

1. LEGEMIDLETS NAVN

Glimepirid Teva 1 mg tabletter
Glimepirid Teva 2 mg tabletter
Glimepirid Teva 3 mg tabletter
Glimepirid Teva 4 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 1 mg glimepirid.
Hver tablett inneholder 2 mg glimepirid.
Hver tablett inneholder 3 mg glimepirid.
Hver tablett inneholder 4 mg glimepirid.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver 1 mg tablett inneholder 141,815 mg laktosemonohydrat.
Hver 2 mg tablett inneholder 139,4 mg laktosemonohydrat.
Hver 3 mg tablett inneholder 139,8 mg laktosemonohydrat.
Hver 4 mg tablett inneholder 138,8 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

1 mg tabletter: Rosafarget, rund tablett, med delestrek på begge sider. En side av tablett er trykt med "9" på den ene siden av delestreken og "3" på den andre siden. Den andre siden av tablett er trykt med "72" på den ene siden av delestreken og "54" på den andre siden.

2 mg tabletter: Grønnfarget, rund tablett, med delestrek på begge sider. En side av tablett er trykt med "9" på den ene siden av delestreken og "3" på den andre siden. Den andre siden av tablett er trykt med "72" på den ene siden av delestreken og "55" på den andre siden.

3 mg tabletter: Lysegul, rund tablett, med delestrek på begge sider. En side av tablett er trykt med "G" på den ene siden av delestreken og "3" på den andre siden.

4 mg tabletter: Lyseblå, rund tablett, med delestrek på begge sider. En side av tablett er trykt med "9" på den ene siden av delestreken og "3" på den andre siden. Den andre siden av tablett er trykt med "72" på den ene siden av delestreken og "56" på den andre siden.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Glimepirid Teva er indisert for behandling av type 2-diabetes mellitus når kostregulering, fysisk aktivitet og vektreduksjon alene ikke er tilstrekkelig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Forutsetningen for en vellykket diabetesbehandling er riktig kosthold, regelmessig fysisk aktivitet, samt rutinemessige blod- og urinkontroller. Dårlig kosthold kan ikke kompenseres med tabletter eller insulin.

Dosering

Doseringen baseres på resultater fra blod- og uringlukosebestemmelser.

Initialdosen er 1 mg glimepirid daglig. Hvis kontrollen er god, bør denne doseringen brukes som vedlikeholdsdose.

Ulike tablettstyrker er tilgjengelige for andre doseringsprogrammer.

Ved utilfredsstillende kontroll skal doseringen, basert på graden av metabolsk kontroll, økes trinnvis med et intervall på ca. 1-2 uker mellom hvert trinn til 2, 3 eller 4 mg glimepirid daglig. En dose på mer enn 4 mg daglig gir bare unntagelsesvis bedre resultat. Anbefalt maksimaldose er 6 mg glimepirid daglig.

Hos pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende kontroll med maksimal daglig dose av metformin, kan samtidig glimepiridbehandling initieres hvis nødvendig. Metformindosen opprettholdes, mens glimepiridbehandlingen starter med en lav dose og titreres opp, avhengig av ønsket nivå av metabolsk kontroll til maksimum daglig dose. Kombinasjonsbehandling bør initieres under nøye medisinsk overvåking.

Hos pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende kontroll med maksimal daglig dose av glimepirid, kan samtidig insulinbehandling initieres hvis nødvendig. Glimepiriddosen opprettholdes, mens insulinbehandlingen starter med en lav dose og titreres opp, avhengig av ønsket nivå av metabolsk kontroll. Kombinasjonsbehandling bør initieres under nøye medisinsk overvåking.

Hvis en pasient får en hypoglykemisk reaksjon med 1 mg glimepirid daglig, tyder dette på at pasienten kan klare seg med kostregulering alene.

Da en forbedring av diabeteskontrollen er forenlig med høyere insulinfølsomhet, kan behovet for glimepirid avta i løpet av behandlingen. For å unngå hypoglykemi må man derfor overveie en gradvisdosereduksjon eller seponering. Dosejustering bør også overveies ved vektforandringer, endret livsstil eller ved andre faktorer som øker risiko for hypo- eller hyperglykemi.

Overgang fra andre perorale antidiabetika til glimepirid

Overgang fra andre perorale antidiabetika til glimepirid kan vanligvis foretas. Ved bytte til glimepirid skal det tas hensyn til styrken og halveringstiden for det tidligere preparatet. I noen tilfeller, spesielt i forbindelse med antidiabetika med lang halveringstid (f.eks. klorpropamid), anbefales det å vente noen dager for å minske risiko for hypoglykemiske reaksjoner på grunn av additiv effekt.

Anbefalt initialdose er 1 mg glimepirid daglig. Med utgangspunkt i responsen kan glimepiriddosen økes gradvis som angitt tidligere.

Overgang fra insulin til glimepirid

For type 2-diabetikere, som tidligere er blitt kontrollert med insulin, kan unntaksvis en overgang til glimepirid være indisert. Slikt bytte skal foretas under nøye medisinsk overvåking.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Se pkt. 4.3.

Pediatrik populasjon

Det er ingen tilgjengelige data vedrørende bruk av glimepirid hos pasienter under 8 år. For barn fra 8 til 17 år er det begrensede data vedrørende glimepirid som monoterapi (se pkt. 5.1 og 5.2).

Da sikkerhet og effekt ved bruk av glimepirid hos pediatriske pasienter er utilstrekkelig dokumentert, anbefales ikke slik bruk.

Administrasjonsmåte

Til peroral administrasjon.

Normalt er en enkelt daglig dose av glimepirid tilstrekkelig. Det er anbefalt at denne dosen tas like før eller til en solid frokost eller - hvis frokost ikke inntas - like før eller til det første hovedmåltidet.

Har man glemt å ta en dose, skal ikke dette rettes opp ved å øke neste dose.

Tablettene bør svelges uten å tygges, sammen med væske.

4.3 Kontraindikasjoner

Glimepirid er kontraindisert ved følgende tilstander:

- overfølsomhet overfor virkestoffet, andre sulfonylureapreparater eller sulfonamider, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1,
- diabetes mellitus type 1,
- diabetisk koma,
- ketoacidose,
- alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Ved alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon er det nødvendig med overgang til insulin.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Glimepirid tabletter skal tas like før eller til måltid.

Ved uregelmessige måltider eller utelatelse av måltider kan behandling med glimepirid føre til hypoglykemi. Mulige symptomer på hypoglykemi inkluderer: hodepine, voldsom sult, kvalme, oppkast, tretthet, søvnighet, søvnforstyrrelser, rastløshet, aggressivitet, nedsatt konsentrasjons- og reaksjonsevne, uoppmerksomhet, depresjon, forvirring, tale- og synsforstyrrelser, afasi, tremor, pareser, sanseforstyrrelser, svimmelhet, hjelpeløshet, nedsatt selvkontroll, delirium, cerebrale kramper, somnolens og tap av bevissthet inntil koma, kortpustethet og bradykardi. I tillegg kan det forekomme tegn på adrenerg motregulering som svetting, klam hud, angst, takykardi, hypertensjon, palpitasjoner, angina pectoris og hjertearytmier.

Det kliniske bildet av et alvorlig hypoglykemisk anfall kan ligne et slag.

Symptomene kan nesten alltid hurtig bringes under kontroll ved omgående inntak av karbohydrater (sukker). Kunstig søtningmiddel har ingen effekt.

Det er kjent fra andre sulfonylureapreparater at hypoglykemi kan gjenoppstå til tross for at mottiltakene var vellykkede initialt.

Alvorlig hypoglykemi eller langvarig hypoglykemi, som bare midlertidig kunne kontrolleres ved tilførsel av vanlig mengde sukker, krever omgående medisinsk behandling og i noen tilfeller sykehusinnleggelse.

Faktorer som kan øke faren for hypoglykemi:

- motvilje eller (mer vanlig hos eldre pasienter) liten evne hos pasienten til å samarbeide,
- underernæring, uregelmessige måltider, utelatelse av måltider eller perioder med faste,
- kostforandring,
- ubalanse mellom fysisk aktivitet og karbohydratinntak,

- alkoholinntak, særlig i forbindelse med utelatelse av måltid,
- nedsatt nyrefunksjon,
- alvorlig leverdysfunksjon,
- overdose av glimepirid,
- visse ikke-kompenserte sykdommer i det endokrine systemet som påvirker karbohydratmetabolismen eller motreguleringen av hypoglykemi (som visse forstyrrelser i thyroideafunksjonen, i hypofysens forløp eller ved adrenokortikalsvikt),
- samtidig administrering av visse andre legemidler (se pkt. 4.5).

Behandling med glimepirid krever regelmessige målinger av glukosenivåene i blod og urin. I tillegg anbefales det å måle mengden av glykosylert hemoglobin.

Regelmessig kontroll av blod (spesielt leukocytter og trombocytter) og leverfunksjon er nødvendig ved behandling med glimepirid.

Ved stressituasjoner (f.eks. ulykker, akutte operasjoner, infeksjoner med feber osv.) kan et midlertidig bytte til insulin være indisert.

Det er ingen erfaring med bruk av glimepirid hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon eller hos dialysepasienter. Overgang til insulin er indisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Behandling med sulfonylureapreparater hos pasienter som har G6PD-mangel kan føre til hemolytisk anemi. Siden glimepirid tilhører den kjemiske klassen sulfonylurea, bør forsiktighet utvises hos pasienter med G6PD-mangel, og alternativer som ikke tilhører sulfonylureagruppen bør vurderes.

Hjelpestoffer

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Hvis glimepirid tas sammen med visse andre legemidler kan både uønsket økning og minskning av den hypoglykemiske effekten av glimepirid oppstå. Derfor skal andre legemidler bare inntas når legen kjenner til det (eller etter forskrivning).

Glimepirid metaboliseres via cytokrom P450 2C9 (CYP2C9). Det er kjent at metabolismen blir påvirket av samtidig administrering av legemidler som inducerer (f.eks. rifampicin) eller hemmer (f.eks. flukonazole) CYP2C9.

Resultater fra en *in vivo* interaksjonsstudie rapportert i litteraturen viser at AUC for glimepirid omtrent fordobles av flukonazol, en av de mest potente CYP2C9 hemmerne

Basert på erfaring med glimepirid og andre sulfonylureapreparater må følgende interaksjoner omtales:

Potensering av den blodsukkersenkende effekt, hvor det i visse tilfeller kan oppstå hypoglykemi ved inntak av et av følgende legemidler, for eksempel:

- fenylbutazon, azapropazon og oksyfenbutazon
- insulin og perorale antidiabetika, som metformin
- salisylater og p-aminosalisylsyre

- anabole steroider og mannlige kjønnshormoner
- kloramfenikol, visse langtidsvirkende sulfonamider, tetracykliner, kinolonantibiotika og klaritromycin
- kumarinantikoagulantia
- fenfluramin
- disopyramid
- fibrater
- ACE-hemmere
- fluoksetin, MAO-hemmere
- allopurinol, probenecid, sulfinpyrazon
- sympatolytika
- syklofosamid, trofosamid og ifosamid
- mikonazol, flukonazol
- pentoksifyllin (høy dose parenteralt)
- tritokvalin

Reduksjon av den blodsukkersenkende effekten og derved økte glukosenivåer i blodet kan inntreffe ved inntak av et av de følgende legemidler, for eksempel:

- østrogen og progestagen
- saluretika, tiaziddiuretika
- thyroidea-stimulerende midler, glukokortikoider
- fenotiazinderivater, klorpromazin
- adrenalin og sympatomimetika
- nikotinsyre (høye doser) og nikotinsyrederivater
- laksantia (bruk over lang tid)
- fenytoin, diazoksid
- glukagon, barbiturater og rifampicin
- acetazolamid.

H₂-antagonister, betablokkere, klonidin og reserpin kan føre til enten potensering eller svekkelse av den blodsukkersenkende effekten.

Under innvirkning av sympatolytika, som betablokkere, klonidin, guanetidin og reserpin, kan symptomene på adrenerg motregulering av hypoglykemien reduseres eller utebli.

Inntak av alkohol kan forsterke eller forminske den hypoglykemiske effekten av glimepirid på en uforutsigbar måte.

Glimepirid kan enten forsterke eller forminske effekten av kumarinderivater.

Kolesevelam binder seg til glimepirid og reduserer absorpsjon av glimepirid fra gastrointestinaltraktus. Det ble ikke sett noen interaksjon når glimepirid ble tatt minst 4 timer før kolesevelam. Glimepirid bør derfor administreres minst 4 timer før kolesevelam.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko forbundet med diabetes

Unormale blodsukkernivåer under graviditet forbindes med en høyere insidens av kongenitale abnormiteter og perinatal mortalitet. Blodsukker bør derfor nøye overvåkes under graviditet for å unngå teratogen risiko. Ved graviditet kreves bruk av insulin. Pasienter som planlegger graviditet bør informere deres lege.

Risiko forbundet med glimepirid

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av glimepirid hos gravide kvinner. Dyrestudier har

avdekket reproduksjonstoksisitet, sannsynligvis forårsaket av den farmakologiske handlingen (hypoglykemi) for glimepirid (se pkt. 5.3).

Glimepirid er derfor kontraindisert under graviditet.

En pasient som mottar glimepirid som planlegger graviditet eller blir gravid bør skifte til insulinbehandling så raskt som mulig.

Amming

Utskillelse til morsmelk er ukjent. Glimepirid går over i rottemelk. Da andre sulfonylureaderivater går over i morsmelk, og ettersom det finnes en risiko for hypoglykemi hos diende spedbarn, bør glimepirid ikke brukes av kvinner som ammer.

Fertilitet

Det foreligger ingen data om fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Pasientens evne til å konsentrere seg og reagere kan svekkes som et resultat av hypoglykemi eller hyperglykemi eller for eksempel som et resultat av nedsatt syn. Dette kan utgjøre en risiko i situasjoner hvor disse evnene er spesielt viktige (for eksempel ved bilkjøring eller bruk av maskiner).

Pasientene skal rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi under bilkjøring. Dette er spesielt viktig hos dem som har nedsatt eller manglende oppmerksomhet overfor de symptomer som varsler hypoglykemi eller har hyppige episoder med hypoglykemi. Det må vurderes om det er tilrådelig å kjøre bil eller bruke maskiner under disse omstendighetene.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger fra kliniske studier er basert på erfaring med glimepirid og andre sulfonylureapreparater. De er listet opp etter organklassesystem og med synkende forekomst: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Sjeldne: trombocytopeni, leukopeni, granulocytopeni, agranulocytose, erytropeni, hemolytisk anemi og pancytopeni. Disse tilstander er vanligvis reversible ved seponering av legemidlet.

Ikke kjent: Alvorlig trombocytopeni med platetall lavere enn $10\ 000/\mu\text{l}$ og trombocytopen purpura

Forstyrrelser i immunsystemet

Svært sjeldne: leukocytoklastisk vaskulitt, milde overfølsomhetsreaksjoner som kan utvikle seg til alvorlige reaksjoner med dyspné, blodtrykksfall og noen ganger sjokk.

Ikke kjent: kryssallergi med sulfonylurea, sulfonamider eller relaterte midler er mulig.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Sjeldne: hypoglykemi

Hypoglykemiske reaksjoner inntreffer vanligvis omgående. De kan være alvorlige og er ikke alltid lette å korrigere. Som ved annen hypoglykemisk behandling, er forekomsten av slike reaksjoner avhengig av individuelle faktorer som kostvaner og dosering (se også pkt. 4.4).

Øyesykdommer

Ikke kjent: det kan oppstå forbigående synsforstyrrelser, spesielt ved oppstart av behandlingen, på grunn av forandringer i blodglukosenivåene.

Gastrointestinale sykdommer

Sjeldne: dysgeusi

Svært sjeldne: kvalme, oppkast, diare, mageutspilning, mageubehag og magesmerter, som i sjeldne tilfeller kan føre til behandlingseponering.

Sykdommer i lever og galleveier

Svært sjeldne: unormal hepatisk funksjon (f.eks. med kolestase og gulsott), hepatitt og leversvikt.

Ikke kjent: økning i hepatiske enzymer.

Hud- og underhudssykdommer

Sjeldne: alopesi

Ikke kjent: overfølsomhetsreaksjoner i huden kan oppstå, f.eks. pruritus, utslett, urtikaria og fotosensitivitet.

Undersøkelser

Sjeldne: vektøkning

Svært sjeldne: redusert natriumkonsentrasjon i blod.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Etter inntak av en overdose kan det oppstå hypoglykemi av 12 til 72 timers varighet, som kan gjenoppstå etter initial bedring. Det kan ta inntil 24 timer etter inntaket før symptomene oppstår.

Vanligvis anbefales observasjon på sykehus. Kvalme, oppkast og smerter i epigastriet kan forekomme. Hypoglykemien følges vanligvis av neurologiske symptomer som rastløshet, tremor, synsforstyrrelser, koordinasjonsproblemer, søvnighet, koma og kramper.

Akutt overdose eller langvarig behandling med for høy glimepiriddose kan føre til alvorlig livstruende hypoglykemi.

Håndtering

Lege må kontaktes med én gang en overdose med glimepirid oppdages. Pasienten må umiddelbart innta sukker hvis mulig, i form av glukose, med mindre en lege allerede har påtatt seg ansvaret for å behandle overdosen. Nøye overvåking er essensielt inntil legen er sikker på at pasienten er utenfor fare. Det er viktig å huske på at hypoglykemi kan gjenoppstå etter en initial bedring.

Ved milde tilfeller av hypoglykemi består behandlingen primært av oral glukose. Alvorlige hypoglykemiske reaksjoner krever umiddelbar behandling.

Betydelige overdoser av glimepirid og alvorlige reaksjoner med tegn som bevissthetstap eller andre alvorlige neurologiske hendelser er medisinske nødsituasjoner og krever umiddelbar behandling. Sykehusinnleggelse på intensivavdeling er indisert.

Hvis det er inntatt store mengder glimepirid er magetømming indisert innen 1 time etter inntak, etterfulgt av aktivt kull, natriumsulfat og oktrotid. Begynn snarest mulig med tilførsel av glukose, hvis nødvendig med en bolus intravenøs injeksjon med 50 ml av en 50 % oppløsning, etterfulgt av en infusjon av en 10 % oppløsning med nøye kontroll av blodglukosenivået i minst 24 timer.

Alternativt kan administrering av glukagon vurderes hos voksne. Ytterligere behandling bør være symptomatisk.

I alvorlige tilfeller som drar ut i tid kan hypoglykemi, eller faren for at hypoglykemi gjenoppstår, vedvare i flere dager.

Pediatrik populasjon

Ved behandling av hypoglykemi forårsaket av utilsiktet inntak av glimepirid tabletter, spesielt når det gjelder spedbarn og mindre barn, må glukosedosen nøye kontrolleres for å unngå muligheten for å fremprovosere farlig hyperglykemi. Blodglukosemålinger må foretas ofte.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Blodglukosesenkende midler, unntatt insuliner: Sulfonylureaderivater.
ATC-kode: A10B B12

Glimepirid er et peroralt antidiabetikum som tilhører gruppen sulfonylureapreparater. Det kan brukes ved ikke-insulinavhengig diabetes mellitus.

Virkningsmekanisme

Glimepirid virker hovedsakelig ved stimulering av insulinfrisettingen fra beta-cellene i pankreas. I likhet med andre sulfonylureapreparater er denne effekten basert på en økt følsomhet i beta-cellene i pankreas overfor den fysiologiske glukosestimuleringen. Glimepirid synes i tillegg å ha en uttalt ekstra pankreatisk virkning, hvilket også er antatt for andre sulfonylureapreparater.

Insulinfrisetting

Sulfonylureapreparater regulerer insulinsekresjon ved å stenge ATP-følsomme kaliumkanaler i beta-cellemembranen. Stengningen av kaliumkanalene induserer depolarisering av beta-cellene, og resulterer i – ved åpning av kalsiumkanalene – en økt kalsiumtransport inn i cellene.

Dette fører til insulinfrisetting ved eksocytose.

Glimepirid bindes med høy utskiftningshastighet til et membranprotein i beta-cellen, som er assosiert med den ATP-følsomme kaliumkanalen, men som er forskjellig fra det vanlige bindingsstedet for sulfonylureapreparater.

Ekstrapankreatisk aktivitet

Ekstrapankreatiske effekter er f.eks. en økt insulinfølsomhet i det perifere vev og reduksjon av leverens insulinopptak.

Glukoseopptaket fra blodet til perifere muskler og fettvev skjer via spesielle transportproteiner lokalisert i celledmembranene. Transporten av glukose i disse vevene er det hastighetsbegrensende trinnbruken av glukose. Glimepirid øker svært raskt antallet aktive glukosetransportmolekyler i muskel- og fettcellenes plasmamembraner, hvilket fører til stimulert glukoseopptak.

Glimepirid øker aktiviteten av glykosyl-fosfatidylinositol-spesifikt fosfolipase C, hvilket kan være korrelert til den legemiddelinduserte lipogenesis og glykogenesis i isolerte muskel- og fettceller. Glimepirid hemmer hepatisk glukoseproduksjon ved å øke den intracellulære konsentrasjonen av fruktose-2,6-bisfosfat, som i sin tur hemmer glukoneogenesisen.

Generelt

Hos friske personer er den minste effektive perorale dosen cirka 0,6 mg. Effekten av glimepirid er doseavhengig og reproducerbar. Det fysiologiske svaret på akutt fysisk aktivitet, dvs. redusert insulinsekresjon, vedvarer under tilførsel av glimepirid.

Det var ingen signifikant forskjell i effekt om legemidlet ble gitt 30 minutter før eller umiddelbart før et måltid. Med en enkel daglig dose oppnår pasienter med diabetes god metabolsk kontroll i 24 timer.

Selv om hydroksymetabolitten av glimepirid forårsaket en liten, men signifikant reduksjon av serumglukose hos friske personer, utgjør dette bare en mindre del av den totale effekten av legemidlet.

Kombinasjonsterapi med metformin

I en studie ble det påvist forbedret metabolsk kontroll ved samtidig behandling med glimepirid, sammenlignet med metformin alene, hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med den maksimale dosen av metformin.

Kombinasjonsbehandling med insulin

Data for kombinasjonsterapi med insulin er begrensede. Hos pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende kontroll med den maksimale dosering av glimepirid, kan det initieres samtidig insulinbehandling. I to studier oppnådde kombinasjonen den samme forbedringen av metabolsk kontroll som insulin alene. En lavere gjennomsnittlig dose av insulin var imidlertid nødvendig ved kombinasjonsbehandling.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

En kontrollert klinisk studie (glimepirid inntil 8 mg daglig eller metformin inntil 2000 mg daglig) som varte i 24 uker ble utført på 285 barn (8-17 år) med diabetes type 2. Både glimepirid og metformin viste en signifikant reduksjon fra utgangsmåling av HbA_{1c} (glimepirid -0,95 (se 0,41); metformin -1,39 (se 0,40)). Imidlertid oppnådde ikke glimepirid kriteriet for non-inferiority overfor metformin i gjennomsnittlig endring fra utgangsmåling av HbA_{1c}. Forskjellen mellom behandlingene var 0,44 % i favør av metformin. Den øvre grensen (1,05) av 95 % konfidensintervall for forskjellen var ikke under marginen for non-inferiority som var 0,3 %.

Etter behandling med glimepirid fantes ingen nye bekymringer for sikkerhet hos barn sammenlignet med voksne pasienter med diabetes mellitus type 2. Det finnes ingen tilgjengelige langtidsdata angående effekt og sikkerhet hos pediatriske pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Biotilgjengeligheten av peroralt glimepirid er fullstendig. Matinntak påvirker ikke nevneverdig absorpsjonen, kun absorpsjonshastigheten er ubetydelig minsket. Maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) nås etter ca. 2,5 timer etter peroralt inntak (gjennomsnittlig 0,3 µg/ml ved gjentatt dosering av 4 mg daglig), og det er lineært forhold mellom dose og både C_{max} og AUC (areal under tid/konsentrasjonskurven).

Distribusjon

Glimepirid har et meget lavt distribusjonsvolum (ca. 8,8 liter), som er nesten likt albuminets distribusjonsvolum, høy proteinbinding (>99%), og lav clearance (ca. 48 ml/min). Glimepirid går over i morsmelk hos dyr. Glimepirid passerer placenten. Passasje over blod-hjernebarrieren er lav.

Biotransformasjon og eliminasjon

Gjennomsnittsverdien for den dominerende serumhalveringstiden, relevant for serumkonsentrasjonen ved gjentatt dosering, er ca. 5-8 timer. Ved høye doser er det notert en noe lengre halveringstid. Etter en enkeltdose radiomerket glimepirid, ble 58% av radioaktiviteten gjenfunnet i urinen og 35% i faeces. Ingen uforandret substans ble gjenfunnet i urinen. To metabolitter - sannsynligvis resultat av levermetabolismen (viktigste enzym er CYP2C9) - ble identifisert i både urin og faeces: hydroksyderivatet og karboksyderivatet. Etter peroral administrering av glimepirid var terminal halveringstid for disse metabolittene henholdsvis 3-6 og 5-6 timer.

Ved sammenligning mellom engangsdose og gjentatte daglige doser var det ingen signifikant forskjell i farmakokinetikken, og den intraindividuelle variasjon var svært liten. Det var ingen signifikant akkumulering.

Spesielle populasjoner

Farmakokinetikken er lik hos menn og kvinner, og for unge og gamle (over 65 år) pasienter. Hos pasienter med lav kreatininclearance, hadde glimepiridclearance en tendens til å øke og gjennomsnittlig serumkonsentrasjon minke. Sannsynligvis er dette resultat av hurtigere eliminering på grunn av lavere proteinbinding. Renal eliminering av de to metabolittene var nedsatt. Det kan generelt

ikke forventes noen ytterligere risiko for akkumulering hos disse pasientene. Farmakokinetikken hos fem ikke-diabetikere etter gallegangskirurgi var lik farmakokinetikken hos friske mennesker.

Pediatrik populasjon

En studie som undersøkte farmakokinetikken, sikkerheten og tolerabiliteten av en 1 mg enkeltdose glimepirid hos 30 pediatriske pasienter (4 barn på 10-12 år og 26 barn på 12-17 år) med diabetes type 2 viste samme gjennomsnittlige $AUC_{(0-last)}$, C_{max} og $t_{1/2}$ som tidligere vist hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Andre prekliniske effekter enn de som skyldes virkestoffets farmakodynamiske virkning (hypoglykemi) inntraff ved en eksponering som vurderes å overstige den maksimale eksponering av mennesker og har derfor liten relevans for klinisk bruk. Disse observasjonene er gjort i konvensjonelle undersøkelser av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet etter gjentatte doser, gentoksisitet, karsinogenitet og reproduksjonstoksisitet. I studiene på reproduksjonstoksisitet, som omfatter embryotoksisitet, teratogenitet og utviklingstoksisitet, var de observerte bivirkningene antatt å være sekundære til stoffets hypoglykemiske virkning hos moderdyr og avkom.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Alle styrker
Laktosemonohydrat
Natriumstivelseglykolat type A
Povidon K-30
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Magnesiumstearat

1 mg tabletter: Jernoksid rød (E172)
2 mg tabletter: Jernoksid gul (E172)
Indigokarmin aluminiumslake (E132)
3 mg tabletter: Jernoksid gul (E172)
4 mg tabletter: Indigokarmin aluminiumslake (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

1 mg tabletter: 2 år
2 mg tabletter: 2 år
3 mg tabletter: 2 år
4 mg tabletter: 2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVdC blisterpakninger av aluminium.
Pakningsstørrelse: 20, 28, 30, 50, 60, 90, 120 og 200 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENUMMER (NUMRE)

1 mg: 06-4380
2 mg: 06-4381
3 mg: 06-4382
4 mg: 06-4383

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16.05.2007
Dato for siste fornyelse: 10.09.2010

10. OPPDATERINGSDATO

14.02.2024