sp.zn.sukls221917/2017
a k sp.zn.sukls269387/2017

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 glimepiridum 4 mg.

Oltar 6 mg tablety:
Jedna tableta obsahuje glimepiridum 6 mg.

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. Tabletu 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. Tabletu 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 inzulínem. 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 snídaně nebo, u pacientů, kteří nesnídají, krátce před nebo během prvního hlavního jídla.
Pokud pacient dávku zapomene užít, nesmí tuto chybu napravovat zvýšením další dávky.
Tablety se polykají celé a zapíjejí se tekutinou.

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 inzulín, může se velikost potřebné dávky glimepiridu během léčby snižovat. Aby se předešlo hypoglykemii, musí být včas uváženo 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 diabetes mellitus typu 2 léčeni inzulínem, 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.

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 sulfonylmočoviny nebo sulfonamidy,
- inzulín 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 inzulín.

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

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktózy.
Pacienti s vzácnou hereditární intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nesmí tento přípravek užívat.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pokud je glimepirid užíván současně s některými dalšími léky, 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 sulfonylmočoviny vyplývají následující interakce.

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

- fenylbutazon, 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 léčiv, 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 adrenergních 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.

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 inzulín. 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 inzulínem.

Kojení

Není známo, zda se glimepirid/metabolity vylučuje do lidského mateřského mléka. Glimepirid se vylučuje do mateřského mléka potkaních samic. Protože jiné deriváty sulfonylmočoviny 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 sulfonylmočoviny byly seřazeny podle tříd orgánových systémů a klesající incidence (velmi časté: ≥ 1/10, časté: ≥ 1/100 až < 1/10, méně časté: ≥ 1/1000 až < 1/100, vzácné: ≥ 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, erytropenie, hemolytická anémie a pancytopenie, které jsou obvykle reverzibilní po vysazení léku.
Není známo: závažná trombocytopenie s krevním obrazem krevních destiček pod 10000/µl 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 sulfonylmočoviny, 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.

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.

Vyšetření
Velmi vzácné: snížení 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

Příznaky
Po požití větší dávky glimepiridu se může objevit hypoglykemie trvající od 12 do 72 hodin, která se může po počátečním zotavení opakovat. Symptomy nemusí být přítomné až do 24 hodin po požití. Obecně lze doporučit hospitalizaci. Mohou se objevit nauzea, zvracení a bolesti v epigastriu. Hypoglykemie je většinou provázena neurologickými příznaky jako neklid, třes, poruchy zraku, problémy s koordinací, ospalost, kóma a křeče.

Léčba
Léčba prvotně spočívá v zabránění vstřebání glimepiridu vyvoláním zvracení a následným vypitím vody nebo limonády s živočišným uhlím (adsorbent) a síranem sodným (laxativum). Pokud bylo požito velké množství léku, je indikován výplach žaludku, následovaný podáním živočišného uhlí a síranu sodného. V případě (těžkého) předávkování je indikována hospitalizace na jednotce intenzivní péče. Podání glukózy musí být zahájeno co nejdříve, pokud je to nutné, intravenózním bolusem 50 ml 50% roztoku následovaným infuzí 10% roztoku s pečlivou kontrolou glukózy v krvi. Další léčba má být symptomatická.

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: perorální antidiabetika: **Sulfonamidy,** 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-bifosfátu, 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 léku 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 diabetes mellitus typu 2. 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 diabetes mellitus typu 2. 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 snížená. 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 diabetes mellitus typu 2 prokázala, že průměrná AUC (0-last), Cmax a t1/2 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 lékem 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. 12. 2017