

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Glimepirid Mylan 2 mg tablety
Glimepirid Mylan 3 mg tablety
Glimepirid Mylan 4 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Glimepirid Mylan 2 mg
Jedna tableta obsahuje glimepiridum 2 mg.
Glimepirid Mylan 3 mg
Jedna tableta obsahuje glimepiridum 3 mg.
Glimepirid Mylan 4 mg
Jedna tableta obsahuje glimepiridum 4 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 2 mg tableta obsahuje 137,8 mg monohydrátu laktózy.
Jedna 3 mg tableta obsahuje 206,7 mg monohydrátu laktózy.
Jedna 4 mg tableta obsahuje 275,6 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Glimepirid Mylan 2 mg

Zelené, ploché, tablety ve tvaru tobolky s „GM“ nad a „2“ pod půlicí rýhou na jedné straně a „G“ nad a „G“ pod půlicí rýhou na druhé straně.

Glimepirid Mylan 3 mg

Žluté, ploché, tablety ve tvaru tobolky s „GM“ nad a „3“ pod půlicí rýhou na jedné straně a „G“ nad a „G“ pod půlicí rýhou na druhé straně.

Glimepirid Mylan 4 mg

Modré, ploché, tablety ve tvaru tobolky s „GM“ nad a „4“ pod půlicí rýhou na jedné straně a „G“ nad a „G“ pod půlicí rýhou na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Glimepirid je indikován k léčbě non-inzulín dependentního diabetu mellitu (DM II. typu), pokud samotná dieta, fyzická aktivita a redukce tělesné hmotnosti neposkytnou dostatečné snížení hladiny glykemie.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pro různé léčebné režimy jsou k dispozici vhodné síly přípravku. Registrace přípravku Glimepirid Mylan 1 mg není v současné době k dispozici, tato síla však může být k dispozici u jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

Základem úspěšné léčby diabetu je správná dieta, pravidelná fyzická aktivita a rovněž pravidelná vyšetření krve a moči. Negativní účinky vyvolané nedodržováním diety nemohou být kompenzovány perorální léčbou nebo podáváním inzulínu.

Dávkování vychází ze stanovení hladiny glykemie a glykosurie.

Úvodní dávka je 1 mg glimepiridu denně. Pokud je dosaženo dostačující kontroly, má být tato dávka použita pro udržovací terapii.

Pokud není kontrola glykemie dostačující, dávka má být zvyšována na základě glykemické kontroly postupně v intervalech 1–2 týdny na 2, 3 nebo 4 mg glimepiridu denně.

Denní dávka přesahující 4 mg glimepiridu poskytuje lepší výsledek pouze ve výjimečných případech. Doporučená maximální denní dávka je 6 mg glimepiridu.

Pokud u pacienta není dosaženo odpovídající kontroly glykemie při maximální denní dávce metforminu, může být zahájena souběžná léčba glimepiridem.

Léčba glimepiridem se zahajuje nízkou dávkou, zatímco dávka metforminu zůstává nezměněna. Podle požadovaného stupně metabolické kontroly se dávka glimepiridu zvyšuje až na maximální denní dávku.

Kombinovaná léčba má být zahájena pod pečlivým lékařským dohledem.

Pokud u pacienta není dosaženo odpovídající kontroly glykemie při maximální denní dávce glimepiridu v monoterapii, může být, pokud je to nutné, zahájeno souběžné podávání inzulínu. Léčba inzulínem se zahajuje nízkými úvodními dávkami. Dávka inzulínu se zvyšuje podle potřeby s cílem dosáhnout požadované metabolické kontroly, zatímco dávka glimepiridu se nemění. Kombinovaná léčba má být zahájena pod pečlivým lékařským dohledem.

Jedna denní dávka glimepiridu je obvykle dostačující. Tablety mají být užívány těsně před nebo během vydatné snídaně. U pacientů, kteří nesnídají, se tablety užívají těsně před nebo v průběhu prvního denního jídla.

Pokud dojde k vynechání dávky, nesmí se nahrazovat tím, že se zvýší následující dávka.

Pokud u pacienta užívajícího 1 mg glimepiridu denně dojde k hypoglykémii, znamená to, že u tohoto pacienta lze docílit požadované kontroly glykemie pouze pomocí diety. Zlepšení glykemické kontroly během léčby je spojeno se zvýšením citlivosti k inzulínu, tudíž může dojít ke snížené potřebě terapie glimepiridem. Aby nedošlo k hypoglykémii, je nutno závčas zvážit snížení dávky nebo ukončení léčby. Taktéž může být nutné dávkování upravit při změně tělesné hmotnosti nebo způsobu života pacienta, nebo pokud jiné faktory zvýší riziko hypoglykemie nebo hyperglykemie.

Náhrada jiného perorálního antidiabetika glimepiridem

Obecně je možné přejít z užívání jiného perorálního antidiabetika na glimepirid. Při přechodu na glimepirid mají být zváženy síla a biologický poločas původního antidiabetika. V některých případech, zvláště pokud bylo původně podáváno antidiabetikum s delším poločasem (např. chlorpropamid), se doporučuje několik dní nepodávat žádný přípravek, aby se riziko sumace účinků a tím hypoglykemie minimalizovalo.

Doporučená úvodní dávka je 1 mg glimepiridu denně.
Dávka glimepiridu může být podle odpovědi postupně zvyšována způsobem popsaným výše.

Převedení z inzulínu na glimepirid

Ve výjimečných případech, kdy jsou pacienti s diabetem mellitem typu 2 léčeni inzulínem, může být převedení na léčbu glimepiridem oprávněné. Změna farmakoterapie má být provedena pod přísným lékařským dohledem.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater:

Viz bod 4.3.

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití u pacientů ve věku do 8 let. U dětí ve věku 8 až 17 let jsou k dispozici omezené údaje při užití v monoterapii (viz bod 5.1 a 5.2).

Dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti u pediatrické populace jsou nedostatečné, a proto není užití doporučeno.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se polykají celé bez kousání a zapíjejí se tekutinou.

4.3. Kontraindikace

Glimepirid je kontraindikován u pacientů v následujících případech:

- hypersenzitivita na léčivou látku, další deriváty sulfonylurey nebo sulfonamidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- inzulín dependentní diabetes mellitus,
- diabetické kóma,
- ketoacidóza,
- závažná porucha funkce ledvin nebo jater.

U pacientů se závažnými poruchami funkce jater a ledvin musí být glimepirid nahrazen inzulínem.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tablety se musí užívat těsně před nebo v průběhu jídla.

Při nepravidelném příjmu potravy nebo při vynechání jídla může vést léčba glimepiridem k hypoglykémii. Možné příznaky hypoglykemie jsou bolest hlavy, vlčí hlad, nauzea, zvracení, únava, ospalost, poruchy spánku, neklid, agresivita, porucha koncentrace, porucha ostražitosti a reaktivity, deprese, zmatenost, poruchy řeči a zraku, afázie, třes, parézy, poruchy čítí, závrať, bezmocnost, ztráta sebekontroly, delirium, křeče, somnolence a ztráta vědomí až kóma, mělké dýchání, bradykardie.

Dále mohou být přítomny projevy adrenergických kontraregulačních mechanismů jako je pocení, studená a vlhká kůže, úzkost, tachykardie, hypertenze, palpitace, angina pectoris a srdeční arytmie.

Klinický obraz těžké hypoglykemie může připomínat cévní mozkovou příhodu. Příznaky hypoglykemie téměř vždy okamžitě ustoupí po podání sacharidů (cukr). Umělá sladidla nemají žádný účinek.

Zkušenosti s jinými deriváty sulfonylurey ukázaly, že hypoglykemie se může znovu objevit i přes úvodní úspěšnou léčbu.

Těžká nebo prolongovaná hypoglykemie, která je pouze dočasně kontrolována obvyklým množstvím cukru, vyžaduje okamžitou léčbu a někdy hospitalizaci.

Hypoglykemií mohou vyvolat tyto faktory:

- neochota či (zejména u starších pacientů) neschopnost pacientů spolupracovat
- podvýživa, nepravidelný příjem potravy či vynechání jídel či hladovění
- změny v dietě
- nerovnováha mezi fyzickou námahou a příjmem sacharidů
- konzumace alkoholu, zvláště v kombinaci s vynecháním jídel
- porucha renální funkce
- těžká porucha funkce jater
- předávkování glimepiridem
- některá nekompenzovaná onemocnění endokrinního systému ovlivňující metabolismus sacharidů nebo kontraregulační mechanismy hypoglykemie (např. některé poruchy funkce štítné žlázy, adenohipofýzy nebo nedostatečnost kůry nadledvin)
- současné podávání některých jiných léčivých přípravků (viz bod 4.5).

Léčba glimepiridem vyžaduje pravidelné monitorování glykemie a glykosurie. Dále se doporučuje pravidelné stanovování relativní koncentrace glykosylovaného hemoglobinu.

Pravidelné vyšetření krve (zvláště stanovení počtu leukocytů a trombocytů) a vyšetření funkce jater je v průběhu léčby glimepiridem nezbytné.

Ve stresových situacích (např. úrazy, akutní operace, infekce s horečkou, atd.) může být nutné nahradit dočasně léčbu glimepiridem inzulinem.

Porucha funkce jater a/nebo ledvin

Nejsou k dispozici žádné zkušenosti s podáváním glimepiridu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebo u dialyzovaných pacientů. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo jater je doporučeno přejít na podávání inzulinu.

Nedostatek G6PD

Terapie pacientů s deficitem G6PD deriváty sulfonylmočoviny může vést k hemolytické anemii. Protože glimepirid patří do skupiny derivátů sulfonylmočoviny, je třeba zvláštní opatrnost při jejich podávání u pacientů s deficitem G6PD a je nutné uvážit jinou alternativní léčbu přípravkem z jiné skupiny léčiv.

Tento přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při podávání glimepiridu v kombinaci s některými dalšími léčivými přípravky může dojít k nežádoucímu zvýšení nebo naopak snížení hypoglykemického účinku glimepiridu. Proto mají být další léčivé přípravky užívány pouze s vědomím (nebo na předpis) lékaře.

Glimepirid je metabolizován pomocí cytochromu P450 2C9 (CYP2C9). Je známo, že jeho metabolismus je ovlivněn současným podáváním induktorů CYP2C9 (např. rifampicin) nebo inhibitorů CYP2C9 (např. flukonazol).

Výsledky studie interakcí *in vivo* publikované v literatuře ukazují, že AUC glimepiridu je přibližně dvakrát zvýšená účinkem flukonazolu, což je jeden z nejsilnějších inhibitorů CYP2C9.

Na základě zkušeností s použitím glimepiridu a dalších derivátů sulfonylurey je nutno zmínit následující interakce.

Potenciace hypoglykemického účinku, a tedy v některých případech výskyt hypoglykemie se může objevit při podávání některého z následujících přípravků:

- fenylobutazon, azapropazon a oxyfenbutazon,
- inzulin a perorální antidiabetika jako je metformin,
- salicyláty a kyselina p-aminosalicylová,
- anabolické steroidy a mužské pohlavní hormony,
- chloramfenikol
- některé dlouhodobě působící sulfonamidy
- tetracykliny
- chinolinová antibiotika,
- klarithromycin,
- kumarinová antikoagulancia,
- fenfluramin,
- disopyramid,
- fibráty,
- inhibitory ACE,
- fluoxetin,
- inhibitory MAO
- alopurinol,
- probenecid
- sulfinpyrazon
- sympatolytika,
- cyklofosfamid, trifosfamid a ifosfamid,
- mikonazol
- flukonazol
- pentoxifylin (vysoké parenterální dávky)
- tritochalin.

Oslabení hypoglykemického účinku, a tedy hyperglykemie se může objevit při podávání některého z následujících přípravků:

- estrogeny a progestogeny
- saluretika, thiazidová diuretika
- látky stimulující štítnou žlázu, glukokortikoidy
- fenothiazinové deriváty, chlorpromazin
- adrenalin a sympatomimetika
- kyselina nikotinová (vysoké dávky) a její deriváty
- laxativa (dlouhodobé použití)
- fenytoin, diazoxid
- glukagon, barbituráty a rifampicin
- acetazolamid

Antagonisté H₂, betablokátory, klonidin a reserpin mohou vést buď k potenciaci nebo naopak zeslabení hypoglykemického účinku.

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

Alkohol může potencovat nebo oslabovat hypoglykemický účinek glimepiridu nepředvídatelným způsobem.

Účinek kumarinových derivátů může být při léčbě glimepiridem oslaben nebo zesílen.

Kolesevelam se váže na glimepirid a snižuje absorpci glimepiridu z gastrointestinálního traktu. Při užití glimepiridu nejméně 4 hodiny před kolesevelamem nebyly žádné interakce pozorovány. Proto by měl být glimepirid podáván nejméně 4 hodiny před kolesevelamem.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Riziko související s diabetem

Abnormální hladina glukózy v krvi během těhotenství je spojena s vyšší incidencí vrozených vad a perinatální mortality. Glykemie musí být proto během těhotenství pečlivě monitorována, aby se zabránilo riziku teratogenních účinků. Použití inzulínu je v těchto případech nutné. Pacientky, které uvažují o těhotenství, mají informovat svého lékaře.

Riziko související s podáváním glimepiridu

Nejsou k dispozici odpovídající údaje o použití glimepiridu u těhotných žen. Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu, která pravděpodobně souvisela s farmakologickým účinkem (hypoglykemie) glimepiridu (viz bod 5.3).

Glimepirid tudíž nemá být užíván v celém průběhu těhotenství. Pokud je pacientka léčena glimepiridem a plánuje těhotenství či je těhotná, má být co možná nejdříve převedena na inzulín.

Kojení

Není známo, zda se glimepirid vylučuje do mateřského mléka. Glimepirid je vylučován do mléka potkaních samic. Protože jiné deriváty sulfonylurey jsou vylučovány do lidského mateřského mléka a z důvodu rizika hypoglykemie u kojených dětí, není kojení během léčby glimepiridem doporučeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se fertility.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly dosud provedeny žádné klinické studie hodnotící účinek glimepiridu na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Schopnost koncentrace a reakce může být snížena jako důsledek hypoglykemie nebo hyperglykemie nebo například následkem poruchy zraku. To může být nebezpečné v situacích, kdy jsou tyto schopnosti zvláště důležité (např. řízení motorových vozidel nebo obsluha strojů).

Pacienti mají být poučeni, aby předem učinili opatření, aby hypoglykemií při řízení motorového vozidla předešli. To je zvláště důležité u pacientů, u kterých dochází k častým epizodám hypoglykemie nebo u pacientů, u kterých je schopnost zachytit varovné příznaky nastupující hypoglykemie snižena nebo chybí. V těchto případech je třeba zvážit, zda je vůbec vhodné řídit motorová vozidla či obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky z klinických hodnocení vycházejí ze zkušeností s použitím glimepiridu a ostatních derivátů sulfonylurey jsou seřazeny podle třídy orgánových systémů a zařazeni do seznamu dle frekvence výskytu dle následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

	Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie, leukopenie, granulocytopenie, agranulocytóza, erytrocytopenie, hemolytická anémie a pancytopenie. Tyto změny jsou obvykle reverzibilní po vysazení léčby.		Závažná trombocytopenie s počtem krevních destiček méně než $10\,000/\mu\text{l}$ a trombocytopenická purpura.
Poruchy imunitního systému		Leukocytoklastická vaskulitida. Mírné reakce přecitlivělosti, ze kterých se mohou vyvinout závažné reakce přecitlivělosti spojené s dušností, hypotenzí a někdy i šokem.	Zkřížená alergie na deriváty sulfonylurey, sulfonamidy nebo jejich deriváty.
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie. Tyto hypoglykemické účinky se většinou objeví okamžitě, mohou být závažné a není vždy snadné je korigovat. Jako u všech antidiabetik závisí výskyt těchto účinků na individuálních faktorech, jako jsou dietní návyky a dávkování (viz bod 4.4).		
Poruchy oka			Přechodné poruchy zraku, zvláště při zahájení léčby v důsledku změn glykemie.
Gastrointestinální poruchy	Dysgeuzie	Nevolnost, zvracení, průjem, břišní distenze, břišní diskomfort a bolesti břicha. Tyto poruchy vedou zřídka k přerušení léčby.	
Poruchy jater a žlučových cest		Abnormální funkce jater (např. cholestáza a žloutenka),	Zvýšení jaterních enzymů

		hepatitida, selhání jater.	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Alopecie		Kožní reakce přecitlivělosti, jako je pruritus, vyrážka, kopřivka a fotosenzitivita.
Vyšetření	Zvýšení tělesné hmotnosti	Snížení koncentrace sodíku v krvi.	

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 se může vyskytnout hypoglykemie, která může trvat 12 až 72 hodin a která se může po zotavení opět objevit. Příznaky nemusí být patrné po dobu až 24 hodin po podání přípravku. Je tudíž obecně doporučeno sledovat pacienta v nemocnici. Mohou se objevit nevolnost, zvracení a bolesti v epigastriu. Hypoglykemie může být obecně spojená s neurologickými příznaky, jako je neklid, třes, poruchy zraku, poruchy koordinace, ospalost, kóma a křeče.

Akutní předávkování stejně jako dlouhodobá léčba příliš vysokou dávkou glimepiridu může vést k závažné život ohrožující hypoglykemii.

Léčba

Jakmile je zjištěno předávkování glimepiridem, 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.

Významné předávkování glimepiridem a závažné reakce s příznaky, jako jsou ztráta vědomí nebo jiné závažné neurologické poruchy jsou urgentní stavy a vyžadují okamžité ošetření. Je indikována hospitalizace na jednotce intenzivní péče.

Pokud došlo k požití velkého množství léku, doporučuje se provést laváž žaludku do jedné hodiny od požití, s následným podáním aktivního uhlí, síranu sodného a oktreotidu. Podání glukózy má být zahájeno co možná nejdříve; pokud je to nutné, pak ve formě jednorázové i.v. injekce 50 ml 50% roztoku glukózy s následnou infuzí 10% roztoku glukózy za pečlivého monitorování glykemie po dobu minimálně 24 hodin. Alternativně lze u dospělých zvážit podání glukagonu. Další léčba by měla být symptomatická.

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

Pediatrická populace

Při léčbě hypoglykemie vyvolané náhodným požitím glimepiridu u kojenců a malých dětí musí být dávkování glukózy pečlivě kontrolováno, aby nedošlo k nebezpečné hyperglykemii. Hladina glykemie musí být pečlivě monitorována.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii diabetu: Antidiabetika, kromě inzulínů: Deriváty sulfonylmočoviny, ATC kód: A10BB12.

Glimepirid je perorální antidiabetikum ze skupiny derivátů sulfonylurey. Může být použit k léčbě non-inzulín dependentního diabetu mellitu.

Mechanismus účinku

Účinek glimepiridu spočívá hlavně ve stimulaci uvolňování inzulínu z beta buněk pankreatu. Jako u jiných derivátů sulfonylurey je tento účinek dán zlepšenou odpovědí beta buněk pankreatu na fyziologickou stimulaci glukózou. Glimepirid má kromě toho výrazné extrapankreatické účinky, které jsou také předpokládány u dalších derivátů sulfonylurey.

Uvolňování inzulínu

Deriváty sulfonylurey regulují sekreci inzulínu uzavřením ATP-senzitivních kaliových kanálů v membráně beta buněk. Uzavření kaliových kanálů indukuje depolarizaci beta buněk a vede – otevřením kalciových kanálů – ke zvýšenému vstupu kalcia do buňky.

To vede k uvolnění inzulínu exocytózou.

Glimepirid se velmi rychle váže a uvolňuje z vazby na protein v membráně beta buněk, který je spojen s ATP-senzitivním kaliovým kanálem, ale který je odlišný od obvyklého vazebného místa derivátů sulfonylurey.

Extrapankreatický účinek

Extrapankreatické účinky spočívají například ve zlepšené citlivosti periferních tkání na inzulín a ve sníženém vychytávání inzulínu játry.

Vychytávání glukózy z krve do periferních svalů a tukových buněk probíhá prostřednictvím zvláštních transportních proteinů lokalizovaných v buněčné membráně. Rychlost, s jakou se glukóza v těchto tkáních spotřebovává, závisí na rychlosti jejího transportu v těchto tkáních. Glimepirid velmi rychle zvyšuje počet aktivních transportních molekul pro glukózu v plazmatické membráně svalových a tukových buněk, což má za následek stimulaci vychytávání glukózy.

Glimepirid zvyšuje aktivitu glykosylfosfatidylinositol specifické fosfolipázy C, což lze dát do souvislosti s lipogenezí a glukogenezí v izolovaných buňkách svalové a tukové tkáně, navozenou touto léčivou látkou.

Glimepirid inhibuje produkci glukózy v játrech zvýšením intracelulární koncentrace fruktosodifosfátu, čímž je glukoneogeneze zpětně inhibována.

Celkově

U zdravých osob je minimální účinná perorální dávka přibližně 0,6 mg.

Účinek glimepiridu závisí na dávce a je reprodukovatelný. Fyziologická odpověď na akutní fyzickou zátěž, tj. snížení sekrece inzulínu, je přítomna i při léčbě glimepiridem.

Nebyly zjištěny významné rozdíly v účinku, když byl přípravek podán 30 minut před jídlem nebo bezprostředně před jídlem. U diabetických pacientů lze dosáhnout dobré metabolické kompenzace po dobu 24 hodin jednou denní dávkou.

I přesto, že hydroxymetabolit glimepiridu vyvolává u zdravých dobrovolníků malé, ale významné snížení glykemie, je odpovědný pouze za malou část celkového účinku léčivé látky.

Kombinovaná terapie s metforminem

Jedna klinická studie ukázala, že u pacientů, kteří nebyli adekvátně kontrolováni pomocí maximální denní dávky metforminu, se dosáhlo lepší metabolické kontroly při podávání glimepiridu současně s metforminem, než při podávání metforminu samotného.

Kombinovaná terapie s inzulínem

Údaje o kombinované terapii s inzulínem jsou omezené. U pacientů, u kterých ani při maximální denní dávce glimepiridu není dosaženo dostačující/adekvátní kontroly, se může zahájit současná inzulínová terapie. Ve dvou studiích bylo pomocí kombinované léčby dosaženo zlepšení kontroly glykemie, která byla stejná jako při podávání samotného inzulínu; průměrná potřebná dávka inzulínu byla však u kombinované léčby nižší.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace:

Aktivní kontrolovaná klinická studie (glimepirid až do 8 mg denně nebo metformin až do 2000 mg denně) trvající 24 týdnů byla provedena u 285 dětí (ve věku 8-17 let) s diabetem 2. typu.

Jak u glimepiridu, tak i u metforminu se během klinické studie projevilo významné snížení výchozích hodnot HbA1C (glimepirid – 0,95 (SE 0,41); metformin – 1,39 (SE 0,40)). Glimepirid však nedosáhl kritéria non-inferiority vůči metforminu v průměrné změně od výchozích hodnot (baseline) HbA1c. Rozdíl mezi oběma typy léčby byl 0,44 % ve prospěch metforminu. Horní hranice (1,05) 95% konfidenčního intervalu pro rozdíl nebyla pod 0,3% hranici inferiority. V porovnání s dospělými pacienty s diabetem 2. typu nebyla u dětí po léčbě glimepiridem pozorována žádná nová bezpečnostní rizika. Pro pediatrické pacienty nejsou k dispozici žádné dlouhodobé údaje o bezpečnosti a účinnosti.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Biologická dostupnost glimepiridu je po perorálním podání úplná. Příjem potravy nemá na absorpci žádný významný vliv. Dochází pouze k mírnému snížení rychlosti absorpce. Maximální koncentrace (C_{max}) v séru je dosaženo přibližně 2,5 hodiny po perorálním podání (střední hodnota 0,3 µg/ml po opakovaném podání 4 mg glimepiridu denně) a existuje lineární závislost mezi dávkou a C_{max} a AUC (plocha pod křivkou čas-koncentrace).

Distribuce

Glimepirid má velmi malý distribuční objem (přibližně 8,8 litrů), který se zhruba rovná distribučnímu objemu albuminu, vysokou vazbu (> 99 %) na proteiny a nízkou clearance (přibližně 48 ml/min).

U zvířat je glimepirid vylučován do mléka samic. Glimepirid přechází do placenty. Průchodnost hematoencefalickou bariérou je pro glimepirid nízká.

Biotransformace a eliminace

Střední biologický poločas glimepiridu v séru, který je určující pro hodnoty koncentrací v séru při opakovaném podávání, je 5-8 hodin. Při vysokých dávkách je biologický poločas mírně prodloužen.

Po jednorázovém podání značeného glimepiridu bylo 58 % hodnoty radioaktivity detekováno v moči a 35 % ve stolici. V moči nebyla nezměněná látka detekována. Dva metabolity, které vznikly nejspíš při metabolismu v játrech (glimepirid je v játrech metabolizován primárně prostřednictvím CYP2C9),

byly identifikovány v moči i ve stolici: hydroxy- derivát a karboxy- derivát. Po perorálním podání glimepiridu byly terminální poločasy těchto metabolitů 3-6 hodin a 5-6 hodin.

Srovnání jednorázového a opakovaného podávání jednou denně neprokázalo signifikantní farmakokinetické rozdíly. Individuální variabilita byla velmi nízká. Nedochozí k žádné významné kumulaci v tkáních.

Zvláštní populace

Farmakokinetika je obdobná u mužů a u žen, u pacientů mladých či starších (nad 65 let). U pacientů s nízkou clearance kreatininu byla pozorována tendence zvýšení clearance glimepiridu a snížení průměrných sérových koncentrací, pravděpodobně vyvolané rychlejší eliminací vzhledem k nižší vazbě na proteiny. Renální eliminace obou zmíněných metabolitů byla u těchto pacientů snižena. Ani u těchto pacientů se nepředpokládá žádné další riziko kumulace v tkáních.

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

Pediatrická populace

Studie zkoumající farmakokinetiku, bezpečnost a tolerabilitu jednorázové dávky 1 mg glimepiridu u 30 pediatrických pacientů (4 děti ve věku 10 až 12 let a 26 dětí ve věku 12 až 17 let) s diabetem 2. typu ukázala střední AUC(0-last), C_{max} a $t_{1/2}$, obdobné hodnotám dříve pozorovaným u dospělých.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Pozorované předklinické účinky se vyskytly při expozicích významně překračujících maximální expozici u člověka, což naznačuje malou významnost pro klinické použití, nebo byly způsobeny farmakodynamickým účinkem (hypoglykemie) léčivé látky. Tato zjištění jsou stanovena na základě konvenčních bezpečnostních farmakologických studií, studií toxicity po opakovaných dávkách, genotoxicity, karcinogenity a reprodukční toxicity. Nežádoucí účinky zaznamenané v těchto posledních studiích (včetně embryotoxicity, teratogenity a vývojové toxicity) byly považovány za sekundární hypoglykemické účinky léčivé látky u samic a mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát laktosy
Povidon K25
Mikrokryсталická celulóza
Magnesium-stearát
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Žlutý oxid železitý (E172) (2 mg a 3 mg tablety)
Hlinitý lak indigokarmínu (E132) (2 mg a 4 mg tablety)

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

2 roky
Uchovávejte v původním obalu.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5. Druh obalu a obsah balení

PVC/PVdC/AL blistr.

*Velikosti balení: 30, 50, 60, 90, 100, 120 nebo 250 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

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Glimepirid Mylan 2 mg: 18/609/05-C
Glimepirid Mylan 3 mg: 18/610/05-C
Glimepirid Mylan 4 mg: 18/611/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

28. 12. 2005 / 20. 3. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 5. 2024