

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Oltar 4 mg tablety

Oltar 6 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Oltar 4 mg tablety:

Jedna tableta obsahuje 4 mg glimepiridu.

Oltar 6 mg tablety:

Jedna tableta obsahuje 6 mg glimepiridu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Oltar 4 mg tablety obsahuje 199,34 mg monohydrátu laktózy v jedné tabletě.

Oltar 6 mg tablety obsahuje 299,00 mg monohydrátu laktózy v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Oltar 4 mg tablety:

Žluté nepotahované tablety podlouhlého tvaru se zkosenými hranami (10,7 x 5,5 mm) a s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletů lze rozdělit na stejné dávky.

Oltar 6 mg tablety:

Žluté nepotahované tablety podlouhlého tvaru se zkosenými hranami (12,5 x 6,5 mm) a s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletů lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Oltar je indikován k léčbě diabetes mellitus 2. typu, když dieta, fyzická aktivita a redukce tělesné hmotnosti nejsou dostačující.

Oltar je indikován k léčbě dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Základem úspěšné léčby diabetu je dobrá strava a pravidelná fyzická aktivita i rutinní kontrola krve a moči. Perorální antidiabetika nebo inzulín nemohou kompenzovat dietní prohřešky pacienta.

Dávkování se řídí výsledky vyšetření obsahu cukru v krvi a moči.

Počáteční dávka je 1 mg glimepiridu denně. Pokud je tato dávka dostačující, může být použita k udržovací léčbě.

Pro různá dávkovací schémata jsou k dispozici příslušné síly přípravku.

Pokud kontrola glykemie není uspokojivá, dávkování by mělo být zvýšeno, a to postupně v intervalech 1–2 týdnů na 2 mg, 3 mg nebo 4 mg glimepiridu denně.

Dávkováním přesahujícím 4 mg glimepiridu denně se dosahuje lepšího výsledku jen zřídka.

Maximální denní doporučená dávka je 6 mg glimepiridu.

U pacientů, u kterých není dosaženo dostačující kontroly glykemie maximální denní dávkou metforminu, může být zahájena současná léčba glimepiridem. Při zachované dávce metforminu se začne podávat nízká dávka glimepiridu, kterou lze postupně zvyšovat podle požadovaného stupně metabolické kontroly až do maximální denní dávky. Kombinovaná léčba má být zahajována pod pečlivým dohledem lékaře.

U pacientů, u kterých ani při maximální denní dávce glimepiridu není dosaženo dostačující kontroly glykemie, se může zahájit současně léčba inzulinem. Při zachované dávce glimepiridu se začne podávat nízká dávka inzulínu, která se postupně zvyšuje v závislosti na požadované úrovni metabolické kontroly. Kombinovaná léčba má být zahajována pod pečlivým lékařským dohledem.

Obvykle je dostačující podat glimepirid v jedné denní dávce. Doporučuje se užívat tuto dávku krátce před nebo během snídane nebo, u pacientů, kteří nesnídají, krátce před nebo během prvního hlavního jídla.

Pokud pacient dávku zapomene užít, nesmí tuto chybu napravovat zvýšením další dávky.

Pokud se u pacienta vyskytne hypoglykemická reakce již u dávky 1 mg glimepiridu denně, znamená to, že pacient může glykemii kontrolovat pouze dietou.

Vzhledem k tomu, že zlepšení kompenzace diabetu je spojeno se zvýšením citlivosti na inzulin, může se velikost potřebné dávky glimepiridu během léčby snižovat. Aby se předešlo hypoglykemii, musí být včas uvaženo snížení dávky glimepiridu nebo jeho vysazení. Potřebu změny dávkování glimepiridu může vyvolat také změna tělesné hmotnosti pacienta, životního stylu nebo jiných faktorů, které zvyšují nebezpečí hypoglykemie nebo hyperglykemie.

Převedení z jiných perorálních antidiabetik na glimepirid

Obecně lze pacienta převést z jiných perorálních antidiabetik na glimepirid. Při převádění na glimepirid je třeba brát v úvahu sílu a biologický poločas předchozí medikace. V některých případech, zvláště u antidiabetik s dlouhým biologickým poločasem (např. chlorpropamid), je vhodné přerušit léčbu na několik dní, aby se nebezpečí hypoglykemie kvůli aditivnímu působení snížilo na minimum. Doporučená počáteční dávka glimepiridu je 1 mg denně.

Podle reakce pacienta může být dávka glimepiridu postupně zvyšována, tak jak bylo popsáno dříve.

Převedení pacienta z inzulínu na glimepirid

Ve výjimečných případech, kdy jsou pacienti s diabetem mellitem 2. typu léčeni inzulinem, může být indikováno převedení pacienta na glimepirid.

Převedení na glimepirid má být provedeno pod pečlivým dohledem lékaře.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater

Viz bod 4.3.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Oltar u dětí mladších 8 let věku nebyla dosud stanovena. Pro děti ve věku 8-17 let jsou k dispozici jen omezené údaje o užívání glimepiridu v monoterapii (viz body 5.1 a 5.2).

Dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti u pediatrické populace jsou nedostatečné, a proto se použití nedoporučuje.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se polykají celé a zapíjejí se tekutinou.

4.3 Kontraindikace

Oltar je kontraindikován u pacientů s následujícími stavy:

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na jiné deriváty sulfonfylmočoviny nebo sulfonamidy,
- inzulin dependentní diabetes mellitus,
- diabetické kóma,
- ketoacidóza,
- závažné poruchy funkce ledvin nebo jater. U pacientů se závažnými poruchami funkce ledvin nebo jater je nutné převedení na inzulin.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Oltar musí být užíván krátce před jídlem nebo během jídla.

Pokud je jídlo přijímáno nepravidelně nebo zcela vynecháváno, léčba glimepiridem může způsobit hypoglykémii. Možné příznaky hypoglykemie zahrnují: bolest hlavy, vlčí hlad, nauzeu, zvracení, únavu, ospalost, poruchy spánku, neklid, agresivitu, poruchy koncentrace, bdělosti a reakční doby, depresi, zmatenost, poruchy řeči a zraku, afázii, třes, parézu, smyslové poruchy, závratě, bezmocnost, ztrátu sebekontroly, delirium, cerebrální křeče, ospalost a ztrátu vědomí až kóma, mělké dýchání a bradykardii.

Navíc mohou být přítomny známky adrenergní kontraregulace jako pocení, vlhká kůže, úzkost, tachykardie, hypertenze, palpitace, angina pectoris a srdeční arytmie.

Klinický obraz těžké hypoglykemie se může podobat cévní mozkové příhodě.

Příznaky mohou být téměř vždy rychle kontrolovány okamžitým příjmem sacharidů (cukru). Umělá sladidla nejsou účinná.

Jak je známo u ostatních derivátů sulfonfylmočoviny, přes počáteční úspěšné protiopatření se hypoglykemie může opakovat.

Závažná hypoglykemie nebo dlouhotrvající hypoglykemie, dočasně léčená obvyklým množstvím cukru, vyžadují okamžitou lékařskou pomoc a někdy hospitalizaci.

Mezi faktory přispívající k výskytu hypoglykemie patří:

- neochota či (častěji u starších pacientů) neschopnost spolupracovat
- podvýživa, nepravidelný příjem potravy či vynechávání jídel nebo hladovění
- nerovnováha mezi fyzickým výdejem a příjmem sacharidů
- změna stravy
- konzumace alkoholu, zvláště v kombinaci s vynecháváním jídel
- porucha renálních funkcí
- závažná porucha jaterních funkcí
- předávkování glimepiridem

- některá nekompenzovaná onemocnění endokrinního systému ovlivňující metabolismus sacharidů nebo kontraregulační mechanismy hypoglykemie (např. některé poruchy funkce štítné žlázy, adenohypofýzy nebo nedostatečnost kůry nadledvin)
- současné podávání některých jiných léčivých přípravků (viz bod 4.5).

Léčba glimepiridem vyžaduje pravidelné kontroly hladiny glukózy v krvi a moči. Navíc se doporučuje sledovat i podíl glykovaného hemoglobinu.

Při léčbě glimepiridem se doporučuje pravidelně kontrolovat játra a krev (zvláště leukocyty a trombocyty).

Ve stresových situacích (např. úraz, akutní operace, infekce spojená s horečkou, atd.) může být indikováno přechodné převedení na inzulín.

S podáváním glimepiridu pacientům se závažnou poruchou funkce jater nebo dialyzovaným pacientům nejsou zkušenosti. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo jater je indikováno převedení na inzulín.

Léčba pacientů s deficitem G6PD pomocí derivátů sulfonfylmočoviny může vést k hemolytické anémii. Jelikož glimepirid patří do skupiny derivátů sulfonfylmočoviny, léčba pacientů s deficitem G6PD by měla být prováděna s opatrností a měla by být zvážena alternativní léčba bez použití derivátů sulfonfylmočoviny.

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy.

Pacienti s vzácnou hereditární intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nesmí tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pokud je glimepirid užíván současně s některými dalšími léčivými přípravky, může se objevit jak nežádoucí zvýšení, tak snížení hypoglykemického účinku. Z toho důvodu mohou být jiné léčivé přípravky užívány jen s vědomím lékaře (nebo po předepsání lékařem).

Glimepirid je metabolizován prostřednictvím cytochromu P450 2C9 (CYP2C9). Je známo, že souběžné podávání induktorů (např. rifampicin) nebo inhibitorů CYP2C9 (např. flukonazol) ovlivňuje jeho metabolismus.

Výsledky studií interakcí in-vivo uváděné v literatuře prokazují, že AUC glimepiridu se v přítomnosti flukonazolu, jednoho z nejsilnějších inhibitorů CYP2C9, zvyšuje přibližně dvakrát.

Ze zkušeností s podáváním glimepiridu i jiných derivátů sulfonfylmočoviny vyplývají následující interakce.

Zesílení hypoglykemického účinku, v některých případech pak hypoglykemie, se může vyskytnout při podávání některého z následujících léčivých přípravků, např.:

- fenylobutazon, azapropazon a oxyfenbutazon
- inzulín a perorální antidiabetika, např. metformin
- salicyláty a p-aminosalicylová kyselina
- anabolické steroidy a mužské pohlavní hormony

- chloramfenikol, některé dlouhodobě působící sulfonamidy, tetracykliny, chinolonová chemoterapeutika a klarithromycin
- kumarinová antikoagulancia
- fenfluramin
- disopyramid
- fibráty
- ACE inhibitory
- fluoxetin, inhibitory MAO
- alopurinol, probenecid, sulfinpyrazon
- sympatolytika
- cyklofosfamid, trofosfamid a ifosfamid
- mikonazol, flukonazol
- pentoxifylin (vysoké dávky podávané parenterálně)
- tritochalin

Oslabení hypoglykemického účinku, a tedy zvýšení hladiny glukózy v krvi, se může objevit při podávání některého z následujících léčivých přípravků, např.:

- estrogeny a gestageny
- saluretika, thiazidová diuretika
- látky stimulující činnost štítné žlázy, glukokortikoidy
- fenothiazinové deriváty, chlorpromazin
- adrenalin a sympatomimetika
- kyselina nikotinová (vysoké dávky) a její deriváty
- laxativa (dlouhodobé užívání)
- fenytoin, diazoxid
- glukagon, barbituráty a rifampicin
- acetazolamid

Antagonisté H_2 receptorů, beta-blokátory, klonidin a reserpin mohou způsobit buď zesílení, nebo oslabení hypoglykemického účinku.

Vlivem sympatolytik, jako jsou např. beta-blokátory, klonidin, guanethidin a reserpin, mohou být známky adrenergických kontraregulačních mechanismů hypoglykemie sníženy či mohou chybět.

Příjem alkoholu může zesilovat nebo oslabovat hypoglykemický účinek glimepiridu nepředvídatelným způsobem.

Glimepirid může buď zesílit, nebo oslabit účinek kumarinových derivátů.

Kolesevelam se váže na glimepirid a snižuje absorpci glimepiridu z gastrointestinálního traktu. Pokud byl podán glimepirid nejméně 4 hodiny před kolesevelamem, nebyla pozorována žádná interakce. Z tohoto důvodu by měl být glimepirid podáván nejméně 4 hodiny před kolesevelamem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Riziko spojené s diabetem

Neobvykle vysoká hladina glukózy v krvi během těhotenství je spojena s vyšší incidencí vrozených vad a perinatální mortality. Proto je třeba během těhotenství pečlivě sledovat hladinu glukózy v krvi, aby se zabránilo nebezpečí teratogeneze. V těhotenství se k léčbě používá inzulin. Pacientky, které uvažují o otěhotnění, by měly informovat svého lékaře.

Riziko spojené s glimepiridem

O užívání glimepiridu v těhotenství nejsou žádné nebo jen omezené údaje. Ve studiích na zvířatech byla prokázána reprodukční toxicita, která byla pravděpodobně spojena s farmakologickým působením (hypoglykemií) glimepiridu (viz bod 5.3).

Z výše uvedených důvodů nesmí být glimepirid užíván po celou dobu trvání těhotenství.

Pokud je pacientka léčena glimepiridem, a pokud plánuje těhotenství nebo je u pacientky těhotenství zjištěno, je třeba ji co nejdříve převést na léčbu inzulinem.

Kojení

Není známo, zda se glimepirid/metabolity vylučuje do lidského mateřského mléka. Glimepirid se vylučuje do mateřského mléka potkaních samic. Protože jiné deriváty sulfonamidy se do mateřského mléka u lidí vylučují a protože u kojenců existuje riziko hypoglykemie, kojení se v průběhu léčby glimepiridem nedoporučuje.

Fertilita

Údaje o vlivu glimepiridu na fertilitu lidí nejsou dostatečné.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie zkoumající vliv na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

Schopnost pacientů koncentrovat se a správně reagovat může být narušena hypoglykemií nebo hyperglykemií nebo např. poruchou zraku. To může představovat riziko v situacích, při kterých jsou tyto schopnosti obzvláště důležité (např. řízení auta nebo obsluha strojů).

Pacienti musí být informováni o opatřeních k zabránění hypoglykemie během řízení. Je to důležité zejména u pacientů se sníženou mírou nebo chybějícími varovnými příznaky hypoglykemie nebo u pacientů s častými epizodami hypoglykemie. Je nutné zvážit, zda je za těchto okolností vhodné řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky zaznamenané u glimepiridu a jiných derivátů sulfonamidy byly seřazeny podle tříd orgánových systémů a klesající incidence (velmi časté: $\geq 1/10$, časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté: $\geq 1/1000$ až $< 1/100$, vzácné: $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$, velmi vzácné: $< 1/10000$, není známo: z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: trombocytopenie, leukopenie, granulocytopenie, agranulocytóza, erytopenie, hemolytická anémie a pancytopenie, které jsou obvykle po přerušení léčby reverzibilní.

Není známo: závažná trombocytopenie s krevním obrazem krevních destiček pod 10000/ μ l a trombocytopenickou purpurou.

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: leukocytoklastická vaskulitida, mírné hypersenzitivní reakce, které mohou přejít v závažné reakce s dušností, poklesem krevního tlaku a někdy šokem.

Není známo: je možná zkřížená alergie na deriváty sulfonamidy, sulfonamidy nebo příbuzné látky.

Poruchy metabolismu a výživy

Vzácné: hypoglykemie.

Tyto hypoglykemické reakce se většinou vyskytují okamžitě a mohou být závažné a není vždy lehké je zvládnout. Výskyt takových reakcí závisí stejně jako při jiné léčbě hypoglykemie na individuálních faktorech jako dietní návyky a dávkování (viz dále bod 4.4).

Poruchy oka

Není známo: přechodné poruchy zraku se mohou vyskytnout zejména na počátku léčby v důsledku změn hladiny glukózy v krvi.

Gastrointestinální poruchy

Velmi vzácné: nauzea, zvracení, průjem, břišní distenze, břišní diskomfort a bolest břicha, které zřídka vedou k přerušení léčby.

Vzácné: dysgeuzie.

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné: poruchy jaterních funkcí (např. cholestáza a žloutenka), hepatitida a selhání jater.

Není známo: zvýšení jaterních enzymů.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Není známo: reakce přecitlivělosti na kůži se mohou projevit jako svědění, vyrážka, kopřivka a fotosenzitivita.

Vzácné: alopecie.

Vyšetření

Velmi vzácné: snížení sodíku v krvi.

Vzácné: zvýšení hmotnosti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Symptomy

Po požití nadměrné dávky glimepiridu se může objevit hypoglykemie trvající od 12 do 72 hodin, která se může po počátečním zotavení vrátit. Symptomy nemusí být přítomné až do 24 hodin po požití. Doporučuje se sledování v nemocnici. Mohou se objevit nauzea, zvracení a bolest v epigastriu. Hypoglykemie může být doprovázena neurologickými příznaky jako neklid, třes, poruchy zraku, problémy s koordinací, ospalost, kóma a křeče. Akutní předávkování stejně jako dlouhodobá léčba příliš vysokou dávkou glimepiridu mohou vést k závažné život ohrožující hypoglykemii.

Léčba

Jakmile je zjištěno předávkování přípravkem Oltar, musí být neprodleně informován lékař. Než se léčby předávkování ujme lékař, musí pacient ihned užít cukr, pokud možno ve formě glukózy. Pacienta je nutné pečlivě sledovat, dokud si lékař není jistý, že je pacient mimo nebezpečí. Je třeba mít na paměti, že hypoglykemie se může po počátečním ústupu opakovat.

V případě mírné hypoglykemické epizody spočívá léčba primárně v perorálním podávání glukózy. Závažná hypoglykemická epizoda vyžaduje okamžitou léčbu.

Významná předávkování přípravkem Oltar a závažné reakce se známkami, jako jsou ztráta vědomí nebo jiné závažné neurologické poruchy, jsou urgentní stavy a vyžadují okamžité ošetření. Je indikována hospitalizace na jednotce intenzivní péče.

Pokud bylo požitó velké množství přípravku Oltar, je do jedné hodiny od požití indikován výplach žaludku, následovaný podáním aktivního uhlí, síranu sodného a oktreotidu.

Glukóza má být podána co nejdříve, pokud je to nutné intravenózní injekcí bolusu 50 ml 50% roztoku, následovanou infuzí 10% roztoku při současném přísném monitorování glykemie po dobu minimálně 24 hodin. Alternativně lze u dospělých zvážit podání glukagonu. Následovat má symptomatická léčba.

V závažných případech s vleklým průběhem může hypoglykemie nebo nebezpečí opětovného návratu hypoglykemie přetrvávat několik dní.

Pediatrická populace

Zejména při léčbě hypoglykemie u kojenců a malých dětí v důsledku náhodného požití přípravku Oltar musí být dávka glukózy pečlivě kontrolována, aby se předešlo případnému vyvolání nebezpečné hyperglykemie. Hladina glukózy v krvi musí být pečlivě sledována.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiabetika, kromě inzulínů: deriváty sulfonylmočoviny.

ATC kód: A10BB12

Glimepirid je perorální antidiabetikum ze skupiny derivátů sulfonylmočoviny. Může být užíván při diabetes mellitus nezávislém na inzulínu.

Mechanismus účinku

Glimepirid působí zejména prostřednictvím stimulace uvolňování inzulínu z beta-buněk pankreatu. Jako u jiných derivátů sulfonylmočoviny je účinek založen na zlepšení odpovědi beta-buněk pankreatu na fyziologickou stimulaci glukózou. Navíc glimepirid pravděpodobně vykazuje i extrapankreatické účinky tak, jak se předpokládá u jiných derivátů sulfonylmočoviny.

Uvolňování inzulínu

Deriváty sulfonylmočoviny regulují sekreci inzulínu uzavřením ATP-senzitivních kaliových kanálů v membráně beta-buněk. Uzavření kaliového kanálu indukuje depolarizaci beta-buněk a výsledkem – pomocí otevření kalciových kanálů – je zvýšený přítok kalcia do buněk.

To vede k uvolňování inzulínu exocytózou.

Glimepirid se váže ve velké míře na protein na membráně beta-buněk, který je spojen s ATP-senzitivním kaliovým kanálem, ale vazebné místo je jiné než obvyklé vazebné místo sulfonylmočoviny.

Extrapankreatická aktivita

Mezi extrapankreatické účinky glimepiridu patří například zlepšení citlivosti periferní tkáně na inzulín a snížení vychytávání inzulínu játry.

Vychytávání glukózy z krve do periferní svalové a tukové tkáně probíhá pomocí zvláštních transportních proteinů lokalizovaných v buněčné membráně. Transport glukózy v těchto tkáních je limitujícím krokem ve využití glukózy. Glimepirid zvyšuje velmi rychle počet molekul aktivně transportujících glukózu v plazmatických membránách svalových a tukových buněk, výsledkem je stimulace vychytávání glukózy.

Glimepirid zvyšuje aktivitu glykosylfosfatidylinositol specifické fosfolipázy C, což může být spojeno s indukcí lipogeneze a tvorby glykogenu vyvolaných léčivem v izolovaných tukových a svalových buňkách.

Glimepirid blokuje tvorbu glukózy v játrech zvýšením intracelulární koncentrace fruktóza-2,6-bisfosfátu, který ihned poté inhibuje glukoneogenezi.

Farmakodynamické účinky

U zdravých lidí je minimální účinná perorální dávka cca 0,6 mg glimepiridu. Jeho účinek je závislý na dávce a reprodukovatelný. Fyziologická odpověď na akutní fyzickou zátěž, tj. snížení sekrece inzulínu, je přítomna i při léčbě glimepiridem.

Není významný rozdíl v účinku léčivého přípravku podaného 30 minut před jídlem nebo bezprostředně před jídlem. U diabetiků se dosahuje dobré metabolické kontroly po dobu 24 hodin podáváním jediné denní dávky.

Ačkoli hydroxymetabolity glimepiridu vykazují malý, ale významný účinek na pokles glukózy v séru zdravých dobrovolníků, jedná se pouze o nepatrnou část celkového účinku léku.

Klinická účinnost a bezpečnost

Kombinovaná léčba s metforminem

V jedné studii bylo prokázáno zlepšení metabolické kontroly při současné léčbě glimepiridem ve srovnání s podáváním samotného metforminu pacientům nedostatečně kompenzovaným při maximální denní dávce metforminu.

Kombinovaná léčba s inzulínem

Údaje o kombinované terapii inzulínem a glimepiridem jsou omezené. U pacientů, u kterých ani při maximální dávce glimepiridu není dosaženo adekvátní kontroly, se může zahájit současně léčba inzulínem. Ve dvou studiích bylo kombinovanou terapií dosaženo stejného zlepšení metabolické kontroly jako při podávání samotného inzulínu. Při kombinované terapii však byly vyžadovány nižší průměrné dávky inzulínu.

Pediatrická populace

Aktivní kontrolovaná klinická studie (glimepirid až 8 mg denně nebo metformin až 2000 mg denně) trvající 24 týdnů byla provedena u 285 dětí (8-17 let) s diabetem mellitem 2. typu. Glimepirid i metformin vykazovaly významné snížení HbA_{1c} (glimepirid -0,95 (se 0,41), metformin -1,39 (se 0,40)). Avšak glimepirid nedosáhl kritérií pro non-inferioritu vzhledem k metforminu v průměrné změně HbA_{1c}. Rozdíl mezi léčbou byl 0,44 % ve prospěch metforminu. Horní limit (1,05) odchylky 95% intervalu spolehlivosti nebyl pod 0,3 % rozpětí non-inferiority. Po léčbě glimepiridem nebyla u dětí zaznamenána žádná nová bezpečnostní rizika ve srovnání s dospělými pacienty s diabetem mellitem 2. typu. U pediatrických pacientů nejsou k dispozici dlouhodobá data týkající se účinnosti a bezpečnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Biologická dostupnost glimepiridu po perorálním podání je úplná. Příjem potravy nemá na absorpci významný vliv, pouze rychlost absorpce je mírně nižší. Maximální koncentrace v séru (C_{max}) je dosaženo přibližně 2,5 hodiny po perorálním podání (průměrně 0,3 µg/ml při opakovaném podání 4 mg glimepiridu denně) a vztah mezi dávkou a C_{max} i AUC (plocha pod křivkou čas/koncentrace) je lineární.

Distribuce

Glimepirid má velmi malý distribuční objem (přibližně 8,8 litrů), který se zhruba rovná distribučnímu prostoru albuminu, vysokou vazbu na proteiny (> 99 %) a nízkou clearance (přibližně 48 ml/min). U zvířat je glimepirid vylučován do mléka. Glimepirid prochází placentou. Prostup hematoencefalickou bariérou je nízký.

Biotransformace

Průměrný dominantní biologický poločas, který se vztahuje ke koncentracím v séru při opakovaném podávání, je 5–8 hodin. Po podání vysokých dávek byl zjištěn mírně delší poločas.

Dva metabolity – nejspíše produkty metabolismu v játrech (hlavním enzymem je CYP2C9) – byly identifikovány v moči i stolici: hydroxyderiváty a karboxyderiváty. Po perorálním podání glimepiridu byl konečný biologický poločas těchto metabolitů 3-6 , resp. 5-6 hodin.

Eliminace

Po jednorázovém podání radioaktivně značeného glimepiridu bylo 58 % radioaktivity detekováno v moči a 35 % ve stolici. V moči nebyla detekována nezměněná látka.

Srovnání jednorázového a opakovaného podávání jednou denně neprokázalo signifikantní farmakokinetické rozdíly. Individuální variabilita byla velmi nízká a ke kumulaci nedocházelo.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s nízkou clearance kreatininu byla pozorována tendence ke zvýšení clearance glimepiridu a snížení průměrných koncentrací v séru, což je pravděpodobně vyvoláno rychlejší eliminací vzhledem k nižší vazbě na proteiny. Renální eliminace obou metabolitů byla snížena. Ani u těchto pacientů se nepředpokládá další riziko kumulace.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika u pěti nediabetických pacientů po operaci žlučových cest byla stejná jako u zdravých osob.

Starší pacienti

Farmakokinetika byla u mužů a u žen obdobná, stejně jako u pacientů mladých a starších (nad 65 let).

Pediatrická populace

Studie zkoumající farmakokinetiku, bezpečnost a snášenlivost jednorázové dávky 1 mg glimepiridu na 30 pediatrických pacientech (4 děti ve věku 10-12 let a 26 dětí ve věku 12-17 let) s diabetem mellitem 2. typu prokázala, že průměrná $AUC_{(0-last)}$, C_{max} a $t_{1/2}$ jsou podobné jako parametry pozorované u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v preklinických studiích byly pozorovány jen při užívání dávek dostatečně přesahujících maximální dávky pro člověka, což ukazuje na malý význam pro klinické použití, nebo byly způsobeny farmakodynamickým působením (hypoglykemií) látky. Tato zjištění vycházejí z konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, kancerogenity a reprodukční toxicity. Ve studiích reprodukční toxicity (zahrnujících embryotoxicitu, teratogenitu a vývojovou toxicitu) se nežádoucí účinky považovaly za sekundární vzhledem k projevům hypoglykemie vyvolané sloučeninou u samic matek a potomků.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy, kukuřičný škrob, sodná sůl karboxymethylškrobu (Typ A), povidon K30, polysorbát 80, mastek, magnesium-stearát, žlutý oxid železitý (E172).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu. Uchovávejte při teplotě do 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistr nebo HDPE lahvička s PP uzávěrem

Velikost balení:

Oltar 4 mg tablety

Blistr:

10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 a 120 tablet, 500 tablet (nemocniční balení)

HDPE lahvička

100 tablet

Oltar 6 mg tablety

Blistr:

10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 a 120 tablet, 500 tablet (nemocniční balení)

HDPE lahvička:

100 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Menarini International Operations Luxembourg S.A., Avenue de la Gare 1, 1611 Luxembourg, Lucembursko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Oltar 4 mg tablety: 18/258/06-C

Oltar 6 mg tablety: 18/259/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 7. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 10. 5. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 4. 2024