

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

MELPAMID  
1 mg  
tablete  
*glimepirid*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 1 mg glimepirida.

Pomoćne supstance s poznatim djelovanjem: laktoza, boja *sunset yellow* (E110).

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

MELPAMID 1 mg tablete su narandžaste boje, okruglog oblika, bikonveksne.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

MELPAMID je indiciran za liječenje dijabetes melitusa tipa 2, kada dijeta, tjelovježba i smanjenje tjelesne težine sami po sebi nisu dovoljni.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Osnova uspješnog liječenja dijabetesa su pravilna ishrana, redovna fizička aktivnost, kao i rutinske kontrole krvi i urina. Tablete ili inzulin ne mogu nadomjestiti pacijentovo nepridržavanje preporučenoj dijeti.

##### Doziranje

Doza se određuje prema rezultatima mjerenja glukoze u krvi i urinu.

Početna doza je 1 mg glimepirida na dan. Ako je postignuta dobra kontrola, ovu dozu bi trebalo primjenjivati u i terapiji održavanja.

Za različite režime doziranja, dostupne su odgovarajuće jačine lijeka.

Ako kontrola nije zadovoljavajuća, dozu glimepirida trebalo bi povećavati u skladu s kontrolom glikemije, na postepen način, s intervalom od oko jedne do dvije sedmice između svakog postupka, do doze od 2, 3 ili 4 mg glimepirida na dan.

Doza veća od 4 mg glimepirida na dan, daje bolje rezultate samo u iznimnim slučajevima. Maksimalna preporučena doza je 6 mg glimepirida na dan.

U pacijenata koji nisu adekvatno kontrolirani s maksimalnom dnevnom dozom metformina, može se započeti istovremeno liječenje glimepiridom.

Zadržavajući dozu metformina, liječenje glimepiridom se započinje s malom dozom, koja se potom titracijom povećava ovisno o željenom nivou metaboličke kontrole, sve do maksimalne dnevne doze. Kombinirano liječenje treba započeti uz strogi medicinski nadzor.

U pacijenata neadekvatno kontrolisanih maksimalnom dnevnom dozom MELPAMIDA, po potrebi se može započeti istovremeno liječenje inzulinom. Pri tome, doza glimepirida ostaje ista, a liječenje inzulinom započinje se primjenom male doze koja se titracijom povećava, ovisno o željenom nivou metaboličke kontrole. Kombinirano liječenje treba započeti uz strogi medicinski nadzor.

Obično je dovoljna jedna doza glimepirida na dan. Preporučuje se ovu dozu primijeniti neposredno prije ili tokom obilnijeg doručka, ili, ukoliko pacijent ne doručkuje, neposredno prije ili tokom prvog glavnog obroka.

Ako se zaboravi primijeniti jedna doza, to se ne bi trebalo popravljati povećanjem sljedeće doze.

Ako pacijent ima hipoglikemijsku reakciju pri dozi od 1 mg glimepirida na dan, to upućuje da bi se bolest mogla kontrolirati samo s dijetom.

Tokom liječenja, poboljšanje kontrole dijabetesa povezuje se s povećanjem osjetljivosti na inzulin, pa se potrebe za glimepiridom mogu smanjiti. Da bi se izbjegla hipoglikemija, pravovremeno smanjenje doze ili prekid liječenja mora se stoga razmotriti. Promjena doze može također biti potrebna u slučaju promjene tjelesne težine ili načina života pacijenta, ili, ako postoje drugi faktori koji povećavaju rizik od hipoglikemije ili hiperglikemije.

#### *Prelazak s drugih oralnih antidijabetika na glimepirid*

Prelazak s drugih oralnih antidijabetika na glimepirid, generalno se može uraditi. Pri prelasku na glimepirid, trebaju se uzeti u obzir jačina i poluživot lijeka s kojim je pacijent bio prethodno liječen. U nekim slučajevima, posebno kod antidijabetika dugog poluživota (npr. hlorpropamid), savjetuje se *wash out* period (period ispiranja/potpune eliminacije lijeka iz organizma) od nekoliko dana, kako bi se minimizirao rizik od hipoglikemijskih reakcija uslijed dodatnog efekta.

Preporučena početna doza iznosi 1 mg glimepirida na dan. Kao što je ranije naznačeno, doza glimepirida može se postepeno povećavati, ovisno o terapijskom odgovoru.

#### *Prelazak s inzulina na glimepirid*

U izuzetnim slučajevima, kada je dijabetes melitus tip 2 regulisan inzulinom, može biti indiciran prelazak na glimepirid. Ovakav prelazak treba provesti pod strogim medicinskim nadzorom.

#### Posebne populacije

##### *Pacijenti s oštećenjem bubrega ili jetre*

U pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ili bubrega lijek je kontraindiciran (vidjeti dio 4.3.).

##### *Pedijatrijska populacija*

Nema dostupnih podataka o primjeni glimepirida u pacijenata mlađih od 8 godina. Podaci o glimepiridu kao monoterapiji u djece uzrasta 8-17 godina su ograničeni (vidjeti dijelove 5.1. i 5.2.).

S obzirom da su dostupni podaci o sigurnosti i efikasnosti u pedijatrijskoj populaciji nedovoljni, takva primjena glimepirida se i ne preporučuje.

#### Način primjene

Za oralnu primjenu. Tabletu treba progutati bez žvakanja, s nešto tečnosti.

### **4.3. Kontraindikacije**

Glimepirid je kontraindiciran u pacijenata sa sljedećim stanjima:

- Preosjetljivost na glimepirid, druge derivate sulfonilureje ili sulfonamide, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1;
- Dijabetes ovisan o inzulinu;
- Dijabetička koma;

- Ketoacidoza;
- Teški poremećaji funkcije bubrega ili jetre. U slučaju teških poremećaja funkcije bubrega ili jetre, potreban je prelazak na inzulin.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

MELPAMID se mora primijeniti neposredno prije ili za vrijeme obroka.

Kada se obroci ne uzimaju redovno ili se u potpunosti preskaču, liječenje glimepiridom može dovesti do hipoglikemije. Mogući simptomi hipoglikemije uključuju: glavobolju, jaku glad, mučninu, povraćanje, iscrpljenost, pospanost, poremećaj spavanja, nemir, agresivnost, oslabljenu koncentraciju, pozornost i brzinu reagiranja, depresiju, smetenost, poremećaje govora i vida, afaziju, tremor, parezu, senzorne smetnje, omaglicu, bespomoćnost, gubitak samokontrole, delirij, cerebralne konvulzije, somnolenciju i gubitak svijesti sve do kome (uključujući i komu), plitko disanje i bradikardiju. Pored toga, mogu biti prisutni znaci adrenergične kontraregulacije kao što su: znojenje, ljepljiva koža, anksioznost, tahikardija, hipertenzija, palpitacije, angina pektoris i srčane aritmije.

Klinička slika teškog napada hipoglikemije može nalikovati moždanom udaru.

Simptomi se gotovo uvijek mogu brzo kontrolirati unosom ugljikohidrata (šećer). Umjetni zaslađivači nemaju efekta.

Iz iskustva s ostalim derivatima sulfonilureje, poznato je da se usprkos uspješnim početnim protumjerama, hipoglikemija može ponovno pojaviti.

Teška hipoglikemija ili produžena hipoglikemija, koja je samo privremeno kontrolirana s uobičajenim količinama šećera, zahtijeva hitno medicinsko liječenje, a ponekad i hospitalizaciju.

Faktori koji pogoduju pojavi hipoglikemije uključuju:

- nespremnost ili (češće u starijih pacijenata) nesposobnost pacijenta za saradnju;
- pothranjenost, neredovno uzimanje ili preskakanje obroka, ili periodi gladovanja;
- promjene u načinu ishrane;
- neravnotežu između fizičkog napora i unosa ugljikohidrata;
- konzumaciju alkohola, naročito u kombinaciji s izostavljanjem obroka;
- oštećenu funkciju bubrega;
- tešku disfunkciju jetre;
- predoziranje MELPAMIDOM;
- određene nekompenzirane poremećaje endokrinog sistema koji utiču na metabolizam ugljikohidrata ili na kontraregulaciju hipoglikemije (npr. u određenim poremećajima funkcije tiroidne žlijezde, te u slučaju insuficijencije prednje hipofize ili adrenokortikalne insuficijencije);
- istovremenu primjenu nekih drugih lijekova (vidjeti dio 4.5.).

Liječenje glimepiridom zahtijeva redovno praćenje nivoa glukoze u krvi i urinu. Dodatno se preporučuje i određivanje udjela glikoziliranog hemoglobina.

Za vrijeme liječenja glimepiridom, zahtijevaju se redovne kontrole jetrenih i hematoloških parametara (naročito leukocita i trombocita).

U stresnim situacijama (nezgode, akutne operacije, infekcije praćene s vrućicom i sl.), može biti indiciran privremeni prelazak na inzulin.

Nema iskustva s primjenom glimepirida u pacijenata s teškim oštećenjem funkcije jetre ili u pacijenata na dijalizi. U pacijenata s teškim oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije indiciran je prelazak na inzulin.

Liječenje derivatima sulfonilureje, u pacijenata s nedostatkom G6PD (glukoza-6 fosfat dehidrogenaze) može dovesti do hemolitičke anemije. Budući da je glimepirid lijek iz skupine derivata sulfonilureje,

potreban je oprez pri njegovoj primjeni u pacijenata s nedostatkom G6PD. Također, treba se razmotriti i uključivanje alternativnog lijeka koji nije derivat sulfonilureje.

MELPAMID sadrži laktazu. Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom „Lapp laktaze“ ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom, ne bi trebali primjenjivati ovaj lijek.

MELPAMID 1 mg tablete sadrže boju *sunset yellow* (E110), koja može prouzrokovati alergijski tip reakcija.

MELPAMID sadrži natrij, manje od 1 mmol (23 mg) po jednoj tableti, u osnovi ne sadrži natrij.

#### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremena primjena glimepirida i nekih drugih lijekova, može uzrokovati neželjena povećanja, ali i smanjenja hipoglikemijskog djelovanja glimepirida. Iz ovog razloga, drugi lijekovi mogu se primjenjivati istovremeno s glimepiridom samo uz znanje (ili na recept) ljekara.

Glimepirid se metabolizira pomoću citohroma P450 2C9 (CYP2C9). Poznato je da na metabolizam glimepirida utiče istovremena primjena induktora CYP2C9 (npr. rifampicin) ili inhibitora CYP2C9 (npr. flukonazol).

Rezultati *in vivo* studija interakcija koji su zabilježeni u literaturi, pokazuju da flukonazol, jedan od najpotentnijih inhibitora CYP2C9, dvostruko povećava AUC (površina ispod krive, engl. *Area Under the Curve*) glimepirida.

Na temelju iskustava s glimepiridom i s drugim derivatima sulfonilureje, sljedeće interakcije se trebaju pratiti:

Do potenciranja efekta snižavanja glukoze u krvi, a posljedično, u pojedinim slučajevima i do hipoglikemije, može doći pri istovremenoj primjeni nekog od sljedećih lijekova:

- fenilbutazon, azapropazon i oksifenbutazon;
- inzulin i oralni antidiabetici, poput metformina;
- salicilati i p-amino-salicilna kiselina;
- anabolički steroidi i muški spolni hormoni;
- kloramfenikol, određeni dugodjelujući sulfonamidi, tetraciklini, kinolonski antibiotici i klaritromicin;
- kumarinski antikoagulansi;
- fenfluramin;
- dizopiramid;
- fibrati;
- ACE inhibitori;
- fluoksetin, inhibitori MAO;
- alopurinol, probenecid, sulfinpirazon;
- simpatolitici;
- ciklofosfamid, trofosfamid, ifosfamid;
- mikonazol, flukonazol;
- pentoksifilin (visoke doze primijenjene parenteralno);
- tritokvalin.

Do slabljenja efekta snižavanja glukoze u krvi, a posljedično, u pojedinim slučajevima i do povećanih nivoa glukoze u krvi, može doći pri istovremenoj primjeni nekog od sljedećih lijekova:

- estrogeni i progestogeni;
- saluretici, tiazidni diuretici;
- lijekovi koji stimuliraju štitnu žlijezdu, glukokortikoidi;
- derivati fenotiazina, hlorpromazin;
- adrenalin i simpatomimetici;
- nikotinska kiselina (velike doze) i derivati nikotinske kiseline;

- laksativi (dugotrajna primjena);
- fenitoin, diazoksid;
- glukagon, barbiturati i rifampicin;
- acetazolamid.

H<sub>2</sub> antagonisti, beta blokatori, klonidin i rezerpin, mogu dovesti do potenciranja ili do slabljenja efekta snižavanja glukoze u krvi.

Pod uticajem simpatolitika, kao što su beta-blokatori, klonidin, gvanetidin i rezerpin, znaci adrenergične kontraregulacije na hipoglikemiju mogu biti smanjeni ili čak izostati.

Konzumacija alkohola može na nepredvidiv način potencirati ili oslabiti hipoglikemijsko djelovanje glimepirida.

Glimepirid može potencirati ili oslabiti efekte kumarinskih derivata.

Kolesevelam se veže na glimepirid i smanjuje apsorpciju glimepirida iz gastrointestinalnog trakta. Interakcija nije opažena kada se glimepirid primjenjivao najmanje 4 sata prije kolesevelama. Stoga, glimepirid treba primjenjivati najmanje 4 sata prije kolesevelama.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

###### *Rizik povezan s dijabetesom*

Abnormalni nivoi glukoze u krvi tokom trudnoće, povezani su s većom incidencom kongenitalnih anomalija i perinatalnog mortaliteta. Zbog toga se nivo glukoze u krvi tokom trudnoće mora pažljivo pratiti, da bi se izbjegao teratogeni rizik. U ovakvim okolnostima zahtijeva se primjena inzulina. Pacijentice koje planiraju trudnoću, trebaju o tome obavijestiti svog ljekara.

###### *Rizik povezan s glimepiridom*

Nema odgovarajućih podataka o primjeni glimepirida u trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost, koja je vjerovatno bila povezana s farmakološkim djelovanjem (hipoglikemija) glimepirida (vidjeti dio 5.3.).

Zbog svega navedenog, glimepirid ne bi trebalo primjenjivati tokom cijele trudnoće.

U slučaju liječenja glimepiridom, pacijenticu koja planira trudnoću ili joj se trudnoća otkrije, treba što prije prebaciti na liječenje inzulinom.

##### Dojenje

Izlučivanje glimepirida u majčino mlijeko nije poznato. Glimepirid se izlučuje u mlijeko pacova. Budući da se ostali derivati sulfonilureje izlučuju u majčino mlijeko, te zbog postojanja rizika od hipoglikemije u dojenčadi, dojenje se tokom liječenja glimepiridom ne preporučuje.

#### **4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Nisu provedena studije o djelovanjima glimepirida na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

Sposobnost koncentracije i reagiranja pacijenta može biti oslabljena, kao rezultat hipoglikemije ili hiperglikemije, ili na primjer, kao rezultat oslabljenog vida. Ovo može predstavljati opasnost u situacijama gdje su ove sposobnosti posebno bitne (npr. prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama).

Pacijente treba posavjetovati da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli hipoglikemiju za vrijeme vožnje. To je naročito važno u pacijenata koji nisu svjesni ili su djelomično svjesni upozoravajućih simptoma

hipoglikemije ili imaju česte epizode hipoglikemije. Trebalo bi razmotriti da li je uputno upravljati vozilima i mašinama u ovim okolnostima.

#### 4.8. Neželjena djelovanja

Sljedeće neželjene reakcije iz kliničkih ispitivanja, koje se baziraju na iskustvo s glimepiridom i s ostalim derivatima sulfonilureje, podijeljene su u grupe prema MedRA klasifikaciji organskih sistema i u padajućem nizu prema učestalosti javljanja: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1.000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10.000$  i  $< 1/1.000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10.000$ ), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

MedRA klasifikacija organskih sistema	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema	trombocitopenija, leukopenija, granulocitopenija, agranulocitoza, eritropenija, hemolitička anemija i pancitopenija, koje se obično povlače po prestanku primjene lijeka		teška trombocitopenija s brojem trombocita manjim od 10.000/ $\mu$ l i trombocitopenična purpura
Poremećaji imunološkog sistema		leukocitoklastični vaskulitis, blage reakcije preosjetljivosti koje se mogu razviti u ozbiljne reakcije s dispnejom, padom krvnog pritiska i ponekad šokom	moguća je ukrštena preosjetljivost s derivatima sulfonilureje, sulfonamidima ili njima srodnim supstancama
Poremećaji metabolizma i ishrane	hipoglikemija <sup>1</sup>		
Poremećaji oka			prolazne smetnje vida <sup>2</sup>
Poremećaji probavnog sistema		mučnina, povraćanje, dijareja, abdominalna distenzija, nelagoda i bol u abdomenu, što rijetko dovodi do prekida liječenja	disgeuzija
Poremećaji jetre i žuči		abnormalna funkcije jetre (npr. s holestazom i žuticom), hepatitis i zatajenje jetre	povećani jetreni enzimi
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			kožne reakcije preosjetljivosti, koje se mogu se ispoljiti u vidu svrbeža, osipa, urtikarije i fotosenzitivnosti, alopecija

Pretrage		smanjenje natrija u krvi	dobijanje na težini <sup>3</sup>
----------	--	--------------------------	----------------------------------

<sup>1</sup> Ove hipoglikemijske reakcije se uglavnom događaju odmah, mogu biti teške i nije ih uvijek lako korigovati. Pojava ovih reakcija ovisi, kao i s ostalim hipoglikemijskim terapijama, o individualnim faktorima kao što su prehrambene navike i doza (vidjeti dalje u dijelu 4.4.).

<sup>2</sup> Mogu se javiti posebno na početku liječenja kao posljedica promjena nivoa šećera u krvi.

<sup>3</sup> Glimepirid, kao i sve sulfonilureje, može dovesti do povećanja tjelesne težine

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja 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 koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

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

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://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: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

## **4.9. Predoziranje**

### Simptomi

Nakon ingestije prevelike doze glimepirida može doći do hipoglikemije koja traje od 12 do 72 sata, a koja se nakon početnog oporavka može ponoviti. Može se desiti da simptomi nisu prisutni i do 24 sata nakon ingestije. Općenito se preporučuje bolnički nadzor. Mogu se javiti mučnina, povraćanje i bol u epigastriju. Hipoglikemija uglavnom može biti udružena s neurološkim simptomima kao što su: nemir, tremor, smetnje vida, problemi s koordinacijom, pospanost, koma i konvulzije.

Akutno predoziranje kao i dugotrajno liječenje prevelikom dozom glimepirida može dovesti do teške hipoglikemije opasne po život.

### Liječenje

Čim se otkrije predoziranje MELPAMIDOM, potrebno je bez odlaganja obavijestiti ljekara. Pacijent mora odmah uzeti šećer, ako je moguće u obliku glukoze, osim ako je ljekar već preuzeo odgovornost za liječenje predoziranja. Neophodno je pažljivo praćenje sve dok se ljekar ne uvjeri da je pacijent izvan opasnosti. Mora se imati na umu da se hipoglikemija može ponoviti nakon početnog oporavka.

U slučaju blage epizode hipoglikemije, liječenje se primarno sastoji od oralne primjene glukoze. Reakcije teške hipoglikemije zahtijevaju hitno liječenje.

Značajno predoziranje lijekom MELPAMID i teške reakcije sa znakovima poput gubitka svijesti ili drugih ozbiljnih neuroloških poremećaja su hitni medicinski slučajevi i zahtijevaju hitno liječenje. Indiciran je prijem u bolnicu u jedinicu intenzivnog liječenja.

Kod unosa velikih količina MELPAMIDA indicirano je ispiranje želuca, unutar 1h od primjene, nakon čega se daje aktivni ugljen, natrij sulfat i oktreatid. Primjenu glukoze potrebno je započeti što je prije moguće, prema potrebi intravenskom injekcijom u bolusu od 50 ml 50%-tne otopine, nakon koje se daje infuzija 10%-tne otopine uz strogu kontrolu glukoze u krvi kroz barem 24h. Alternativno se u odraslih pacijenata može razmotriti primjena glukagona. Daljnje liječenje mora biti simptomatsko.

U teškim slučajevima s dugotrajnim tokom, hipoglikemija ili opasnost od ponovnog nastanka hipoglikemije može trajati nekoliko dana.

Posebno kada se liječi hipoglikemija zbog nehotičnog uzimanja MELPAMIDA od strane dojenčadi i male djece, mora se pažljivo kontrolirati doza primijenjene glukoze, da bi se izbjegla mogućnost izazivanja opasne hiperglikemije. Glukoza u krvi treba biti pažljivo praćena.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući inzuline; Derivati sulfonilureje. Prateći ATC kod lijeka je: A10BB12.

Glimepirid je oralno aktivna hipoglikemijska supstanca, koja pripada skupini derivata sulfonilureje. Može se primijeniti u liječenju inzulina neovisnog dijabetes melitusa.

#### Mehanizam djelovanja

Glimepirid djeluje uglavnom stimuliranjem otpuštanja inzulina iz beta ćelija pankreasa. Kao i kod ostalih derivata sulfonilureje, ovo se djelovanje zasniva na povećanju odgovora beta ćelija pankreasa na fiziološki poticaj glukoze. Dodatno, izgleda da glimepirid ima i značajne ekstrapankreatične efekte, što je odlika i drugih derivata sulfonilureje.

#### Otpuštanje inzulina

Derivati sulfonilureje reguliraju sekreciju inzulina zatvaranjem ATP-osjetljivih kalijevih kanala u membranama beta ćelija. Zatvaranjem kalijevih kanala potiče se depolarizacija beta ćelija, a to rezultira s otvaranjem kalcijevih kanala i povećanim influsom kalcija u ćelije.

Ovo dovodi do otpuštanja inzulina kroz proces egzocitoze.

Glimepirid se veže velikom brzinom izmjenjivanja za membranski protein beta ćelija, koji je povezan s ATP-osjetljivim kalijevim kanalom, a to se razlikuje od uobičajenog mjesta vezivanja drugih derivata sulfonilureje.

#### Ekstrapankreatično djelovanje

Efekti glimepirida izvan pankreasa su, na primjer, poboljšanje osjetljivosti perifernih tkiva na inzulina i smanjenje preuzimanja inzulina od strane jetre.

Preuzimanje glukoze iz krvi u periferna mišićna i masna tkiva, odvija se putem posebnih transportnih proteina, koji se nalaze u membranama ćelija. Transport glukoze u ova tkiva je ograničavajući korak kod brzine iskorištavanja glukoze. Glimepirid vrlo brzo povećava broj aktivnih transportnih molekula glukoze, u plazmatskim membranama mišićnih i masnih ćelija, što rezultira stimuliranim preuzimanjem glukoze.

Glimepirid povećava aktivnost glikozil-fosfatidilinozitol-specifične fosfolipaze C, što može biti u korelaciji s lijekovima induciranim lipogenezom i glikogenezom u izoliranim masnim i mišićnim ćelijama. Glimepirid koči stvaranje glukoze u jetri putem povećanja koncentracije fruktoza-2,6-bisfosfata unutar ćelija, što zauzvrat inhibira glukoneogenezu.

#### Općenito

U zdravih osoba, minimalna efektivna oralna doza je oko 0.6 mg. Djelovanje glimepirida je dozno-zavisno i može se ponovo proizvesti. Smanjenje sekrecije inzulina, kao fiziološki odgovor na akutni fizički napor, prisutno je i pri korištenju glimepirida.

Nema značajne razlike u djelovanju glimepirida primijenjenog 30 minuta prije ili neposredno prije obroka. U pacijenata s dijabetesom, dobra metabolička kontrola tokom 24 sata može se ostvariti s primjenom jedne dnevne doze lijeka.

Iako je u zdravih osoba, hidroksi-metabolit glimepirida uzrokovao malo, ali značajno sniženje serumske glukoze, to predstavlja samo minoran udio u ukupnom efektu lijeka.

### Kombinirano liječenje s metforminom

Jedna studija je pokazala, da se u pacijenata u kojih se primjerena kontrola glikemije ne može postići s najvećom dnevnom dozom samog metformina, bolja metabolička kontrola ostvaruje istovremenim liječenjem s glimepiridom.

### Kombinirano liječenje s inzulinom

Podaci o kombiniranom liječenju s inzulinom su ograničeni. Pacijenti u kojih se primjerena kontrola glikemije ne može ostvariti s najvećom dozom glimepirida, mogu započeti istovremeno liječenje inzulinom.

U dvije studije s kombiniranim liječenjem, postignuto je jednako poboljšanje metaboličke kontrole, kao i s primjenom samog inzulina; međutim, pri kombiniranom liječenju bila je potrebna manja prosječna doza inzulina.

### Posebne populacije

#### *Pedijatrijska populacija*

Provedeno je aktivno kontrolirano kliničko ispitivanje (glimepirid do 8 mg na dan ili metformin do 2.000 mg na dan) u trajanju od 24 sedmice, u 285 djece (uzrasta 8 do 17 godina) s dijabetesom tipa 2.

I glimepirid i metformin pokazali su značajno smanjenje HbA<sub>1c</sub> u odnosu na njegove početne vrijednosti (glimepirid -0,95 (s.g. 0,41); metformin -1,39 (s.g. 0,40)). Ipak, glimepirid nije dostigao kriterij neinferiornosti prema metforminu u srednjoj promjeni HbA<sub>1c</sub> u odnosu na početne vrijednosti. Razlika između liječenja, iznosila je 0,44% u korist metformina. Gornja granica (1,05) 95% intervala pouzdanosti za razliku, nije bila ispod 0,3% granice neinferiornosti.

Nakon liječenja glimepiridom, nisu evidentirani novi rizici u pogledu sigurnosti u djece, pri poređenju s odraslim pacijentima s dijabetesom tipa 2. Nema podataka o efikasnosti i sigurnosti dugotrajnog liječenja s glimepiridom u pedijatrijskih pacijenata.

## **5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

### Apsorpcija

Bioraspoloživost glimepirida nakon oralne primjene je potpuna. Unos hrane nema važan uticaj na apsorpciju glimepirida, nego samo blago smanjuje brzinu apsorpcije. Maksimalne koncentracije u serumu (C<sub>max</sub>) postižu se oko 2,5 sata nakon oralne primjene lijeka (srednja vrijednost 0,3 µg/ml, za vrijeme višestruke primjene doze od 4 mg na dan). Postoji linearna povezanost između doze, i C<sub>max</sub> i AUC-a (površina ispod vrijeme/koncentracija krivulje).

### Distribucija

Glimepirid ima vrlo mali volumen distribucije (oko 8,8 litara), što približno odgovara distribucijskom prostoru albumina. U visokom procentu veže se za proteine plazme (>99%) i ima nizak klirens (48 ml/min).

U životinja se glimepirid izlučuje u mlijeko. Glimepirid prolazi u placentu. Prelazak lijeka kroz krvno-moždanu barijeru je slab.

### Metabolizam i eliminacija

Srednji dominantni poluživot lijeka u serumu, koji je od značaja za serumske koncentracije u uslovima višekratnog doziranja, iznosi oko 5 do 8 sati. Nakon primjene visokih doza, zabilježeni su neznatno produženi poluživoti lijeka.

Nakon primjene jedne doze radioaktivno obilježenog glimepirida, 58% radioaktivnosti nađeno je u urinu, a 35% u fecesu. Nepromijenjen oblik lijeka nije pronađen u urinu. Dva metabolita, koji su najvjerojatnije rezultat jetrenog metabolizma (glavni enzim je CYP2C9), identificirani su u urinu i fecesu: hidroksi derivat i karboksi derivat. Nakon oralne primjene glimepirida, terminalni poluživoti ovih metabolita iznosili su 3 do 6 sati, odnosno, 5 do 6 sati.

Značajne razlike u farmakokinetici lijeka nisu uočene nakon usporedbe jednokratnog i višekratnog doziranja jedanput na dan. Individualna varijabilnost bila je vrlo mala. Nije bilo relevantnog nakupljanja lijeka.

### Posebne populacije

Farmakokinetika glimepirida bila je slična u muškaraca i u žena, kao i u mlađih i u starijih (65 godina i više) pacijenata. U pacijenata s niskim klirenskom kreatinina, postojala je sklonost ka povećanju klirensa glimepirida, kao i smanjenju prosječnih koncentracija lijeka u serumu, najvjerojatnije uslijed brže eliminacije zbog slabijeg vezivanja za proteine. Eliminacija oba metabolita putem bubrega bila je oslabljena. U cjelini, ne predviđa se dodatni rizik od nakupljanja glimepirida u ovih pacijenata.

Farmakokinetika glimepirida u pet pacijenata koji nisu dijabetičari, nakon operacije žučnog mjehura, bila je slična farmakokinetici lijeka u zdravih osoba.

### *Pedijatrijska populacija*

U ispitivanju, u kojem su se nakon obroka ispitivale farmakokinetika, sigurnost i podnošljivost pojedinačne doze od 1 mg glimepirida, u 30 pedijatrijskih pacijenata (4 djeteta uzrasta od 10 do 12 godina i 26 djece uzrasta 12-17 godina) s dijabetesom tipa 2, dokazano je da su vrijednosti prosječne  $AUC_{(0-last)}$ ,  $C_{max}$  i  $t_{1/2}$  slične kao i u odraslih pacijenata.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički efekti lijeka pojavili su se pri izlaganju dozama znatno većim od maksimalnih doza kojima su bili izloženi ljudi, indicirajući malu važnost ovoga za kliničku primjenu lijeka, ili su bili povezani sa farmakodinamčkom aktivnošću lijeka (hipoglikemija). Ova spoznaja temelji se na ispitivanjima bazične sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenosti, te reproduktivne toksičnosti. Što se tiče reproduktivne toksičnosti (embriotoksičnost, teratogenost i razvojna toksičnost), uočeni neželjeni efekti smatraju se posljedicom hipoglikemijskog djelovanja lijeka, u ispitivanih ženki i mladunčadi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Spisak pomoćnih supstanci**

- Laktoza
- Natrij skrobni glikolat
- Mikrokristalna celuloza PH 101
- Povidon K 30
- Boja *Sunset yellow* (E110)
- Magnezij stearat

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok trajanja**

36 mjeseci.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

Blister od termoformirajuće PVC folije i aluminijske folije sa sadržajem 15 tableta (2 PVC/Al blistera, u kutiji).

**6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka vrši se u skladu s lokalnom regulativom.

**6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

**7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Bosnalijek d.d.,  
Jukićeva 53, Sarajevo,  
Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

MELPAMID 1 mg: 04-07.3-2-11440/24 od 17.09.2025. godine

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

17.09.2025.godine