

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Oltar 4 mg
Oltar 6 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Oltar 4 mg:

Každá tableta obsahuje 4 mg glimepiridu.

Oltar 6 mg:

Každá tableta obsahuje 6 mg glimepiridu.

Pomocná látka so známym účinkom

Oltar 4 mg obsahuje 199,34 mg monohydrátu laktózy v jednej tablete.

Oltar 6 mg obsahuje 299,00 mg monohydrátu laktózy v jednej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Oltar 4 mg

Žltá sfarbená neobalená tableta (10,7 x 5,5 mm) kapsulového tvaru so zošíkmenými hranami, s deliacou ryhou na jednej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Oltar 6 mg

Žltá sfarbená neobalená tableta (12,5 x 6,5 mm) kapsulového tvaru so zošíkmenými hranami, s deliacou ryhou na jednej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Oltar je indikovaný na liečbu diabetes mellitus typ 2, ak samotná diéta, fyzické cvičenie a redukcia hmotnosti nie sú dostačujúce.

Oltar je indikovaný dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Základom úspešnej liečby diabetu je správna diéta, pravidelná fyzická aktivita, ako aj pravidelné kontroly krvi a moču. Perorálne antidiabetiká alebo inzulín nemôžu kompenzovať stav, ak pacient nedodržiava odporúčanú diétu.

Dávkovanie sa určí z výsledkov stanovenia glukózy v krvi a v moči.

Začiatková dávka je 1 mg glimepiridu denne. Ak sa touto dávkou dosiahne dobrá kompenzácia, má sa použiť aj počas udržiavacej terapie.

Pre rôzne dávkovacie schémy sú dostupné vhodné sily lieku.

Ak kompenzácia nie je dostatočná, musí sa na základe kontroly glykémie dávkovanie postupne zvyšovať v intervale približne 1 až 2 týždňov medzi každým krokom na 2, 3 alebo 4 mg glimepiridu denne.

Dávkovanie nad 4 mg denne dáva lepšie výsledky iba vo výnimočných prípadoch.

Maximálna odporúčaná dávka je 6 mg glimepiridu denne.

U pacientov neadekvátne kontrolovaných maximálnou dennou dávkou metformínu sa môže začať súbežná liečba glimepiridom. Zatiaľ čo sa dávka metformínu udržiava, terapia glimepiridom sa začne nízkou dávkou a následne sa titruje v závislosti od požadovaného stupňa metabolickej kompenzácie až na maximálnu dennú dávku. Kombinovaná liečba sa musí začať pod dôsledným lekársym dohľadom.

U pacientov neadekvátne kontrolovaných maximálnou dennou dávkou glimepiridu sa môže, ak je to potrebné, začať súbežná inzulínová terapia. Zatiaľ čo sa dávka glimepiridu udržiava, inzulínová liečba sa začne nízkou dávkou a potom sa upravuje v závislosti od požadovaného stupňa metabolickej kompenzácie. Kombinovaná liečba sa musí začať pod dôsledným lekársym dohľadom.

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

Vynechanie dávky sa nesmie upravovať následným užitím vyššej dávky.

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

V priebehu liečby môže potreba glimepiridu klesať, nakoľko zlepšenie kompenzácie diabetu je spojené s vyššou citlivosťou na inzulín. Aby sa predišlo hypoglykémii, musí sa zvážiť dočasné zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Zmena v dávkovaní môže byť tiež nevyhnutná, keď dôjde k zmene hmotnosti alebo životného štýlu pacienta alebo iných faktorov, ktoré zvyšujú riziko hypo- alebo hyperglykémie.

Prechod z iných perorálnych antidiabetík na glimepirid

Prechod z iných perorálnych antidiabetík na glimepirid je všeobecne možný. Pri prechode na užívanie glimepiridu sa musí vziať do úvahy sila a polčas premeny predchádzajúcej medikácie. V niektorých prípadoch, obzvlášť u antidiabetík s dlhým polčasom premeny (napr. chlórpropamid), sa odporúča niekoľkodňová vymývacia fáza, aby sa minimalizovalo riziko hypoglykemických reakcií vznikajúcich v dôsledku aditívneho účinku. Odporúčaná úvodná dávka je 1 mg glimepiridu denne.

Na základe odpovede organizmu sa môže dávkovanie glimepiridu postupne zvyšovať, ako bolo uvedené skôr.

Prechod z inzulínu na glimepirid

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

Prechod má byť uskutočnený pod dôsledným lekársym dohľadom.

Osobitné populácie

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

Pozri časť 4.3.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Oltaru u detí mladších ako 8 rokov nebola doteraz stanovená. Pre deti vo veku 8 až 17 rokov sú iba obmedzené údaje o liečbe glimepiridom v monoterapii (pozri časti 5.1 a 5.2). V súčasnosti dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti pre pediatrickú populáciu sú nedostatočné, a preto sa takéto použitie neodporúča.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety sa majú prehltnúť celé a zapiť tekutinou.

4.3 Kontraindikácie

Oltar je kontraindikovaný u pacientov s nasledujúcimi stavmi:

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. alebo na iné deriváty sulfonylmočoviny alebo sulfónamidy,
- diabetes mellitus 1. typu,
- diabetická kóma,
- ketoacidóza,
- závažné poruchy funkcie obličiek alebo pečene. V prípade závažných porúch funkcie obličiek alebo pečene sa vyžaduje zmena liečby na inzulín.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Oltar sa musí užívať krátko pred jedlom alebo počas jedla.

Keď sa jedlá podávajú nepravidelne alebo sa vynechávajú, môže liečba glimepiridom viesť ku hypoglykémii. Možné príznaky hypoglykémie zahŕňajú: bolesť hlavy, nenásytný hlad, nevoľnosť, vracanie, únavu, ospalosť, poruchy spánku, nepokoj, agresivitu, zhoršenie schopnosti sústredenia, pozornosti a spomalenie reakcií, depresiu, zmätenosť, poruchy reči a zraku, afáziu, tras, parézu, senzorické poruchy, závrat, bezmocnosť, stratu sebakontroly, delírium, cerebrálne záchvaty, ospalosť a stratu vedomia až po a vrátane kómy, plytkého dýchania a bradykardie.

Navyše môžu byť prítomné príznaky adrenergnej protiregulácie, ako sú potenie, vlhká koža, úzkosť, tachykardia, hypertenzia, palpitácie, angina pectoris a srdcové arytmie.

Klinický obraz ataku závažnej hypoglykémie môže pripomínať mozgovú príhodu.

Príznaky sa dajú takmer vždy rýchlo zvládnuť okamžitým podaním sacharidov (cukru). Umelé sladidlá sú neúčinné.

Zo skúseností s používaním iných derivátov sulfonylmočoviny je známe, že napriek úspešným počiatočným protiopatreniam sa hypoglykémia môže zopakovať.

Závažná hypoglykémia alebo predĺžená hypoglykémia, ktorá bola iba dočasne zvládnutá zvyčajným množstvom cukru, si vyžaduje okamžité lekárske ošetrenie a niekedy hospitalizáciu.

Faktory prispievajúce k hypoglykémii zahŕňajú:

- neochotu alebo (najmä u starších pacientov) neschopnosť pacienta spolupracovať,
- podvýživu, nepravidelné stravovanie alebo vynechávanie jedál alebo obdobia hladovania,
- nevyváženosť medzi telesným výdajom a príjmom sacharidov,
- zmeny diéty,
- konzumáciu alkoholu, obzvlášť v kombinácii s vynechávaním jedál,
- zhoršenú funkciu obličiek,
- závažnú poruchu funkcie pečene,
- predávkovanie glimepiridom,

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

Liečba glimepiridom si vyžaduje pravidelné sledovanie hladín glukózy v krvi a moči. Okrem toho sa odporúča stanovovať podiel glykovaného hemoglobínu.

Počas liečby glimepiridom sa vyžaduje pravidelné sledovanie pečenej a hematologických parametrov (hlavne leukocytov a trombocytov).

V stresových situáciách (napr. nehody, akútne operácie, infekcie s horúčkou atď.) sa môže indikovať dočasné prestavenie na inzulín.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a u dialyzovaných pacientov sa nezískali žiadne skúsenosti s používaním glimepiridu. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa indikuje prestavenie na inzulín.

Liečba pacientov s deficitom glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (G6PD) derivátmi sulfonylmočoviny môže viesť k hemolytickej anémii. Nakoľko glimepirid patrí do skupiny derivátov sulfonylmočoviny, je potrebná opatrnosť u pacientov s deficitom G6PD a musí sa zvážiť alternatívna liečba inými látkami ako je sulfonylmočovina.

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy.

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

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Ak sa glimepirid podáva súbežne s určitými inými liekmi, môže sa vyskytnúť buď nežiaduce zvýšenie alebo zníženie hypoglykemického účinku glimepiridu. Z toho dôvodu sa iné lieky môžu užívať len s vedomím (alebo na predpis) lekára.

Glimepirid sa metabolizuje cytochrómom P450 2C9 (CYP2C9). Na jeho metabolizmus vplyva súbežné podanie induktorov CYP2C9 (napr. rifampicín) alebo inhibítorov CYP2C9 (napr. flukonazol).

Publikované výsledky interakčnej štúdie *in vivo* ukazujú, že oblasť AUC glimepiridu je približne dvojnásobne zväčšená vplyvom flukonazolu, jedného z najsilnejších inhibítorov CYP2C9.

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

Posilnenie hypoglykemického účinku, ktoré vedie v niektorých prípadoch ku hypoglykémii, sa môže vyskytnúť pri užívaní niektorého z nasledujúcich liekov, napríklad:

- fenylbutazón, azapropazón a oxyfenbutazón,
- inzulín a perorálne antidiabetiká, ako metformín
- salicyláty a kyselina paraaminosalicylová
- anabolické steroidy a mužské pohlavné hormóny
- chloramfenikol, určité dlhodobo pôsobiace sulfónamidy, tetracyklíny, chinolónové antibiotiká a klaritromycín
- kumarínové antikoagulanty
- fenfluramín

- disopyramid
- fibráty
- ACE inhibítory
- fluoxetín, inhibítory MAO
- alopurinol, probenecid, sulfinpyrazón
- sympatolytiká
- cyklofosfamid, trofosfamid a ifosfamid
- mikonazol, flukonazol
- pentoxifylín (vysoké parenterálne dávky)
- tritokvalín

Oslabenie hypoglykemického účinku, ktoré vedie k zvýšeniu hladín glukózy, sa môže vyskytnúť pri užívaní niektorého z nasledujúcich liekov, napríklad:

- estrogény a progestagény
- saluretiká, tiazidové diuretiká
- lieky stimulujúce štítnu žľazu, glukokortikoidy
- fenotiazínové deriváty, chlórpromazín
- adrenalín a sympatomimetiká
- kyselina nikotínová (vysoké dávky) a deriváty kyseliny nikotínovej
- laxatíva (dlhodobé užívanie)
- fenytoín, diazoxid
- glukagón, barbituráty a rifampicín
- acetazolamid

Antagonisti H₂-receptorov, betablokátory, klonidín a rezerpín môžu viesť buď k zosilneniu alebo oslabeniu hypoglykemického účinku.

Pod vplyvom sympatolytických liekov ako sú betablokátory, klonidín, guanetidín a rezerpín sa môžu znížiť alebo chýbať prejavy adrenergnej protiregulácie na hypoglykémii.

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

Glimepirid môže buď posilniť 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. Preto sa má glimepirid užívať najmenej 4 hodiny pred užitím kolesevelamu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Riziko v súvislosti s diabetom

Abnormálne hladiny glukózy v krvi počas gravidity sú spojené s vyššou incidenciou kongenitálnych abnormalít a perinatálnej úmrtnosti. Aby sa predišlo riziku teratogenity, má sa počas gravidity dôsledne sledovať hladina glukózy v krvi. V takých prípadoch sa vyžaduje použitie inzulínu. Pacientky, ktoré zvažujú graviditu, musia o tom informovať svojho lekára.

Riziko v súvislosti s glimepiridom

Nie sú k dispozícii dostatočné alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití glimepiridu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu, ktorá pravdepodobne súvisela s farmakologickým účinkom (hypoglykémia) glimepiridu (pozri časť 5.3).

Glimepirid sa preto nesmie užívať počas celej gravidity.

V prípade liečby glimepiridom, ak pacientka plánuje otehotnieť alebo ak sa potvrdí gravidita, liečba sa musí čím skôr zmeniť na inzulínovú terapiu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa glimepirid alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí. Glimepirid sa vylučuje do mlieka potkanov. Keďže sa iné deriváty sulfonfylmočoviny vylučujú do materského mlieka a pretože tu je riziko vzniku hypoglykémie u dojčených detí, dojčenie sa počas liečby glimepiridom neodporúča.

Fertilita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o vplyve glimepiridu na fertilitu ľudí.

4.7 Ovplynvenie 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 napríklad v dôsledku narušeného vizuálneho vnímania. To môže predstavovať riziko v situáciách, v ktorých sú tieto schopnosti dôležité (napríklad schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje).

Pacientov treba upozorniť, aby urobili opatrenia na zabránenie vzniku hypoglykémie počas vedenia vozidla. Je to obzvlášť dôležité u tých, u ktorých symptómy upozorňujúce na hypoglykémiu chýbajú alebo sú zredukované, alebo u tých, ktorí majú časté záchvaty hypoglykémie. Za týchto okolností treba zvážiť, či je vhodné viesť vozidlo alebo obsluhovať stroj.

4.8 Nežiaduce účinky

Na základe skúseností s glimepiridom a inými derivátmi sulfonfylmočoviny sú uvedené nasledujúce nežiaduce účinky zoradené podľa orgánových systémov a podľa klesajúcej frekvencie 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: nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: trombocytopénia, leukopénia, granulocytopenia, agranulocytóza, erytropénia, hemolytická anémia a pancytopenia, ktoré sú obvyčajne po prerušení liečby reverzibilné.

Neznáme: závažná trombocytopénia s počtom trombocytov nižším ako $10\,000/\mu\text{l}$ a trombocytopenická purpura.

Poruchy imunitného systému

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

Neznáme: skrížená alergizácia so sulfonfylmočovinou, sulfónamidmi alebo príbuznými látkami.

Poruchy metabolizmu a výživy

Zriedkavé: hypoglykémia.

Tieto hypoglykemické reakcie sa väčšinou vyskytnú okamžite, môžu byť závažné a nie sú vždy ľahko korigovateľné. Výskyt takýchto reakcií závisí, tak ako aj pri iných hypoglykemických terapiách, od individuálnych faktorov ako sú stravovacie návyky a dávkovanie (pozri časť 4.4).

Poruchy oka

Neznáme: prechodné poruchy zraku, môžu vzniknúť predovšetkým na začiatku liečby, v dôsledku zmien hladiny glukózy v krvi.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi zriedkavé: nevoľnosť, vracanie, hnačka, distenzia brušnej dutiny, dyskomfort a bolesť v brušnej dutine, ktoré zriedkavo vedú ku prerušeniu terapie.

Zriedkavé: dysgeúzia.

Poruchy pečene a žľových ciest

Veľmi zriedkavé: porucha funkcie pečene (napr. s cholestázou a žltackou), hepatitída a zlyhanie pečene.
Neznáme: zvýšenie hladín pečeneových enzýmov.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Neznáme: hypersenzitívne kožné reakcie sa môžu vyskytnúť ako pruritus, vyrážka, urtikária a fotosenzitivita.

Zriedkavé: alopecia.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Veľmi zriedkavé: pokles koncentrácie sérového sodíka.

Zriedkavé: nárast hmotnosti.

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 predávkovania

Po užití nadmernej dávky sa môže vyskytnúť hypoglykémia trvajúca od 12 do 72 hodín a po počiatočnom zvládnutí stavu sa môže vrátiť. Do 24 hodín po užití sa príznaky nemusia prejavovať. Zvyčajne sa odporúča pozorovanie pacienta v nemocnici. Môže sa vyskytnúť nevoľnosť, vracanie a bolesť epigastria. Hypoglykémia môže byť vo všeobecnosti sprevádzaná neurologickými príznakmi ako nepokoj, tras, poruchy zrakového vnímania, problémy s koordináciou, ospalosť, kóma a kŕče.

Liečba predávkovania

Primárna liečba spočíva v zabránení absorpcie vyvolaním zvracania a následným príjmom vody alebo limonády s aktívnym uhlím (adsorbent) a síranom sodným (laxatívum). Ak boli užité veľké množstvá, je indikovaný výplach žalúdka a následné užitie aktívneho uhlia a síranu sodného. V prípade (závažného) predávkovania je indikovaná hospitalizácia na jednotke intenzívnej starostlivosti. Začnite čo najskôr s podávaním glukózy, ak je to nevyhnutné 50% roztokom vo forme 50 ml bolusovej intravenózneho injekcie, nasledovanej infúziou 10% roztoku za prísneho sledovania krvnej glukózy. Ďalšia liečba má byť symptomatická.

Pediatrická populácia

Predovšetkým pri liečbe hypoglykémie spôsobenej náhodným užitím tabliet Oltaru dojčatami a malými deťmi treba dávku glukózy starostlivo kontrolovať, aby sa zabránilo možnosti vzniku nebezpečnej hyperglykémie. Glukóza v krvi sa musí starostlivo sledovať.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, deriváty sulfonylmočoviny.

ATC kód: A10BB12

Glimepirid je perorálne hypoglykemicky aktívna látka patriaca do skupiny derivátov sulfonylmočoviny. Môže sa používať pri liečbe diabetu nezávislého na inzulíne.

Mechanizmus účinku

Glimepirid stimuluje uvoľňovanie inzulínu z beta-buniek pankreasu. Tento účinok je založený, tak ako aj u iných derivátov sulfonylmočoviny, na zvýšenej odpovedi pankreatických beta-buniek na fyziologický glukózový podnet. Okrem toho sa zdá, že glimepirid má výrazné extrapankreatické účinky, stanovené aj u iných derivátov sulfonylmočoviny.

Uvoľňovanie inzulínu

Deriváty sulfonylmočoviny regulujú sekréciu inzulínu uzavretím ATP-senzitívneho draslíkového kanála v membráne beta-buniek. Uzavretie draslíkového kanála indukuje depolarizáciu beta-bunky, čo má za následok otvorenie vápnikových kanálov a zvýšenie vtoku vápnika do bunky. To vedie k uvoľneniu inzulínu prostredníctvom exocytózy.

Glimepirid sa s vysokou výmennou rýchlosťou viaže na proteín v membráne beta-buniek, ktorý je spojený s ATP-senzitívnym draslíkovým kanálom, ktorý je však odlišný od zvyčajného väzbového miesta sulfonylmočoviny.

Extrapankreatická aktivita

Extrapankreatické účinky sú napríklad zlepšenie citlivosti periférnych tkanív na inzulín a zníženie vychytávania inzulínu pečťou.

Vychytávanie glukózy z krvi do periférnych svalov a tukových tkanív nastáva prostredníctvom špeciálnych transportných proteínov, umiestnených v bunkovej membráne. Transport glukózy v týchto tkanivách je krokom limitujúcim stupeň využitia glukózy. Glimepirid veľmi rýchlo zvyšuje počet aktívnych transportných molekúl pre glukózu v plazmatickej membráne svalových a tukových buniek, čo má za následok stimuláciu vychytávania glukózy.

Glimepirid zvyšuje aktivitu glykozylofosfatidylinozitol-špecifickej fosfolipázy C, čo môže súvisieť s liekom indukovanou lipogenezou a glykogenézou v izolovaných tukových a svalových bunkách. Glimepirid inhibuje tvorbu glukózy v pečeni zvyšovaním vnútrobunkovej koncentrácie fruktózo-2,6-bisfosfátu, čo následne inhibuje glukoneogézu.

Farmakodynamické účinky

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

Bez ohľadu na to, či sa liek podá 30 minút alebo bezprostredne pred jedlom sa účinok výrazne neodlišuje. U diabetických pacientov sa dá dosiahnuť dobrá metabolická kompenzácia jednou dávkou za 24 hodín.

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Kombinovaná liečba s metformínom

V klinickej štúdii u pacientov, ktorí neboli primerane kompenzovaní maximálnymi dávkami metformínu, sa ukázala súbežným užívaním metformínu a glimepiridu lepšia metabolická kompenzácia v porovnaní s užívaním samotného metformínu.

Kombinovaná liečba s inzulínom

Údaje o kombinovanej liečbe s inzulínom sú obmedzené. Pacientom, ktorí nie sú primerane kompenzovaní maximálnymi dávkami glimepiridu, možno nasadiť súbežnú inzulínovú liečbu. V dvoch štúdiách dosiahla kombinácia to isté zlepšenie metabolickej kompenzácie ako samotný inzulín, pri kombinovanej liečbe však stačila nižšia priemerná dávka inzulínu.

Pediatrická populácia

Aktívna kontrolovaná klinická štúdia (glimepirid až do 8 mg denne alebo metformín až do 2000 mg denne) trvajúca 24 týždňov bola vykonaná u 285 detí (vo veku 8-17 rokov) s diabetom 2. typu. Oba, glimepirid a metformín spôsobili signifikantné zníženie od vstupných hodnôt HbA1c (glimepirid -0,95 (SE 0,41); metformín -1,39 (SE 0,40)). Avšak, glimepirid nesplnil kritérium non-inferiority k metformínu v priemernej zmene východiskových hodnôt HbA1c. Rozdiel medzi liečbami bol 0,44% v prospech metformínu. Horný limit (1,05) z 95% intervalu spoľahlivosti pre rozdiel nebol pod 0,3% hranicou non-inferiority. Po liečbe glimepiridom, neboli zaznamenané žiadne nové zmeny v

bezpečnosti u detí v porovnaní s dospelými pacientmi s diabetes mellitus 2. typu. U pediatrických pacientov nie sú k dispozícii žiadne údaje o dlhodobej bezpečnosti a účinnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Biologická dostupnosť glimepiridu po perorálnom podaní je úplná. Prijem potravy nemá podstatný vplyv na vstrebávanie, iba sa mierne zníži stupeň absorpcie. Maximálne sérové koncentrácie (C_{max}) sa dosiahnu približne za 2,5 hodiny po perorálnom užití (priemerne 0,3 µg/ml počas viacnásobného dávkovania 4 mg denne) a medzi dávkou a C_{max} , 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, vysokú väzbu na proteíny (>99%) a nízky klírens (približne 48 ml/min).

Glimepirid sa vylučuje do mlieka zvierat. Glimepirid prechádza placentou. Prechod cez hematoencefalickú bariéru je nízky.

Biotransformácia

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. V moči aj stolici sa zistili dva metabolity – pravdepodobne odvodené z pečeneového metabolizmu (hlavný enzým je CYP2C9) - hydroxyderivát a karboxyderivát. Po perorálnom podaní glimepiridu boli terminálne polčasy týchto metabolitov 3 až 6 hodín a 5 až 6 hodín v uvedenom poradí.

Eliminácia

Po jednorazovom podaní rádioaktívne značeného glimepiridu, bolo pozorovaných 58% rádioaktivity v moči a 35% v stolici. Nezmenená látka sa v moči nezistila.

Porovnanie jednorazového a opakovaného dávkovania raz denne nepotvrdilo žiadne významné rozdiely vo farmakokinetike a intraindividuálna variabilita bola veľmi nízka. Nezistila sa žiadna relevantná kumulácia.

Špeciálne populácie pacientov

Porucha funkcie obličiek

Pacienti s nízkym klírensom kreatinínu mali sklon k zvýšenému klírensu glimepiridu a zníženým priemerným sérovým koncentráciám, čo najpravdepodobnejšie vyplýva z rýchlejšieho vylučovania kvôli menšej väzbe na proteíny. Renálna eliminácia oboch metabolitov sa zhoršila. Celkovo sa u týchto pacientov nepredpokladá ďalšie riziko kumulácie glimepiridu.

Porucha funkcie pečene

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

Starší pacienti

Farmakokinetika u mužov a žien bola podobná, rovnako ako aj u mladých a starších pacientov (nad 65 rokov).

Pediatrická populácia

Štúdia skúmajúca farmakokinetiku, bezpečnosť a toleranciu 1 mg jednorazovej dávky glimepiridu u 30 pediatrických pacientov (4 deti vo veku 10 až 12 rokov a 26 detí vo veku 12 až 17 rokov) s diabetom 2. typu preukázala priemerné hodnoty AUC (0 - ∞), C_{max} a $t_{1/2}$ podobné ako v predchádzajúcich pozorovaniach u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V predklinických štúdiách boli pozorované účinky len pri dávkach vyšších ako boli maximálne dávky u ľudí, čo naznačuje malý význam pre klinické použitie alebo boli spôsobené farmakodynamickým účinkom (hypoglykémiou) zlúčeniny. Toto zistenie je založené na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, kancerogenity a reprodukčnej toxicity. V ďalších testoch (zahŕňajúcich embryotoxicitu, teratogenitu a vývojovú toxicitu), pozorované nežiaduce účinky boli považované za sekundárne k hypoglykemickým účinkom indukovaným liečivom u samíc a mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
sodná soľ karboxymetylškrobu A
povidón K30
polysorbát 80
mastenec
stearát horečnatý
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 mg tablety: PVC/PVDC/Al blistre: 2 roky
4 mg tablety: HDPE fľaša: 2 roky

6 mg tablety: PVC/PVDC/Al blistre: 2 roky
6 mg tablety: HDPE fľaša: 2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

4 mg tablety: PVC/PVDC/Al blistre:
Uchovávať v pôvodnom obale.
Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

4 mg tablety: HDPE fľaša:
Uchovávať v pôvodnom obale.
Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6 mg tablety: PVC/PVDC/Al blistre:
Uchovávať v pôvodnom obale.
Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6 mg tablety: HDPE fľaša:
Uchovávať v pôvodnom obale.
Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/Al blister alebo HDPE fľaša s PP-uzáverom.

4 mg tablety

Blister:

10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 a 120 tabliet; 500 tabliet (klinické balenie)

HDPE fľaša:

100 tabliet

6 mg tablety

Blister:

10, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 a 120 tabliet; 500 tabliet (klinické balenie)

HDPE fľaša:

100 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg

Luxembursko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Oltar 4 mg: 18/0423/06-S

Oltar 6 mg: 18/0424/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. október 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. jún 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2022