zlyhanie pečene.

Neznáme: Zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé: alopecia.

Neznáme: Môžu sa vyskytnúť kožné reakcie z precitlivenosti, ako pruritus, vyrážka, žihľavka a fotosenzitivita.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Zriedkavé: nárast telesnej hmotnosti

Veľmi zriedkavé: pokles hladiny sodíka v krvi.

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](#)**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Po užití nadmernej dávky glimepiridu môže dôjsť ku hypoglykémii trvajúcej 12 až 72 hodín a po počiatočnej normalizácii stavu sa môže znova objaviť. Symptómy sa nemusia prejaviť do 24 hodín po požití glimepiridu. Zvyčajne sa odporúča pozorovanie v nemocnici. Môže sa objaviť nauzea, vracanie a bolesť v epigastriu. Hypoglykémia môže byť vo všeobecnosti sprevádzaná neurologickými symptómami ako nepokoj, tremor, poruchy videnia, problémy s koordináciou, ospalosť, kóma a kŕče.

Manažment

Primárna liečba predávkovania spočíva v zabránení absorpcie glimepiridu vyvolaním vracania a následne podaním vody alebo nápoja s obsahom aktívneho uhlia (adsorbent) a síranu sodného (laxatívum). Ak boli použité veľké množstvá, je potrebný výplach žalúdka a následné podanie aktívneho uhlia a síranu sodného. V prípade ťažkého predávkovania treba pacienta hospitalizovať na jednotke intenzívnej starostlivosti. Ak je to potrebné, má sa začať čo najskôr s podávaním 50%-ného roztoku glukózy vo forme 50 ml bolusu intravenózneho injekcie a potom treba pokračovať infúziou 10%-ného roztoku za prísneho sledovania hladiny glukózy v krvi. Ďalšia liečba má byť symptomatická.

Pediatrická populácia

Obzvlášť pri liečbe hypoglykémie spôsobenej náhodným užitím glimepiridu dojčaťom alebo malým dieťaťom, musí byť dávka podanej glukózy starostlivo sledovaná, aby sa predišlo možnému riziku vzniku nebezpečnej hyperglykémie. Glukóza v krvi sa má starostlivo monitorovať.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky znižujúce hladinu glukózy, okrem inzulínov, deriváty sulfonylmočoviny., ATC kód: A10BB12

Glimepirid je perorálne aktívne antidiabetikum patriace do skupiny derivátov sulfonylmočoviny. Používa sa pri liečbe diabetes mellitus nezávislého od inzulínu.

Mechanizmus účinku

Glimepirid účinkuje v prevažnej miere stimuláciou uvoľňovania inzulínu z beta-buniek pankreasu.

Tak ako v prípade iných derivátov sulfonylmočoviny, aj u glimepiridu je tento účinok založený na zvýšenej odpovedi pankreatických beta-buniek na fyziologický glukózový podnet. Okrem toho sa zdá, že glimepirid má výrazné extrapancreatické účinky, ktoré boli popísané aj u iných derivátov sulfonylmočoviny.

Uvoľňovanie inzulínu

Deriváty sulfonylmočoviny regulujú sekréciu inzulínu uzavretím ATP-senzitívneho draslíkového kanála v membráne beta-buniek. Uzavretím draslíkového kanála sa indukuje depolarizácia beta-bunky, čo vedie k otvoreniu vápnikových kanálov a ku zvýšenému vtoku vápnika do bunky.

Výsledkom toho je, že inzulín sa uvoľní prostredníctvom exocytózy.

Glimepirid sa s vysokou disociačnou rýchlosťou viaže na proteín v membráne beta-buniek. Ten je spojený s ATP-senzitívnym draslíkovým kanálom, ide však o iný proteín ako ten, na ktorý sa viažu bežné deriváty sulfonylmočoviny.

Extrapancreatická aktivita

Medzi extrapancreatické účinky patrí napríklad zvýšenie citlivosti periférnych tkanív na inzulín a zníženie vychytávania inzulínu pečňou.

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 rýchlosť určujúcim krokom pri konverzii glukózy. Glimepirid veľmi rýchlo zvyšuje počet aktívnych transportných molekúl pre glukózu, ktoré sa nachádzajú v plazmatickej membráne svalových a tukových buniek, čo následne vedie k stimulácii vychytávania glukózy.

Glimepirid zvyšuje aktivitu glykozylofosfatidylinozitol-spezifickej fosfolipázy C, čo môže súvisieť s lipogenezou a glykogenézou indukovanou v izolovaných tukových a svalových bunkách.

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

Všeobecné informácie

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

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

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

Kombinovaná terapia s metformínom

Výsledky jednej štúdie ukázali, že u pacientov, ktorých stav nebol dostatočne kompenzovaný maximálnymi dávkami metformínu, je možné dosiahnuť zlepšenú metabolickú kontrolu kombinovanou terapiou s glimepiridom než v porovnaní s metformínom samotným.

Kombinovaná terapia s inzulínom

Údaje o kombinovanej terapii s inzulínom sú obmedzené.

U pacientov, ktorých stav nie je primerane kompenzovaný maximálnymi dávkami glimepiridu, je možné zahájiť sprievodnú inzulínovú terapiu. V dvoch štúdiách sa dosiahlo súbežnou liečbou glimepiridom a inzulínom to isté zlepšenie metabolickej kompenzácie ako samotným inzulínom. Pri kombinovanej terapii však postačovala nižšia priemerná dávka inzulínu.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Do aktívneho kontrolovaného klinického skúšania (denné dávky glimepiridu až do 8 mg alebo denné dávky metformínu až do 2 000 mg) počas 24 týždňov bolo zaradených 285 detí (vo veku 8 - 17 rokov) s diabetom 2. typu.

U oboch, glimepiridu aj metformínu sa preukázal signifikantný pokles HbA_{1c} oproti východiskovým hodnotám [glimepirid -0,95 (se 0,41); metformín -1,39 (se 0,40)]. Glimepirid však, na rozdiel od metformínu, nespĺnil kritériá non-inferiority pokiaľ ide o priemer zmeny HbA_{1c} z východiskovej hodnoty. Rozdiel medzi oboma liečbami bol 0,44 % v prospech metformínu. Horná hranica (1,05) 95 % intervalu spoľahlivosti pre rozdiel nebola nižšia ako 0,3 % z rozsahu hodnôt non-inferiority.

Počas liečby glimepiridom sa u detí nepozorovali žiadne nové skutočnosti týkajúce sa bezpečnosti v porovnaní s dospelými pacientmi s diabetom mellitom 2. typu. U pediatrických pacientov nie sú dostupné žiadne dlhodobé údaje o bezpečnosti a účinnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Biologická dostupnosť glimepiridu po perorálnom podaní je úplná. Príjem potravy nemá podstatný vplyv na absorpciu, iba sa mierne zníži rýchlosť absorpcie. Maximálne sérové koncentrácie (C_{max}) sa dosiahnu približne 2,5 hodiny po perorálnom podaní (priemerne 0,3 µg/ml pri opakovanom podávaní dávky 4 mg denne) a medzi dávkou a C_{max} , ako aj medzi dávkou a AUC (plochou pod krivkou závislosti čas/koncentrácia) je lineárny vzťah.

Distribúcia

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

U zvierat glimepirid prechádza do mlieka. Glimepirid prechádza cez placentu. Prechod hemato-encefalickou bariérou je nízky.

Biotransformácia a eliminácia

Stredný dominantný sérový polčas, ktorý je dôležitý pre sérové koncentrácie pri opakovanom podávaní dávky, je asi 5 až 8 hodín. Po vysokých dávkach sa zaznamenali o niečo dlhšie polčasy.

Po podaní jednorazovej dávky rádioaktívne značeného glimepiridu sa 58 % izotopom značenej látky našlo v moči a 35 % v stolici. Nezmenená látka sa v moči nezistila. V moči aj stolici sa zistili dva metabolity: hydroxyderivát a karboxyderivát, s najväčšou pravdepodobnosťou ako výsledok pečenevého metabolizmu (hlavným enzýmom je CYP2C9).

Po perorálnom podaní glimepiridu boli terminálne polčasy týchto metabolitov 3 až 6 hodín pre hydroxyderivát a 5 až 6 hodín pre karboxyderivát.

Porovnanie podania jednorazovej dávky a opakovaného podávania dennej dávky neodhalilo žiadne významné rozdiely vo farmakokinetike a intraindividuálna variabilita bola veľmi nízka. Nezistila sa žiadna kumulácia glimepiridu.

Osobitné skupiny pacientov

Farmakokinetika bola podobná u mužov aj u žien, ako aj u mladých a starších pacientov (nad 65 rokov). Pacienti s nízkym klírensom kreatinínu mali sklon k zvýšenému klírensu glimepiridu a zníženým priemerným sérovým koncentráciám. To je pravdepodobne spôsobené rýchlejšim vylučovaním glimepiridu z dôvodu slabšej väzby na proteíny. Renálna eliminácia oboch metabolitov bola u týchto pacientov zhoršená. Celkovo je možné konštatovať, že u pacientov s poruchou renálnej funkcie neexistuje žiadne ďalšie riziko kumulácie glimepiridu.

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

Pediatrická populácia

V štúdií po jedle, zameranej na farmakokinetiku, bezpečnosť a znášanlivosť jednorazovej dávky 1 mg glimepiridu u 30 pediatrických pacientov (4 deti vo veku 10 – 12 rokov a 26 detí vo veku 12 – 17 rokov) s diabetom 2. typu sa pozorovalo, že priemerné hodnoty $AUC_{(0-koniec)}$, C_{max} a $t_{1/2}$ sú podobné tým, ktoré sa predtým pozorovali u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky glimepiridu, ktoré sa zistili v predklinických štúdiách, boli výsledkom podávania oveľa vyšších dávok, ako boli maximálne dávky u ľudí v klinických štúdiách, čo naznačuje ich malú výpovednú hodnotu pre klinické použitie, alebo boli spôsobené farmakodynamickým účinkom liečiva (hypoglykémiou). Tieto pozorovania sú založené na obvyklých štúdiách farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity. V štúdiách reprodukčnej toxicity (ktoré zahŕňali embryotoxicitu, teratogenitu a vývinovú toxicitu) sa zistilo, že pozorované nežiaduce udalosti boli považované za sekundárne hypoglykemickým účinkom vyvolaným látkou u samíc a ich mláďat .

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Glimepirid Sandoz 2 mg:
laktóza, monohydrát
karboxymetyľškrob A, sodná soľ
povidón K30
žltý oxid železitý (E 172)
indigokarmín (E 132)
celulóza, mikrokryštalická
stearát horečnatý

Glimepirid Sandoz 3 mg:
laktóza, monohydrát

karboxymetylškrob A, sodná soľ
povidón K30
žltý oxid železitý (E 172)
celulóza, mikrokryštalická
stearát horečnatý

Glimepirid Sandoz 4 mg:
laktóza, monohdrát
karboxymetylškrob A, sodná soľ
povidón K30
indigokarmín (E 132)
celulóza, mikrokryštalická
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Blistre:
2 roky

Fľaše:
2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety sú balené v PVC/PE/PVDC//Al blistroch alebo v PP fľaši s LDPE alebo MDPE uzáverom a vložené do papierovej škatuľky alebo sú balené v PP fľaši s LDPE alebo MDPE uzáverom.

Veľkosti balenia:

Blistre: 7, 14, 15, 20 (len 2 a 4 mg tablety), 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 120, 100 x 1 tableta
Fľaša: 100, 250 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Glimepirid Sandoz 2 mg: 18/0263/05-S

Glimepirid Sandoz 3 mg: 18/0264/05-S

Glimepirid Sandoz 4 mg: 18/0265/05-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. august 2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. február 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2022