

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Trical 1 mg, tablete

Trical 2 mg, tablete

Trical 3 mg, tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Trical 1

Svaka tableta sadrži 1 mg glimepirida.

Trical 2

Svaka tableta sadrži 2 mg glimepirida.

Trical 3

Svaka tableta sadrži 3 mg glimepirida.

Pomoćne supstance sa poznatim učinkom:

Trical 1 mg tablete sadrže 75,40 mg laktoza monohidrata po tableti.

Trical 2 mg tablete sadrže 150,80 mg laktoza monohidrata po tableti.

Trical 3 mg tablete sadrže 149,50 mg laktoza monohidrata po tableti.

Za punu listu pomoćnih supstanci vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Trical 1 mg

Bijele tablete, kosih rubova, u obliku kapsule, bez ovojnice.

Trical 2 mg

Bijele tablete, kosih rubova, u obliku kapsule, bez ovojnice sa diobenom crtom na jednoj strani.

Tableta se može podijeliti na jednake doze.

Trical 3 mg

Žute tablete, kosih rubova, u obliku kapsule, bez ovojnice, sa diobenom crtom na jednoj strani.

Diobena crta nije namjenjena za dijeljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Trical je indiciran u terapiji dijabetes melitusa tipa 2, kada dijeta, fizičke vježbe i redukcija težine sami po sebi nisu dovoljni.

4.2. Doziranje i način primjene

Oralna primjena.

Osnova uspješnog tretmana dijabetesa je kontrolisana ishrana, redovna fizička aktivnost, kao i redovna kontrola nivoa šećera u krvi i urinu. Tablete ili insulin ne mogu kompenzovati ako se pacijent ne pridržava svoje preporučene dijete.

Doziranje

Doziranje se određuje na osnovu rezultata određivanja nivoa glukoze u urinu i krvi.

Početna doza je 1 mg glimepirida dnevno. Ako je postignuta dobra kontrola ova doza treba da bude doza održavanja.

Za drugačije režime doziranja dostupne su odgovarajuće jačine.

Ako kontrola nije zadovoljavajuća, doza treba da se poveća, bazirano na kontroli glikemije, postepeno u intervalima od 1 do 2 sedmice između svakog koraka, do 2 mg, 3 mg ili 4 mg glimepirida dnevno.

Doziranje više od 4 mg glimepirida dnevno daje bolje rezultate u kontroli glikemije samo u izuzetnim slučajevima. Maksimalna preporučena doza je 6 mg glimepirida dnevno.

Kod pacijenata kod kojih nije postignuta adekvatna kontrola maksimalnom dnevnom dozom metformina, može istovremeno biti započeta terapija glimepiridom. Dok se zadržava doza metformina,

terapija glimepiridom počinje sa niskim dozama, i onda se povećava u zavisnosti od postignutog nivoa metaboličke kontrole do maksimalne preporučene doze. Kombinovana terapija bi trebalo da bude započeta pod strogim nadzorom ljekara.

Kod pacijanata kod kojih nije postignuta adekvatna kontrola maksimalnom dnevnom dozom glimepirida, ako je neophodno može istovremeno biti započeta terapija insulinom. Dok se zadržava doza glimepirida, terapija insulinom se započinje sa niskim dozama i onda se povećava u zavisnosti od postignutog nivoa metaboličke kontrole. Kombinovana terapija bi trebalo da bude započeta pod strogim nadzorom ljekara.

Uobičajeno je dovoljno primjeniti jednu dnevnu dozu glimepirida. Preporučuje se da se ta doza uzima neposredno prije ili tokom doručka, ili ako nije uzeta, neposredno ili tokom prvog glavnog obroka. Ako je doza preskočena ne treba je nadoknađivati povećanjem sljedeće doze.

Ako pacijenti imaju hipoglikemijsku reakciju primjenom 1 mg glimepirida dnevno, to ukazuje da se željeni nivo metaboličke kontrole može postići samo sa dijetom.

Tokom trajanja terapije, sa povoljnim učinkom u kontroli dijabetesa koji je povezan sa povećanjem osjetljivosti na insulin, zahtjevi za glimepiridom se mogu smanjiti. Da bi se izbjegla hipoglikemija, glimepirid se može rjeđe uzimati ili se može razmotriti prekid terapije. Promjena u doziranju takođe može biti neophodna, ako nastupe promjene u težini ili načinu života pacijenta, ili drugi faktori koji mogu dovesti do povećanja rizika od hipo ili hiperglikemije.

Prelazak sa terapije drugim oralnim antidijabeticima na terapiju glimepiridom

Prelazak sa terapije drugim oralnim antidijabeticima na terapiju glimepiridom je moguć. Za prelazak na terapiju glimepiridom jačina i poluvrijeme eliminacije prethodnog preparata treba uzeti u obzir. U nekim slučajevima, posebno kod antidijabetika sa dugim poluvremenom eliminacije (npr. hlorpropamid), preporučuje se period prestanka uzimanja terapije od nekoliko dana da bi se minimizirao rizik od hipoglikemijske reakcije zbog njihovog aditivnog efekta.

Preporučena početna doza je 1 mg glimepirida dnevno.

Na osnovu odgovora na glimepirid doziranje može biti postepeno povećano, kao što je navedeno ranije.

Prelazak sa terapije insulinom na terapiju glimepiridom

U izuzetnim slučajevima, gdje su pacijenti sa dijabetes melitusom tip 2 regulisani sa insulinom, može biti indikovani prelazak na terapiju glimepiridom.

Prelazak na terapiju glimepiridom bi trebao da bude sproveden pod strogom kontrolom ljekara.

Posebne populacije

Upotreba kod pacijenata sa renalnim ili hepatskim oštećenjima

Vidjeti poglavlje 4.3.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i efikasnost glimepirida kod djece mlađe od 8 godina nije utvrđena. Za djecu od 8 do 17 godina, postoje samo ograničeni podaci za monoterapiju glimepiridom (vidjeti poglavlja 5.1 i 5.2). Dostupni podaci o sigurnosti i efikasnosti su nedovoljni u pedijatrijskoj populaciji te se stoga takva upotreba ne preporučuje.

Način primjene

Tablete treba progutati bez žvakanja sa malo tečnosti.

4.3. Kontraindikacije

Glimepirid je kontraindiciran kod pacijenata sa sljedećim stanjima:

- preosjetljivost na glimepirid, druge sulfoniluree ili sulfonamide ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u poglavlju 6.1,
- dijabetes melitus tip 1,
- dijabetička koma,
- ketoacidoza,
- teški poremećaji funkcije bubrega ili jetre. U slučaju teških poremećaja funkcije bubrega ili jetre, potreban je prelazak na insulin.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Glimepirid tablete se moraju uzimati neposredno prije ili tokom obroka.

Kada su obroci u nepravilnim intervalima ili se preskaču, terapija sa glimepiridom može da dovede do hipoglikemije. Mogući simptomi hipoglikemije su: glavobolja, nekontrolisana glad, mučnina, povraćanje, malaksalost, nesanica, poremećaj sna, uznemirenost, agresivnost, poremećaj koncentracije, poremećaj pažnje i vremena reagovanja, depresija, konfuzija, poremećaji govora i vida, afazija, tremor, pareza, poremećaji čula, vrtoglavica, bespomoćnost, gubitak samokontrole, delirijum, cerebralne konvulzije, pospanost i gubitak svijesti do kome, plitko disanje i bradikardija.

Dodatno, znaci adrenergičke kontraregulacije mogu biti prisutni kao znojenje, vlažna koža, uznemirenost, tahikardija, hipertenzija, palpitacije, angina pectoris i srčane aritmije.

Klinička slika teške hipoglikemijske krize može da podsjeća na moždani udar.

Simptomi hipoglikemije mogu skoro uvijek da budu uspješno kontrolisani uzimanjem ugljikohidrata (šećera). Vještački zaslađivači nemaju efekta u ovom slučaju.

Poznato je iz iskustva sa drugim preparatima sulfoniluree, da pored početnih uspješnih kontramjera, može doći do hipoglikemije.

Teška hipoglikemija ili produžena hipoglikemija, samo trenutno kontrolisane uzimanjem uobičajenih količina šećera, zahtijevaju hitan medicinski tretman i povremeno hospitalizaciju.

Faktori koji dovode do hipoglikemije su:

- nevoljnost ili (što je češće kod starijih pacijenata) nemogućnost pacijenata da sarađuju,
- pothranjenost, nepravilno vrijeme obroka ili preskočeni obroci ili period gladovanja,
- promjena načina ishrane,
- nesklad između fizičke aktivnosti i unosa ugljikohidrata,
- konzumiranje alkohola, pogotovo u kombinaciji sa preskakanjem obroka,
- oštećena renalna funkcija,
- ozbiljni poremećaji funkcije jetre,
- predoziranje glimepiridom,
- određeni nekompenzovani poremećaji endokrinog sistema koji utiču na metabolizam ugljikohidrata ili kontraregulaciju hipoglikemije (kao na primjer u nekim poremećajima tiroidne funkcije i poremećaji rada prednjeg režnja hipofize ili adrenokortikalne insuficijencije),
- istovremena upotreba drugih lijekova (vidjeti poglavlje 4.5).

Terapija glimepiridom zahtjeva redovno kontrolisanje nivoa glukoze u krvi i urinu. Preporučuje se dodatno određivanje količine glikoziliranog hemoglobina u krvi.

Redovno praćenje funkcije jetre i krvne slike (pogotovo određivanje leukocita i trombocita) su potrebni tokom terapije glimepiridom.

U stresnim situacijama (npr. nesreće, akutne operacije, infekcije praćene febrilnim stanjima, itd.) može biti indicirano privremeno prebacivanje na insulin.

Ne postoje iskustva sa upotrebom glimepirida kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjima funkcije jetre ili sa pacijentima na dijalizi. Kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjima renalne ili hepatičke funkcije indikovano je prelazak za insulin.

Terapija pacijenata sa G6PD-nedostatkom sa derivatima sulfoniluree, može dovesti do hemolitičke anemije. S obzirom da glimepirid pripada skupini derivata sulfoniluree, potreban je oprez kod pacijenata sa G6PD-nedostatkom i potrebno je razmotriti alternative koje ne uključuju sulfoniluree.

Trical sadrži laktozu monohidrat. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom „Lapp laktaze“ ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, u osnovi ne sadrži natrijum.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ako se glimepirid uzima istovremeno sa drugim preparatima, mogu nastati neželjeni efekti povećanja ili smanjenja hipoglikemijskog efekta glimepirida. Iz ovog razloga, drugi lijekovi, bi trebali da se uzimaju (ili da budu propisani) uz znanje ljekara.

Glimepirid se metabolizira sa citohromom P450 2C9 (CYP2C9). Na njegov metabolizam se može uticati istovremenom primjenom induktora CYP2C9 (npr. rifampicin) ili inhibitora (npr. flukonazol). Rezultati in-vivo studije interakcije prijavljene u literaturi pokazuju da površina ispod krive (PIC)

glimepirida se povećava približno 2 puta uz istovremenu upotrebu flukonazola, jednog od najjačih inhibitora CYP2C9.

Na osnovu iskustva sa glimepiridom i ostalim derivatima sulfoniluree moraju se navesti slijedeće interakcije.

Potenciranje efekta snižavanja nivoa glukoze u krvi, i kao posljedica toga, nastanka hipoglikemije, koja se može desiti ako se uzimaju sljedeći lijekovi:

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

Umanjivanje efekta smanjivanja nivoa glukoze u krvi, i kao posljedica toga povišenja nivoa glukoze u krvi može da nastane ako se uzimaju slijedeći lijekovi, na primjer:

- estrogeni i progesteroni,
- saluretici, tiazidni diuretici,
- lijekovi koji stimulišu tiroideu, glukokortikoidi,
- fenotiazinski derivati, hlorpromazin,
- adrenalin i simpatomimetici,
- nikotinska kiselina (visoke doze) i derivati nikotinske kiseline,
- laksativi (dugotrajna upotreba),
- fenitoin, diazoksid,
- glukagon, barbiturati i rifampicin,
- acetazolamid.

Antagonisti H₂ receptora, beta blokatori, klonidin i rezerpin mogu dovesti ili do povećanja ili do smanjenja efekta snižavanja nivoa glukoze u krvi.

Pod uticajem simpatolitičkih lijekova kao što su beta blokatori, klonidin, gvanetidin i rezerpin znaci adrenergičke kontraregulacije hipoglikemije mogu biti redukovani ili odsutni.

Konzumacija alkohola može da dovede do potencijacije ili umanjivanja hipoglikemijskog efekta glimepirida na nepredvidljiv način.

Glimepirid može da potencira ili umanja antikoagulantni efekat kumarinskih derivata.

Kolesevelam se veže za glimepirid i smanjuje apsorpciju glimepirida iz gastrointestinalnog trakta. Interakcija nije primijećena kada se glimepirid uzimao najmanje 4 sata prije kolesevelama. Stoga se glimepirid treba primjenjivati najmanje 4 sata prije kolesevelama.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rizik povezan sa dijabetesom

Abnormalno visoki nivoi glukoze u krvi tokom trudnoće su povezani sa visokom incidencom kongenitalnih malformacija i perinatalnog mortaliteta. Zato se nivoi glukoze u krvi moraju pažljivo pratiti tokom trudnoće da bi se smanjio teratogeni rizik. Zahtjeva se upotreba insulina u takvim okolnostima. Pacijentkinje koje razmatraju mogućnost da ostanu u drugom stanju moraju o tome da obavijeste svog ljekara.

Rizik povezan sa upotrebom glimepirida

Ne postoje adekvatni podaci o upotrebi glimepirida kod trudnih žena. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost koja je u vezi sa farmakodinamskom aktivnošću glimepirida (hipoglikemija) (vidjeti poglavlje 5.3).

Na osnovu toga, glimepirid se ne smije uzimati tokom cijele trudnoće.

U slučaju terapije glimepiridom, ako pacijentica planira trudnoću ili je već ustanovljena trudnoća, potrebno je pacijenticu što prije prebaciti na terapiju insulinom.

Dojenje

Izlučivanje glimepirida u majčino mlijeko nije poznato. Glimepirid se izlučuje u mlijeko pacova. Kako se drugi derivati sulfoniluree izlučuju u majčino mlijeko i kako postoji rizik od hipoglikemije kod dojenčadi, dojenje se ne savjetuje za vrijeme liječenja glimepiridom.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju glimepirida na plodnost.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na mašinama

Nisu sprovedene studije efekta terapije glimepirida na sposobnost upravljanja motornim vozilima ili rada na mašinama.

Sposobnost pacijenta da se skoncentriše i reaguje može biti umanjena kao rezultat hipoglikemije ili hiperglikemije ili, na primjer, kao rezultat vizuelnih smetnji. Ovo može da dovede do rizika u situacijama gdje su pomenute sposobnosti od posebnog značaja (npr. upravljanje motornim vozilom ili rukovanje mašinama).

Pacijente bi trebalo savjetovati da preduzmu mjere da izbjegnu hipoglikemiju dok upravljaju motornim vozilom. Ovo je posebno važno za pacijente koji imaju umanjene upozoravajuće znake hipoglikemije ili su oni odsutni ili imaju česte epizode hipoglikemije. Treba razmotriti da li je preporučljivo upravljanje motornim vozilom ili rukovanje mašinama pod tim okolnostima.

4.8. Neželjena dejstva

Na osnovu kliničkih ispitivanja zasnovanih na iskustvu sa glimepiridom i drugim derivatima sulfoniluree moguća su slijedeća neželjena dejstva, navedena na osnovu sistemske organske klasifikacije i prema padajućoj incidenci (vrlo često: $\geq 1/10$; često: $\geq 1/100$ do $< 1/10$; manje često: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$; rijetko: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$; vrlo rijetko: $< 1/10.000$), nepoznato (ne može biti procijenjeno iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Rijetko: trombocitopenija, leukopenija, granulocitopenija, agranulocitoza, eritropenija, hemolitička anemija i pancitopenija, koje su općenito reverzibilne nakon prestanka terapije.

Nepoznato: Teška trombocitopenija sa brojem trombocita manjim od $10.000/\mu\text{l}$ i trombocitopenična purpura.

Poremećaji imunog sistema

Vrlo rijetko: leukocitoklastični vaskulitis, blage reakcije preosjetljivosti koje se mogu razviti u ozbiljne reakcije sa dispnejom, pad krvnog pritiska i ponekad šok.

Nepoznato: moguće su unakrsne alergijske reakcije sa sulfonilureama, sulfonamidima ili povezanim supstancama.

Poremećaji metabolizma i ishrane

Rijetko: hipoglikemija

Ove hipoglikemijske reakcije uglavnom se javljaju trenutno, mogu biti teške i nije ih uvijek lako ispraviti. Javljanje takvih reakcija ovisi, kao kod terapije sa drugim hipoglikemicima, o individualnim faktorima kao što su prehrambene navike i doziranje (vidjeti više u poglavlju 4.4).

Poremećaji oka

Nepoznato: mogu se javiti prolazne smetnje vida, pogotovo na početku terapije, zbog promjene nivoa glukoze u krvi.

Gastrointestinalni poremećaji:

Vrlo rijetko: mučnina, povraćanje, dijareja, osjećaj punoće u trbuhu, osjećaj nelagode u trbuhu, bol u trbuhu, koji ponekad vodi do prekida terapije.

Rijetko: disgeuzija

Hepatobilijarni poremećaji

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Rijetko: alopecija

Pretrage

Vrlo rijetko: smanjenje koncentracije natrijuma u krvi.

Rijetko: dobivanje na težini

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje 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 našoj 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 Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Nakon unosa prekomjerne doze može doći do hipoglikemije, koja traje od 12 do 72 sata, i može ponovo da se javi nakon povlačenja. Simptomi se ne moraju primjećivati 24 sata nakon unošenja prekomjerne doze. Generalno se preporučuje hospitalizacija. Mogu se javiti mučnina, povraćanje i epigastrični bol. Hipoglikemija je uglavnom povezana sa neurološkim simptomima kao što su uznemirenost, tremor, poremećaji vida, problemi koordinacije, pospanost, koma i konvulzije. Akutno predoziranje kao i dugotrajno liječenje previsokim dozama glimepirida mogu dovesti do teške hipoglikemije opasne po život.

Terapija predoziranja

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

U slučaju blage epizode hipoglikemije, liječenje se prvenstveno sastoji od oralne glukoze. Teške hipoglikemijske reakcije zahtijevaju hitno liječenje.

Značajna predoziranja glimepirida i teške reakcije sa znacima kao što su gubitak svijesti ili drugi ozbiljni neurološki poremećaji su hitna medicinska stanja i zahtijevaju hitno liječenje. Indikovano je prijem u bolnicu na odjelu intenzivne njege.

Ako su unijete velike količine, indikovano je ispiranje želuca u roku od 1 sata od ingestije, nakon čega slijedi primjena aktivnog uglja, natrijum sulfata i oktreotida. Počnite sa primjenom glukoze što prije je moguće, ako je neophodno, primjenom bolusne intravenske injekcije 50 ml 50% rastvora glukoze, koju prati infuzija 10% rastvora glukoze sa stalnim praćenjem nivoa glukoze u krvi najmanje 24 sata. Alternativno se kod odraslih može razmotriti primjena glukagona. Nastavak tretmana bi trebao da bude simptomatski.

U teškim slučajevima sa produženim tokom, hipoglikemija ili opasnost od ponovnog javljanja hipoglikemije, mogu potrajati nekoliko dana.

Kada se sprovodi terapija hipoglikemije koja nastaje zbog slučajnog unosa glimepirida kod dojenčadi i djece, doza glukoze koja se primjenjuje mora se pažljivo kontrolisati da bi se izbjegnula mogućnost da nastane opasno stanje hiperglikemije. Nivo glukoze u krvi se mora pažljivo kontrolisati.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: lijekovi za liječenje šećerne bolesti (antidijabetici) isključujući insulin; sulfoniluree

ATC kod: A10BB12

Glimepirid je oralno aktivan hipoglikemik koji pripada grupi derivata sulfoniluree. Koristi se kod insulin neovisnog dijabetes melitusa.

Mehanizam djelovanja

Glimepirid djeluje uglavnom stimulacijom oslobađanja insulina iz beta ćelija pankreasa. Kao i kod drugih derivata sulfoniluree ovaj efekat je baziran na povećanju odgovora beta ćelija pankreasa na fiziološku stimulaciju glukozom. Dodatno, glimepirid izgleda da ima izraženi ekstrapankreasni efekat kao i drugi derivati sulfoniluree.

Oslobađanje insulina

Derivati sulfoniluree regulišu sekreciju insulina zatvaranjem ATP-zavisnih kalijumovih kanala u membrani beta ćelija pankreasa. Zatvaranje kalijumovih kanala indukuje depolarizaciju membrane beta ćelija i rezultira otvaranjem kalcijumovih kanala i povećanim ulaskom kalcijuma unutar ćelije.

Ovo dovodi do oslobađanja insulina putem egzocitoze.

Glimepirid se u velikom stepenu vezuje za proteine beta ćelija pankreasa koji su povezani sa ATP-zavisnim kalijumovim kanalima, ali je mjesto vezivanja različito od uobičajenih mjesta vezivanja ostalih sulfonilurea.

Ekstrapankreasna aktivnost

Ekstrapankreasni efekat je na primjer poboljšanje osjetljivosti perifernih tkiva na insulin i smanjenje preuzimanja insulina od strane jetre. Preuzimanje glukoze iz krvi u periferno mišićno i masno tkivo se odvija preko specijalnih transportnih proteina lociranih u ćelijskoj membrani. Transport glukoze u ova tkiva je ograničavajući korak upotrebe glukoze. Glimepirid veoma brzo povećava broj aktivnih transportnih molekula u plazma membrani ćelija mišićnog i masnog tkiva, što rezultuje stimulacijom preuzimanja glukoze.

Glimepirid povećava aktivnost glikozil-fosfatidilinozitol-specifične fosfolipaze C, koja je povezana sa lipogenezom i glikogenezom u izolovanim mišićnim i masnim ćelijama indukovanim od strane glimepirida.

Glimepirid inhibira proizvodnju glukoze u jetri povećavanjem intracelularne koncentracije fruktoze-2,6-bifosfataze, koji inhibira proces glukoneogeneze.

Kod zdravih osoba, minimalna efektivna oralna doza je otprilike 0.6 mg. Efekat glimepirida je dozno-zavisna i reproducibilan. Fiziološki odgovor na veliki fizički napor, smanjenje sekrecije insulina, je i dalje prisutan poslije primjena glimepirida.

Nema značajne razlike u efektu u zavisnosti da li je lijek dat 30 minuta ili neposredno prije obroka. Kod pacijenata sa dijabetesom, dobra metabolička kontrola tokom 24 sata se postiže primjenom jedne dnevne doze.

Iako je hidroksi metabolit glimepirida prouzrokovao malo, ali primjetno smanjenje nivoa glukoze u serumu kod zdravih osoba, smatra se da je to samo mali dio od ukupnog dejstva glimepirida.

Kombinovana terapija sa metforminom

U jednoj studiji prikazano je poboljšanje metaboličke kontrole prilikom terapije glimepiridom i metforminom u poređenju sa terapijom samo metforminom kod pacijenata koji nisu adekvatno kontrolisani sa maksimalnim dnevnim dozama metformina.

Kombinovana terapija sa insulinom

Podaci za kombinovanu terapiju sa insulinom su ograničeni. Kod pacijenata koji nisu adekvatno kontrolisani maksimalnim dnevnim dozama glimepirida, može biti započeta i terapija insulinom. U dvije studije, kombinovana terapija sa insulinom je postigla isto poboljšanje metaboličke kontrole, kao i terapija samo insulinom, ali su bile potrebne manje prosječne doze insulina u kombinovanoj terapiji.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Aktivno, kontrolisano, kliničko ispitivanje (do 8 mg glimepirida dnevno ili do 2,000 mg metformina dnevno) provedeno je u trajanju od 24 sedmice na 285 djece (8 - 17 godina) sa dijabetes melitusom tip 2.

I glimepirid i metformin pokazali su značajno smanjenje u odnosu na bazne vrijednosti HbA_{1c} (glimepirid -0,95 (se 0,41); metformin -1,39 (se 0,40)). Međutim, glimepirid nije ostvario kriterij neinferiornosti u odnosu na metformin u srednjoj izmjeni u odnosu na baznu vrijednost HbA_{1c}. Razlika između tretmana je bila 0,44% u korist metformina. Gornja granica (1,05) od 95% intervala pouzdanosti za razliku nije bila ispod 0,3% margine neinferiornosti.

Nakon terapije glimepiridom, nije bilo novih sigurnosnih problema primijećenih kod djece u usporedbi sa odraslim pacijentima sa dijabetes mellitusom tip 2. Za pedijatrijske pacijente ne postoje dugoročni podaci o efikasnosti i sigurnosti.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Bioraspoloživost glimepirida nakon oralne primjene je kompletna. Unos hrane nema značajnog uticaja na apsorpciju, samo je brzina apsorpcije neznatno smanjena. Maksimalne koncentracije u serumu (C_{max}) se dostižu oko 2,5 sati nakon uzimanja oralne doze (srednja vrjednost 0.3 µg/ml nakon višestruke doze od ukupno 4 mg dnevno) i tu postoji linearna zavisnost između doze i maksimalne koncentracije lijeka u krvi C_{max} i ukupne količine lijeka u krvi PIK (površina ispod krive na grafiku koncentracija u odnosu na vrijeme).

Distribucija

Glimepirid ima veoma mali volumen distribucije (otprilike 8.8 L), što je otprilike isto kao i volumen distribucije albumina, u visokom stepenu se vezuje za proteine (>99%), i ima relativno mali klirens (otprilike 48 ml/min).

Kod životinja se glimepirid izlučuje u mlijeko. Glimepirid prolazi placentalnu barijeru. Prolazak kroz hematoencefalnu barijeru je mali.

Biotransformacija i eliminacija

Srednje poluvrijeme eliminacije koje je od značaja za koncentraciju u serumu kod višedozne primjene je od 5 do 8 sati. Nakon viših doza primijećeno je neznatno duže poluvrijeme eliminacije.

Nakon jedne doze radioaktivno obilježenog glimepirida, 58% radioaktivnosti je otkriveno u urinu, a 35% u fecesu. Nepromijenjene supstance nisu zabilježene u urinu. Dva metabolita - koji najvjerovatnije potiču od metabolizma u jetri (glavni enzim je CYP2C9) - su identifikovani i u fecesu i u urinu: hidroksi derivat i karboksi derivat. Nakon oralne primjene glimepirida, poluvrijeme eliminacije ova dva metabolita je iznosilo od 3 do 6 sati kod prvog i od 5 do 6 sati kod drugog metabolita.

Poređenjem jedne i višestruke dnevne doze je pokazalo da nema značajnih razlika u farmakokinetici, i da su individualne varijacije veoma male. Ne postoji značajna akumulacija lijeka u organizmu.

Posebne populacije

Farmakokinetički parametri su slični i kod muškaraca i žena, kao i kod mlađih i kod starijih (preko 65 godina) pacijenata. Kod pacijenata sa niskim klirensom kreatinina, postoji tendencija da poraste klirens glimepirida i da srednja koncentracija u serumu opadne, što je najčešće posljedica povećane eliminacije zbog malog vezivanja za proteine. Renalna eliminacija dva metabolita je umanjena. Ne postoji dodatni rizik od akumulacije kod navedenih pacijenata.

Farmakokinetički parametri kod 5 pacijenata koji nemaju dijabetes, nakon operacije žučnih puteva bili su slični kao kod zdravih osoba.

Pedijatrijska populacija

Studija koja je ispitivala farmakokinetiku, sigurnost i tolerabilnost jednokratnih doza od 1 mg glimepirida kod 30 pedijatrijskih pacijenata (4 djeteta od 10 - 12 godina i 26 djece od 12 - 17 godina) sa dijabetesom tip 2, pokazali su srednji AUC (0-last), C_{max} i $t_{1/2}$ slično prethodno zabilježenom kod odraslih.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Zabilježeni preklinički podaci pojavili su se pri izlaganju dozama znatno većim od maksimalnih kojima su izloženi ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu ili na povezanost s farmakodinamičkim efektom (hipoglikemija) aktivne supstance. Ova saznanja su dobijena studijama ispitivanja farmakološke bezbjednosti, toksičnosti poslije primjene ponavljanih doza, genotoksičnosti, karcinogenosti i reproduktivne toksičnosti. Tokom ispitivanja reproduktivne toksičnosti (koja pokrivaju embriotoksičnost, teratogenost i razvojnu toksičnost), ustanovljena neželjena dejstva se smatraju sekundarnim hipoglikemijskim efektima uzrokovanim aktivnom supstancom kod ženki i potomstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Laktoza monohidrat
Kukuruzni škrob
Natrijum škrob glikolat (tip A)
Povidon K30
Polisorbat 80
Talk
Magnezijum stearat

Trical 3 mg pored toga sadrži žuti željezo oksid (E172) kao sredstvo za bojenje.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

PVC/PVDC/aluminijum blister.
Pakovanje sa 30 tableta.

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

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Njemačka

PROIZVOĐAČ (mjesto puštanja lijeka u promet)

A. Menarini Manufacturing Logistics and Services S.r.L.
Via Campo di Pile
67100 L'Aquila
Italija

Menarini - von Heyden GmbH
Leipziger Str. 7 - 13
01097 Dresden
Njemačka

8. NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Berlin Chemie / Menarini BH d.o.o.
Hasana Brkića 2/II
71000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

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

Trical 1 mg: 04-07.3-2-3324/21 od 26.04.2022.
Trical 2 mg: 04-07.3-2-3323/21 od 26.04.2022.
Trical 3 mg: 04-07.3-2-3325/21 od 26.04.2022.

10. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

22.05.2024.
eu Amaryl 10/2022