

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

DIAMELL
tablete 1 mg
DIAMELL
tablete 2 mg
DIAMELL
tablete 3 mg
DIAMELL
tablete 4 mg
glimepirid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

DIAMELL tablete 1 mg
Svaka tableta sadrži 1 mg glimepirida.
DIAMELL tablete 2 mg
Svaka tableta sadrži 2 mg glimepirida.
DIAMELL tablete 3 mg
Svaka tableta sadrži 3 mg glimepirida.
DIAMELL tablete 4 mg
Svaka tableta sadrži 4 mg glimepirida.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

Diamell je indiciran za liječenje dijabetes melitusa tipa 2 kada sama dijeta, fizička aktivnost i smanjenje tjelesne težine nisu dovoljni za adekvatnu kontrolu šećera u krvi.

4.2. Doziranje i način primjene

Za oralnu primjenu.

Osnova uspješnog tretmana dijabetes melitusa je adekvatna prehrana, redovna fizička aktivnost, kao i rutinska kontrola koncentracije šećera u krvi i urinu. Samim tabletama ili inzulinom ne može se kompenzirati bolesnikovo nepridržavanje preporučene dijete.

Doziranje

Doza se utvrđuje nakon određivanja koncentracija šećera u krvi i u urinu.

Početna doza je 1 mg glimepirida dnevno. Ako se njome postigne dobra glikemijska kontrola, dozu treba nastaviti davati kao dozu održavanja.

Za različite režime doziranja, raspoložive su odgovarajuće jačine.

Ako se kontrola glikemije ne postigne, dozu treba povećavati, vodeći se nivoom glukoze u krvi. Doza se povećava postepeno u intervalima od po 1 do 2 sedmice na 2 mg, 3 mg ili 4 mg glimepirida na dan. Samo je u iznimnim slučajevima potrebno primijeniti dozu veću od 4 mg. Maksimalna preporučena doza je 6 mg glimepirida dnevno.

Bolesnicima u kojih se primjerena kontrola dijabetesa ne postiže ni sa najvećom dnevnom dozom

metformina, može im se konkomitantno uključiti glimepirid.

Za to vrijeme bolesnik uzima jednaku dozu metformina, a glimepirid se u terapiju uvodi najprije u niskoj dozi koja se potom titrira prema višim dozama sve do maksimalne dnevne doze, ovisno o nivou metaboličke kontrole koji se želi postići. Kombiniranu terapiju treba započeti pod strogim ljekarskim nadzorom.

Kada, ni uz uzimanje maksimalne dnevne doze Diamella, nije postignuta adekvatna kontrola glikemije, u terapiju se može konkomitantno uključiti inzulin. Doza Diamella se pritom ne mijenja, a inzulin se uvodi u terapiju najprije u niskim dozama i titrira prema višim dozama, ovisno o nivou metaboličke kontrole koji se želi postići. Kombiniranu terapiju treba započeti pod strogim ljekarskim nadzorom.

Uobičajeno se glimepirid administrira jednom dnevno. Preporučuje se da vrijeme administracije utvrđene doze bude neposredno prije ili za vrijeme doručka ili, u slučaju da ovog obroka nije bilo, neposredno prije ili za vrijeme prvog glavnog jela.

Ako pacijent zaboravi uzeti jednu dozu lijeka, korekcija se nikako ne smije vršiti povećavanjem sljedeće doze.

Ako se kod pacijenta ispolji hipoglikemijska reakcija na dozu od 1 mg glimepirida dnevno, to znači da se kontrola glikemije vjerovatno može postići i samom dijetom.

Budući da je poboljšanje metaboličke kontrole, povezano sa porastom osjetljivosti na inzulin, potrebe za glimepiridom tokom liječenja mogu se smanjiti. Kako bi se izbjegla hipoglikemija potrebno je pravovremeno razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije. Možda bude potrebna korekcija doze ukoliko se promijeni tjelesna težina ili životni stil pacijenta, ili neki drugi faktori koji povećavaju rizik od razvoja hipo- ili hiperglikemije.

Prelazak sa drugih oralnih antidijabetika na Diamell

Prelazak sa drugih oralnih antidijabetika na Diamell je moguć, ali je potrebno uzeti u obzir jačinu i vrijeme poluživota prijašnjeg lijeka. U određenim slučajevima, posebno ako su se administrirali antidijabetički lijekovi sa dugim poluživotom (npr. hlorpropamid) preporučuje se prekid terapije od nekoliko dana („wash out“ period), a u cilju minimiziranja rizika od hipoglikemijskih reakcija koja se mogu razviti usljed zbirnog efekta.

Preporučena inicijalna doza je 1 mg glimepirida na dan. Na osnovu odgovora pacijenta na terapiju glimepiridom, doza se može postepeno povećavati, kao što je ranije opisano.

Prelazak sa inzulina na Diamell

U izuzetnim slučajevima, kod oboljelih od dijabetes melitusa Tip 2, a koji u terapiji koriste inzulin, može biti indiciran prelazak na Diamell.

Prelazak je potrebno vršiti pod strogim ljekarskim nadzorom.

Posebne skupine

Pacijenti sa renalnim ili hepatičnim oštećenjem
Vidjeti sekciju 4.3.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o upotrebi glimepirida u pacijenata mlađih od 8 godina starosti. Ograničeni podaci postoje i pri upotrebi glimepirida kao monoterapije kod djece od 8 do 17 godina starosti (vidjeti sekcije 5.1 i 5.2). Dostupni podaci o sigurnosti i efikasnosti primjene u pedijatrijskoj populaciji nisu dovoljni, te se stoga ova primjena ne preporučuje.

Način primjene

Tablete treba progutati cijele sa malo tečnosti.

4.3. Kontraindikacije

Primjena Diamella kontraindicirana je kod pacijenata sa sljedećim stanjima:

- preosjetljivosti na glimepirid, druge sulfoniluree ili sulfonamide, kao i na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u sekciji 6.1,
- inzulin ovisnog dijabetesa,

- dijabetske kome,
- ketoacidoze,
- ozbiljnih poremećaja renalne ili hepatičke funkcije. U ovom slučaju je potrebno preći na terapiju inzulinom.

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Diamell se mora uzimati neposredno prije ili za vrijeme obroka.

Kada se obroci uzimaju neredovno ili se potpuno preskaču, liječenje Diamellom može izazvati hipoglikemiju. Mogući simptomi hipoglikemije uključuju: glavobolju, neizdrživu glad, nauzeju, povraćanje, slabost (klonulost), nesanicu, poremećaji sna, nemir, agresivnost, smanjenu koncentraciju i smanjeno vrijeme reagiranja, depresija, konfuznost, vizualne i govorne poremećaje, afaziju, tremor, parezu, perceptivne/senzorne poremećaje, vrtoglavica, osjećaj bespomoćnosti, gubitak samokontrole, delirij, cerebralne konvulzije, pospanost i gubitak svijesti koji se može razviti sve do kome, plitko disanje i bradikardija. Uz to, mogu biti prisutni i simptomi adrenergičke kontraregulacije, poput: znojenja, obljevanja hladnim znojem, anksioznosti, tahikardije, hipertenzije, palpitacija, anginae pectoris i srčanih aritmija.

Klinička slika ozbiljne hipoglikemije može sličiti kliničkoj slici moždanog udara.

U većini slučajeva, simptomi snižene koncentracije šećera u krvi mogu se brzo korigovati trenutnim unosom ugljikohidrata (šećera).

Vještačka sladila nemaju ovaj efekat.

Iz iskustva primjene drugih sulfonilurea, poznato je da se hipoglikemija može ponovo razviti, uprkos inicijalno uspješno sprovedenim kontramjerama.

Ozbiljna ili prolongirana hipoglikemija, koja je samo privremeno normalizirana konzumiranjem uobičajenih količina šećera, zahtijeva brz medicinski tretman, a po potrebi i hospitalizaciju.

Faktori koji pogoduju razvoju hipoglikemije uključuju:

- nespremnost, ili (češće kod starijih pacijenata) nemogućnost pacijenta da surađuje,
- pothranjenost, neredovni obroci, izostavljanje obroka ili razdoblja gladovanja,
- promjene u načinu prehrane,
- disbalans između fizičke aktivnosti i unosa ugljikohidrata,
- konzumiranje alkohola, naročito u kombinaciji sa izostavljanjem obroka.
- oštećenje renalne funkcije,
- ozbiljna disfunkcija jetre,
- predoziranje s Diamellom
- određeni nekompenzirani poremećaji endokrinog sistema koji pogađaju metabolizam ugljikohidrata ili kontraregulaciju hipoglikemije (kao npr. kod određenih poremećaja funkcije štitne žlijezde, te insuficijencija anteriorne pituitarne (prednji dio hipofize) ili adrenokortikalne žlijezde),
- konkurentna primjena određenih lijekova (vidjeti sekciju 4.5.)

Tretman Diamellom zahtijeva redovno praćenje koncentracije glukoze u krvi i urinu. Uz to, preporučuje se određivanje udjela glikoziliranog hemoglobina.

Tokom tretmana Diamellom potrebno je vršiti redovni hepatični i hematološki monitoring (posebno broja leukocita i trombocita).

U stresnim situacijama (npr. poslije nesreća, akutnih operacija, infekcija praćenih groznicom, itd.) može biti indiciran privremeni prelazak na inzulin.

Nema iskustva sa upotrebom Diamella kod pacijenata sa ozbiljnim poremećajem funkcije jetre ili pacijenata na dijalizi. Kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem renalne ili hepatalne funkcije indiciran je prelazak na inzulin.

Tretman sulfonilureama u pacijenata sa G6PD deficitom može uzrokovati hemolitičku anemiju. Kako

glimepirid spada u grupu derivata sulfoniluree, potrebno je nadzirati pacijente sa deficitom G6PD i razmotriti uvođenje nesulfoniluree kao alternative u liječenju.

Ostala upozorenja

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek. Bubrežna funkcija kod kongestivne srčane insuficijencije:

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Ako se Diamell administrira istovremeno u kombinaciji sa određenim drugim lijekovima, može doći i do pojačanja ili do smanjenja hipoglikemijskog efekta glimepirida. Iz tih razloga, drugi lijekovi smiju se uzimati samo po preporuci (ili na recept) ljekara.

Glimepirid se metabolizira citohromom P450 2C9 (CYP2C9). Poznato je da konkomitantna administracija CYP2C9 induktora (npr. rifampicina) ili inhibitora (npr. flukonazola) utiče na metaboliziranje glimepirida.

Objavljeni rezultati *in vivo* studija o interakcijama lijekova pokazuju da se AUC glimepirida povećava približno 2 puta pri istovremenoj primjeni flukonazola, jednog od najpotentnijih CYP2C9 inhibitora.

Na osnovu iskustva glimepiridom i drugim derivatima sulfoniluree, treba pomenuti sljedeće interakcije. Sljedeći lijekovi, istovremeno primijenjeni mogu potencirati efekat sniženja koncentracije šećera u krvi, pa u nekim slučajevima dovesti do hipoglikemije:

- fenilbutazon, azapropazon i oksifenbutazon,
- inzulin i drugi oralni antidiijabetici, kao što je metformin
- salicilati i p-aminosalicilna kiselina,
- anabolički steroidi i muški polni hormoni,
- hloramfenikol, određeni dugodjelujući sulfonamidi, tetraciklini, kinolonski antibiotici i
- klaritromicin
- kumarinski antikoagulansi,
- fenfluramin,
- dizopiramid
- fibrati,
- ACE inhibitori,
- fluoksetin, inhibitori MAO
- alopurinol, probenecid, sulfinpirazon
- simpatolitici,
- ciklofosfamid, trofosfamid i ifosfamid,
- mikonazol, flukonazol
- pentoksifilin (visoke parenteralne doze),
- tritokvalin.

Sljedeći lijekovi, istovremeno primijenjeni mogu umanjiti (oslabiti) efekat sniženja koncentracije šećera u krvi, što konsekventno može dovesti do porasta koncentracije glukoze u krvi (hiperglikemije):

- estrogeni i progestogeni,
- saluretici, tiazidni diuretici,
- tiroido stimulirajući agensi, glukokortikoidi,
- derivati fenotiazina, hlorpromazin,
- adrenalin i simpatomimetici,
- nikotinska kiselina (visoke doze) i derivati nikotinske kiseline,
- laksansi (kod dugotrajne primjene),
- fenitoin, diazoksid,
- glukagon, barbiturati i rifampicin,
- acetazolamid

Antagonisti H₂ receptora histamina, betablokatori, klonidin i rezerpin mogu pojačati ili oslabiti efekat smanjenja koncentracije glukoze u krvi.

Pod djelovanjem simpatolitičkih lijekova kao što su betablokatori, klonidin, gvanetidin i rezerpin, znaci adrenergičke kontraregulacije na hipoglikemiju se mogu smanjiti ili potpuno nestati.

Unos alkohola može pojačati ili oslabiti hipoglikemijski efekat glimepirida na nepredvidiv način.

Glimepirid može potencirati ili oslabiti efekte derivata kumarina.

4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Trudnoća

Rizici vezani za dijabetes

Enormne promjene koncentracije glukoze u krvi u toku trudnoće su povezane sa povećanjem incidence kongenitalnih malformacija i perinatalne smrtnosti. Stoga se tokom trudnoće mora monitorirati (nadgledati) koncentracija glukoze u krvi kako bi se izbjegao teratogeni učinak na plod. U ovim okolnostima se zahtijeva prelazak pacijenta na inzulinsku terapiju. Pacijentice koje planiraju zatrudniti moraju unaprijed obavijestiti svog ljekara.

Rizici vezani za primjenu glimepirida

Ne postoje adekvatni podaci o primjeni glimepirida u trudnica. Studije na životinjama su ukazale na reproduktivnu toksičnost koja je vjerovatno u vezi sa farmakološkim djelovanjem glimepirida (hipoglikemija) (vidjeti odjeljak 5.3.)

Posljedično, glimepirid se ne bi trebao koristiti tokom trudnoće. Ako pacijentica tretirana glimepiridom planira trudnoću ili ukoliko se trudnoća utvrdi, pacijenticu treba što prije prebaciti na inzulinsku terapiju.

Dojenje

Nije poznato da li se glimepirid izlučuje u humano mlijeko. Glimepirid se izlučuje u mlijeku štakora. Kako se druge sulfoniluree izlučuju u humanom mlijeku, te kako postoji rizik od razvoja hipoglikemije u dojenčadi, dojenje je kontraindicirano tokom tretmana glimepiridom.

4.7. Uticaj na psihofizičku sposobnost

Studije o efektima na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama nisu provedene.

Sposobnost pacijenta da se koncentrira i sposobnost reagiranja mogu biti ugroženi kao rezultat hipoglikemije ili hiperglikemije, ili npr. usljed poremećaja vida. Ovo može predstavljati rizik u situacijama gdje su te sposobnosti od posebnog značaja (npr. vožnja automobila i upravljanje mašinama).

Bolesnicima treba savjetovati da preduzmu mjere predostrožnosti kako bi izbjegli hipoglikemiju za vrijeme vožnje. Ovo je naročito značajno za one pacijente koji imaju česte epizode hipoglikemije ili one kojima je svijest o upozoravajućim znacima hipoglikemije ili reducirana ili je uopće nemaju. Potrebno je razmotriti da li je pod ovakvim okolnostima preporučljivo voziti ili upravljati mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sljedeći neželjeni efekti iz kliničkih studija zasnovani na iskustvu sa Diamellom i drugim sulfonilureama, su navedeni na osnovu sistemske organske klasifikacije i prema padajućoj incidenci (vrlo često: $\geq 1/10$; često: $\geq 1/100$ do $1/10$; manje često: $<1/1.000$ do $1/100$; rijetko: $<1/10.000$ do $<1/1.000$; vrlo rijetko: $<1/10.000$), nepoznato (ne može biti procijenjena iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvnog i limfnog sistema

Rijetki: trombocitopenija, leukopenija, granulocitopenija, agranulocitoza, eritropenija, hemolitička anemija kao i pancitopenija. Ovi poremećaji su uglavnom reverzibilni po prestanku liječenja.

Nepoznato: ozbiljna trombocitopenija sa brojem trombocita manjim od 10,000/ μ l i trombocitopenična purpura.

Poremećaj imunog sistema

Vrlo rijetko: leukocitoklastični vaskulitis, umjerene reakcije preosjetljivosti koje mogu progredirati do ozbiljnih reakcija praćenih dispneom, padom krvnog pritiska i ponekada šokom.

Nepoznato: unakrsna alergija na sulfoniluree, sulfonamide ili srodne supstance.

Poremećaj metabolizma i prehrane

Rijetko: hipoglikemija

Hipoglikemijske reakcije se uglavnom javljaju odmah, mogu biti ozbiljne i nije ih uvijek lako korigirati. Pojava (učestalost) takvih reakcija ovisi, kao i kod drugih hipoglikemijskih terapija o individualnim faktorima kao što su dijetalne navike i doziranje (vidjeti više u sekciji 4.4.).

Poremećaji oka

Nepoznato: prolazne smetnje vida, posebno nakon inicijacije tretmana, usljed promjena koncentracije glukoze u krvi.

Gastrointestinalni poremećaji

Vrlo rijetko: mučnina, povraćanje, dijareja, abdominalna distenzija, abdominalna nelagoda i abdominalna bol i ponekad kao rezultat imaju prekid terapije.

Hepatobilijarni poremećaji

Nepoznato: porast hepatalnih enzima.

Vrlo rijetko: oštećenje hepatalne funkcije (npr. sa holestazom i žuticom), hepatitis, zatajenje jetre.

Poremećaj kože i potkožnih tkiva

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti na koži, kao što su pruritus (svrbež), osip, urtikarija, te reakcije fotosenzitivnosti.

Ispitivanja

Vrlo rijetko: smanjenje koncentracije natrija u krvi.

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
 - putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba
- Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: b.tubic@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Simptomi

U slučaju predoziranja može se razviti hipoglikemija u trajanju od 12 do 72 sata, koja se može ponoviti poslije inicijalnog oporavka. Simptomi se ne moraju pojaviti do 24 sata nakon ingestije. Općenito se preporučuje bolnički nadzor. Moguća je pojava mučnine, povraćanja i epigastrične boli. Hipoglikemija može biti praćena neurološkim simptomima poput nemira, tremora, smetnji vida, problemima koordinacije, pospanošću, komom i konvulzijama.

Liječenje

Tretman se primarno sastoji u preveniranju apsorpcije izazivanjem povraćanja, zatim uzimanje vode ili limunade sa aktivnim ugljem (adsorbens) i natrij sulfata (laksativ). Ako su ingestirane velike količine, indicirana je lavaža želuca, a potom unos aktivnog uglja i natrij sulfata. U slučaju ozbiljnog predoziranja, indicirana je hospitalizacija na odjelu intenzivne njege. Potrebno je što prije započeti sa administracijom glukoze, ako je potrebno i u vidu intravenske bolus injekcije od 50 ml 50%-nog rastvora, nakon čega slijedi infuzija 10%-nog rastvora, uz strogi nadzor koncentracije glukoze u krvi. Daljnje liječenje treba biti simptomatsko.

U tretmanu hipoglikemije kod dojenčadi i male djece izazvane slučajnim unosom Diamella, doziranje glukoze mora biti pažljivo kontrolirano kako bi se izbjegla mogućnost razvoja opasne hiperglikemije. Koncentracija glukoze u krvi mora biti pažljivo praćena.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska grupa: lijekovi za smanjenje koncentracije glukoze u krvi: sulfonamidi, derivati uree. ATC kod: A10BB12

Glimepirid je oralno aktivna hipoglikemijska supstanca koja spada u grupu derivata sulfoniluree.

Koristi se u terapiji inzulina neovisnog diabetesa melitusa.

Glimepirid djeluje uglavnom stimulacijom oslobađanja inzulina iz beta ćelija pankreasa.

Kao i kod drugih sulfonilurea, ovaj efekat se zasniva na povećanju odgovora beta ćelija pankreasa na fiziološki stimulus glukoze. Uz to, izgleda da glimepirid ima izražene ekstrapankreasne efekte, takođe postulirane i za druge sulfoniluree.

Oslobađanje inzulina

Derivati sulfoniluree reguliraju sekreciju inzulina zatvaranjem kalijevih kanala osjetljivih na ATP u membranama beta ćelija pankreasa. Zatvaranje kalijevih kanala inducira depolarizaciju beta ćelije i ima za rezultat - zbog otvaranja kalcijevih kanala - povećani ulazak kalcija u ćeliju. To dovodi do oslobađanja inzulina egzocitozom.

Glimepirid se sa velikom sposobnošću izmjene veže na protein u membrani beta ćelije koji je povezan sa kalijevim ATP-senzitivnim kanalima i koji se razlikuje od uobičajenog mjesta na koje se vezuju drugi derivati sulfoniluree.

Ekstrapankreasna aktivnost

Među ekstrapankreasne efekte ubrajaju se, na primjer, povećanje senzitivnosti perifernih tkiva na inzulina, i smanjenje pohrane inzulina u jetri.

Glukoza iz krvi ulazi u periferno mišićno i masno tkivo pomoću posebnih transportnih proteina, lociranih u membrani ćelija. Prenos glukoze u ta tkiva ograničava (kontrolira) brzinu iskorištavanja glukoze.

Glimepirid vrlo brzo povećava broj aktivnih glukoznih transportnih molekula u plazmatskoj membrani mišićnih i masnih ćelija, čime se stimulira unos glukoze.

Glimepirid pojačava aktivnost fosfolipaze C specifične za glikozil-fosfatidilinozitol, koja može biti u korelaciji s lijekom izazvanom lipogenezom i glikogenezom u izoliranim masnim i mišićnim ćelijama. Glimepirid inhibira stvaranje glukoze u jetri povećavanjem intracelularne koncentracije fruktozo -2,6-difosfata, koji pak inhibira glukoneogenezu.

Općenito

Minimalna efektivna peroralna doza, u zdravih osoba, iznosi približno 0,6 mg. Djelovanje glimepirida dozno je ovisno i reproducibilno. Smanjenje lučenja inzulina, kao fiziološki odgovor na akutni fizički napor, zadržava se i pod terapijom glimepirida.

Nije uočena nikakva značajna razlika u djelovanju lijeka uzetog 30 minuta prije jela ili neposredno prije jela. Kod pacijenata sa dijabetesom, dobra se metabolička kontrola tokom 24 sata može postići doziranjem jednom na dan.

Premda je hidroksi-metabolit glimepirida uzrokovao slabo, ali značajno smanjenje serumske koncentracije glukoze u zdravih dobrovoljaca, to je samo manji dio ukupnog djelovanja lijeka.

Kombinirana terapija sa metforminom

Jedna studija je pokazala da se u bolesnika, u kojih se primjerena kontrola ne može postići maksimalnim dnevnim dozama metformina, bolja metabolička kontrola može postići konkomitantnom primjenom sa glimepiridom nego metforminom samim.

Kombinirana terapija sa inzulinom

Podaci o kombiniranoj terapiji sa inzulinom su ograničeni. U pacijenata, koji nisu adekvatno kontrolirani maksimalnom dozom glimepirida, može se uvesti konkomitantna inzulinska terapija. U dva je ispitivanja, kombinacijom tih dvaju lijekova postignut jednak napredak u metaboličkoj kontroli kao i inzulinom samim; pri kombiniranom liječenju je, međutim, potrebna niža prosječna doza inzulina.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

U 285 ispitanika dječje dobi (8-17 godina) koji boluju od diabetesa tipa 2, provedena je aktivna, kontrolirana klinička studija (glimepirid u količini do 8 mg dnevno ili metformin do 2,000 mg dnevno) u trajanju od 24 sedmice.

Oba, glimepirid i metformin pokazali su značajan pad HbA1c (glimepirid -0.95 (sg 0.41); metformin -1.39 (sg 0.40)). Nisu primjećene značajne razlike unutar ispitivanih grupa. Glimepirid nije pokazao superiornost u odnosu na metformin.

Nakon liječenja glimepiridom, kod djece u odnosu na odrasle pacijente koji boluju od diabetesa melitusa tipa 2 nije došlo do zabrinjavajućih podataka koji se odnose na sigurnost. U pacijenata pedijatrijske populacije nisu dostupni dugoročni podaci o sigurnosti i efikasnosti.

5.2. Farmakokinetičke osobine

Apsorpcija

Bioraspoloživost glimepirida nakon oralne primjene je potpuna. Unos hrane ne utiče znatnije na apsorpciju, jedino se malo smanji brzina apsorpcije. Maksimalne serumske koncentracije (C_{max}) se postižu otprilike 2,5 sata nakon peroralne primjene (srednja koncentracija iznosi 0,3 $\mu\text{g/ml}$ nakon višekratne administracije doze od 4 mg dnevno) i postoji linearni odnos između doze s jedne, i C_{max} i AUC (površina ispod krive koncentracija/vrijeme) sa druge strane.

Distribucija

Volumen distribucije glimepirida je veoma malen (oko 8,8 litara) što grubo odgovara distribucionom prostoru albumina, visokom stepenu vezivanja za proteine (>99%) i malom klirensu (oko 48 ml/min). U životinja se glimepirid izlučuje u majčino mlijeko. Glimepirid prolazi kroz placentu. Slabo prolazi kroz hematoencefalnu barijeru.

Biotransformacija i eliminacija

Srednje dominantno vrijeme poluživota u serumu, što je mjerodavno za serumske koncentracije u uslovima višekratnog doziranja, iznosi oko 5 do 8 sati. Nakon administracije visokih doza, izmjerena su neznatno duža vremena poluživota.

Nakon jednokratne doze radioaktivno markiranog glimepirida, 58% radioaktivnosti je detektovano u urinu, a 35% u stolici. Nepromijenjena supstanca nije detektovana u urinu. I u urinu i u fecesu dokazana su dva metabolita - koja najvjerojatnije potiču od jetrenog metaboliziranja (uglavnom citohromom CYP2C9): hidroksi i karboksi derivat. Nakon oralne primjene glimepirida, terminalno vrijeme poluživota ovih metabolita iznosilo je 3 do 6 sati kod prvog i 5 do 6 sati kod drugog metabolita. Poređenje jednokratnog i višestrukog doziranja jedanput na dan nije pokazalo statistički značajne razlike u farmakokinetici, a intraindividualna varijabilnost je bila veoma mala. Nije bilo značajne akumulacije lijeka.

Posebne populacije

Farmakokinetika je i kod muškaraca i kod žena bila slična, kao i kod mladih i starijih (iznad 65 godina) bolesnika. Kod pacijenata sa niskim klirensom kreatinina uočena je tendencija (sklonost) porasta klirensa glimepirida, uz smanjenje njegove srednje koncentracije u serumu, što je najvjerojatnije rezultat brže eliminacije kao posljedice slabijeg vezivanja na proteine. Renalna eliminacija ovih dvaju metabolita je bila umanjena. Smatra se da ti bolesnici nisu izloženi dodatnom riziku od akumulacije lijeka.

Farmakokinetika u pet pacijenata bez dijabetesa, nakon hirurškog zahvata na žučovodu, je bila slična onoj kod zdravih ljudi.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju u kojem se evaluirala farmakokinetika, sigurnost i tolerabilnost pojedinačne doze od 1 mg glimepirida u 30 pacijenata pedijatrijske populacije (4 djece od 10 do 12 godina i 26 djece od 12 do 17 godina) sa dijabetesom tipa 2 srednja vrijednost AUC(0-posljednja), C_{max} i $t_{1/2}$ bili su slični vrijednostima dobivenih u odraslih.

5.3. Prekliničke studije o bezbjednosti lijeka

U prekliničkim ispitivanjima efekti su uočeni tek pri izloženosti aktivnoj supstanci koja je bila znatno veća od najveće izloženosti u ljudi, što znači da ti efekti nemaju većeg značaja za kliničku primjenu, ili su bili posljedica farmakodinamskog djelovanja (hipoglikemija) supstance. Taj se nalaz zasniva na studijama konvencionalne farmakologije (sigurnosti), studijama toksičnosti nakon ponovljene doze, genotoksičnosti, karcinogenosti i reproduktivne toksičnosti. Smatra se da su neželjeni efekti uočeni kasnije, pri provjeri reproduktivne toksičnosti (embriotoksičnost, teratogenost i razvojna toksičnost), bile posljedica hipoglikemijskog efekta tvari u gravidnih ženki i mladunčadi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Laktoza monohidrat
- mikrokristalna celuloza,
- kopovidon,
- natrijev škrobni glikolat,
- magnezijum stearat.
-

Film: TopMill žuti (DIAMELL 1 mg, DIAMELL 2 mg), purificirana voda

6.2. Inkopatibilnosti

Nema poznatih inkopatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe 3 godine.

6.4. Specijalni zahtjevi čuvanja lijeka

Diamell tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!

Ne postoje posebne mjere pri čuvanju lijeka.

Priroda i sadržaj pakovanja

Kartonska kutija lijeka sa 30 tableta od 1mg glimepirida u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta).

Kartonska kutija lijeka sa 30 tableta od 2 mg glimepirida u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta).

Kartonska kutija lijeka sa 30 tableta od 3 mg glimepirida u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta).

Kartonska kutija lijeka sa 30 tableta od 4 mg glimepirida u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta).

6.6 Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz liječnički recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O STAVLJANJU LIJEKA U PROMET:

DIAMELL, 30 tableta od 1 mg u kutiji: 04-07.3-2-5154/15 od 17.11.2015.

DIAMELL, 30 tableta od 2 mg u kutiji: 04-07.3-2-5155/15 od 17.11.2015.

DIAMELL, 30 tableta od 3 mg u kutiji: 04-07.3-2-5156/15 od 17.11.2015.

DIAMELL, 30 tableta od 4 mg u kutiji: 04-07.3-2-5157/15 od 17.11.2015.

9. Datum posljednje revizije teksta

Novembar, 2015.

