SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

MELPAMID®, 1 mg, tablete
MELPAMID®, 2 mg, tablete
MELPAMID®, 3 mg, tablete

INN: glimepirid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

MELPAMID, 1 mg, tablete
Jedna tableta sadrži 1 mg glimepirida.
Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat i boja Sunset Yellow (E110).

MELPAMID, 2 mg, tablete
Jedna tableta sadrži 2 mg glimepirida.
Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

MELPAMID, 3 mg, tablete
Jedna tableta sadrži 3 mg glimepirida.
Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.
MELPAMID, 1 mg, tablete: okrugle, bikonveksne tablete narandžaste boje.
MELPAMID, 2 mg, tablete: okrugle, bikonveksne tablete ružičaste boje.
MELPAMID, 3 mg, tablete: okrugle, bikonveksne tablete bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek MELPAMID je indikovan za terapiju *diabetes mellitus*-a tip 2, kada samo dijeta, fizička aktivnost i redukcija telesne mase, nisu dovoljni za postizanje odgovarajućih rezultata.

4.2. Doziranje i način primene

Za uspešno lečenje dijabetesa najvažniji su odgovarajuća dijeta, redovna fizička aktivnost, kao i redovna kontrola koncentracije glukoze u krvi i urinu. Tablete ili insulin nisu dovoljni ako se pacijent ne pridržava preporučene dijete.

Doziranje

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

Početna doza je 1 mg glimepirida dnevno. Ako se na ovaj način postigne odgovarajuća kontrola koncentracije glukoze, ovu dozu bi trebalo koristiti kao terapiju održavanja.

Za različite režime doziranja na raspolaganju su odgovarajuće jačine leka.

Ukoliko nije postignuta zadovoljavajuća kontrola, dozu bi trebalo postepeno povećavati, u intervalima od 1 do 2 nedelje, do 2, 3 ili 4 mg glimepirida dnevno, zavisno od koncentracije glukoze u krvi.
Samo u izuzetnim slučajevima za postizanje zadovoljavajućeg efekta potrebno je primeniti terapiju dozom koja je veća od 4 mg glimepirida dnevno. Maksimalna preporučena doza je 6 mg glimepirida dnevno.

Kod pacijenata kod kojih nije postignuta adekvatna kontrola koncentracije glukoze u krvi maksimalnom dnevnom dozom metformina, može se otpočeti istovremena terapija glimepiridom.
Dok doza metformina ostaje nepromenjena, istovremenu terapiju glimepiridom treba početi sa najmanjom dozom, koja se, zavisno od postignute metaboličke kontrole, može postepeno povećavati do maksimalne dnevne doze. Kombinovanu terapiju bi trebalo početi pod strogim nadzorom lekara.

Kod pacijenata kod kojih se maksimanom dnevnom dozom leka MELPAMID ne postiže adekvatna kontrola glikemije, može se otpočeti sa istovremenom primenom insulina, ako je potrebno. Uz zadržavanje već upotrebljene doze glimepirida insulin se uvodi u nižoj dozi, koja se, zavisno od željenog nivoa metaboličke kontrole može postepeno povećavati. Kombinovanu terapiju treba početi pod strogim nadzorom lekara.

Obično je dovoljna jedna doza glimepirida dnevno. Preporučuje se da se ova doza uzme neposredno pre ili za vreme obilnijeg doručka ili – ako se ne doručkuje – neposredno pre ili za vreme prvog glavnog obroka.
Ukoliko se propusti uzimanje jedne doze, to ne treba nadoknaditi povećavanjem naredne doze.

Ako se kod pacijenta javi hipoglikemija sa dozom od 1 mg glimepirida dnevno, to znači da se bolest može kontrolisati samo dijetom.

U toku lečenja, poboljšanje u kontroli dijabetesa nastaje zbog povećane osetljivosti perifernih tkiva na insulin, pa se potreba za glimepiridom može smanjiti. Kako bi se izbegla hipoglikemija mora da se razmotri blagovremeno smanjenje doze ili ukidanje terapije. Promena doziranja, takođe, može da bude neophodna kod promene telesne mase, načina života pacijenta ili drugih faktora koji povećavaju rizik od nastanka hipoglikemije ili hiperglikemije.

Prelazak sa drugih oralnih antidijabetika na lek MELPAMID
Prelazak sa drugih oralnih antidijabetika na lek MELPAMID je moguć. Pri tome se moraju uzeti u obzir jačina i poluvreme eliminacije prethodnog leka. U nekim slučajevima, naročito kod antidijabetika sa dugim poluvremenom eliminacije (npr. hlorpropamid), preporučuje se pauza od nekoliko dana (*wash-out* period) kako bi se umanjio rizik od hipoglikemije zbog aditivnog delovanja dva leka.
Preporučena početna doza je 1 mg glimepirida dnevno. Zavisno od odgovora na terapiju, doza glimepirida se može postepeno povećavati, na način kako je to prethodno objašnjeno.

Prelazak sa insulina na lek MELPAMID
U izuzetnim slučajevima, kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2, koji se leče insulinom, može biti indikovan prelazak sa insulina na lek MELPAMID. Prelazak treba izvršiti pod strogim nadzorom lekara.

Posebne grupe pacijenata

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega i jetre
Videti odeljak 4.3.

Pedijatrijska populacija
Nema raspoloživih podataka o upotrebi glimepirida kod dece mlađe od 8 godina. Postoje ograničeni podaci kod upotrebe glimepirida u vidu monoterapije kod dece životne dobi između 8 i 17 godina (videti odeljak 5.1 i 5.2). Raspoloživi podaci o bezbednosti i efikasnosti leka u pedijatrijskoj populaciji nedovoljni su i zato se kod njih ne preporučuje upotreba ovog leka.

Način upotrebe
Za oralnu upotrebu. Tablete bi trebalo progutati cele, bez žvakanja, sa dovoljnom količinom tečnosti (približno pola čaše).

4.3. Kontraindikacije

Glimepirid je kontraindikovan kod pacijenata u sledećim stanjima:

- preosetljivost na glimepirid, druge derivate sulfoniluree ili sulfonamide ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,

- Dijabetes melitus tip 1
- dijabetesna koma,
- ketoacidoza,
- teški poremećaji funkcije bubrega ili jetre; u tim slučajevima potreban je prelazak na terapiju insulinom.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek MELPAMID mora da se uzima neposredno pre ili za vreme obroka.

Kada se obroci uzimaju neredovno ili se preskaču, terapija glimepiridom može da dovede do hipoglikemije. Mogući simptomi hipoglikemije su: glavobolja, osećaj halapljive gladi, mučnina, povraćanje, malaksalost, pospanost, poremećaj sna,uznemirenost, agresivnost, slaba koncentracija, produženo vreme reagovanja, depresija, konfuzija, poremećaj govora, poremećaj vida, afazija, tremor, pareza, senzorni poremećaji, ošamućenost, osećaj bespomoćnosti, gubitak samokontrole, delirijum, cerebralne konvulzije, somnolencija i gubitak svesti sve do kome, plitko disanje i bradikardija. Dodatno, mogu biti prisutni simptomi adrenergičkog odgovora kao što su znojenje, hladna vlažna koža, anksioznost, tahikardija, hipertenzija, palpitacije, angina pektoris i srčane aritmije.

Klinička slika ozbiljne hipoglikemijske krize može da liči na moždani udar.

Simptomi hipoglikemije se mogu, gotovo uvek, suzbiti brzim unosom ugljenih hidrata (šećera). Veštački zaslađivači nemaju uticaja.

Iz iskustva sa drugim derivatima sulfoniluree, poznato je da se hipoglikemija nakon uspešnog suzbijanja odgovarajućim merama može vratiti, zato pacijent mora ostati pod strogim nadzorom.

Teška ili produžena hipoglikemija koju samo kratkotrajno popravlja unošenje šećera, zahteva medicinsku pomoć i ponekad hospitalizaciju.

Faktori koji pojačavaju hipoglikemiju su:
- nedostatak volje pacijenta ili (najčešće kod starijih pacijenata) nemogućnost pacijenta da sarađuje,
- neuhranjenost, neredovni obroci ili propušteni obroci ili periodi gladovanja,
- promene u dijeti,
- neravnoteža između fizičke aktivnosti i uzimanja ugljenih hidrata,
- uzimanje alkohola, naročito ako se ujedno i propuštaju obroci,
- oštećenje funkcije bubrega,
- teško oštećenje funkcije jetre,
- predoziranje lekom MELPAMID,
- izvesni nekompenzovani poremećaji endokrinog sistema koji utiču na metabolizam ugljenih hidrata kao odgovor organizma na hipoglikemiju (npr. kod pojedinih poremećaja funkcije štitaste žlezde ili kod insuficijencije prednjeg režnja hipofize ili insuficijencije kore nadbubrežne žlezde),
- istovremeno davanje izvesnih drugih lekova (videti odeljak 4.5).

Terapija glimepiridom zahteva redovno praćenje koncentracije glukoze u krvi u i urinu. Preporučuje se i dodatno praćenje glikoziliranog hemoglobina (HbA1c).

Tokom terapije lekom MELPAMID potrebno je i redovno kontrolisati krv (naročito leukocite i trombocite) i funkciju jetre.

U stresnim situacijama (npr. nezgode, hirurške intervencije, infekcije sa visokom telesnom temperaturom i dr.) može biti indikovan privremeni prelazak na insulin.

Nema iskustva sa primenom glimepirida kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre i kod pacijenata na dijalizi. Kod pacijenata sa teškom isuficijencijom jetre ili bubrega indikovan je prelazak na insulin.

Kod pacijenata sa G6PD deficijencijom terapija derivatima sulfonilureje može dovesti do hemolitičke anemije. S obzirom na to da glimepirid spada u grupu derivata sulfoniluree, kod terapije pacijenata sa G6PD deficijencijom potrebno je obratiti posebnu pažnju ili razmotriti terapiju lekom koji ne pripada ovoj grupi lekova.

Lek MELPAMID sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

Lek MELPAMID,1 mg, tablete sadrže azo boju Sunset Yellow (E110) koja može izazvati alergijske reakcije.

Lek MELPAMID sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, tj. suštinski je „bez natrijuma".

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ako se glimepirid uzima istovremeno sa nekim drugim lekovima, može da se javi neželjeno povećanje ili smanjenje hipoglikemijskog dejstva glimepirida. Zbog toga, se drugi lekovi mogu uzimati istovremeno sa glimepiridom samo uz konsultaciju (ili uz recept) lekara.

Glimepirid se metaboliše citohromom P450 2C9 (CYP2C9). Na njegov metabolizam utiče istovremena primena lekova koji indukuju (npr. rifampicin) ili inhibiraju (npr. flukonazol) CYP2C9.

In vivo studije interakcija pokazale su da istovremena primena flukonazola, jednog od najjačih inhibitora CYP2C9, dovodi do približno dvostrukog povećanja PIK glimepirida.

Na osnovu iskustva sa glimepiridom i sa drugim derivatima sulfoniluree potrebno je pomenuti u nastavku navedene interakcije.

Pojačava dejstvo na smanjenje koncentracije glukoze u krvi i, u nekim slučajevima, posledična hipoglikemija se može javiti kod istovremene primene sa nekim od sledećih lekova, na primer:

- fenilbutazon, azapropazon i oksifenbutazon,
- insulin i oralni antidijabetici, kao što je metformin,
- salicilati i p-aminosalicilna kiselina,
- anabolički steroidi i muški polni hormoni,
- hloramfenikol, pojedini sulfonamidi sa dugim dejstvom, tetraciklini, hinolonski antibiotici i klaritromicin
- kumarinski antikoagulansi,
- fenfluramin,
- dizopiramid,
- fibrati,
- ACE inhibitori,
- fluoksetin, MAO inhibitori,
- alopurinol, probenecid, sulfinpirazon,
- simpatolitici
- ciklofosfamid, trofosfamid i ifosfamidi,
- mikonazol, flukonazol,
- pentoksifilin (velike doze parenteralno),
- tritokvalin.

Umanjenje dejstva na smanjenje glukoze u krvi i posledična hiperglikemija se može javiti kod istovremene primene nekog od sledećih lekova, na primer:

- estrogeni i progestageni,
- saluretici, tiazidni diuretici,
- agensi koji stimulišu tiroidnu žlezdu, glukokortikoidi,
- derivati fenotiazina, hlorpromazin,
- adrenalin i simpatikomimetici,
- nikotinska kiselina (velike doze) i derivati nikotinske kiseline,
- laksativi (dugotrajno uzimanje),
- fenitoin, diazoksid,
- glukagon, barbiturati i rifampicin,
- acetazolamid.

Antagonisti H_2 receptora, beta-blokatori, klonidin i rezerpin mogu da dovedu i do pojačavanja i do slabljenja hipoglikemijskog delovanja.

Pod uticajem simpatolitika kao što su beta-blokatori, klonidin, gvanetidin i rezerpin može doći do umanjenja ili potpunog odsustva znakova adrenergičkog odgovora hipoglikemije.

Istovremeno uzimanje alkohola može da pojača ili oslabi hipoglikemijsko dejstvo glimepirida na nepredvidljiv način.

Glimepirid može pojačati ili oslabiti dejstva derivata kumarina.

Holesevelam se vezuje za glimepirid i smanjuje njegovu resorpciju iz gastrointestinalnog trakta. Nisu zapažene interakcije kada se glimepirid primenjivao najmanje 4 sata pre holesevelama. Stoga, glimepirid bi trebalo primeniti bar 4 sata pre primene holesevelama.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rizici vezani za dijabetes
Neuobičajene koncentracije glukoze u krvi tokom trudnoće povezane su sa povećanom učestalošću kongenitalnih anomalija i povećanom perinatalnom smrtnošću. Zato, da bi se izbegao teratogeni rizik, potrebno je pažljivo praćenje koncentracije glukoze u krvi tokom trudnoće. Pod takvim okolnostima zahteva se upotreba insulina. Pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba o tome da obaveste svog lekara.

Rizici vezani za glimepirid
Nema odgovarajućih podataka o primeni glimepirida kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost koja je verovatno povezana sa farmakološkim dejstvom (hipoglikemija) glimepirida (videti odeljak 5.3).

Shodno tome, glimepirid ne treba koristiti tokom trudnoće.
U slučaju da pacijentkinja koja je na terapiji glimepiridom planira trudnoću ili otkrije da je u drugom stanju potrebno je da se terapija što pre prevede na insulin.

Dojenje
Nije poznato da li se glimepirid izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Glimepirid se izlučuje putem mleka kod pacova. Pošto se derivati sulfoniluree izlučuju u majčino mleko kod ljudi, zbog mogućnosti javljanja hipoglikemije kod odojčadi, ne savetuje se dojenje tokom terapije glimepiridom.

Plodnost
Nema dostupnih podataka o uticaju na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju glimepirida na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

Sposobnost pacijenta da se koncentriše ili da reaguje može biti umanjena usled hipoglikemije i hiperglikemije, ili npr. usled poremećaja vida. To može da predstavlja rizik u situacijama gde su takve sposobnosti od posebne važnosti (kao što su upravljanje vozilom ili rukovanje mašinama).

Pacijente treba savetovati da preduzmu mere kojima će izbeći pojavu hipoglikemije tokom vožnje. Ovo se posebno odnosi na osobe kod kojih su znaci upozorenja kod hipoglikemije umanjeni ili potpuno odsutni, ili kod onih sa čestim epizodama hipoglikemije. U takvim okolnostima potrebno je razmotriti da li se uopšte savetuje vožnja ili upravljanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sledeća neželjena dejstva iz kliničkih istraživanja bazirana su na osnovu iskustva sa glimepiridom i ostalim derivatima sulfoniluree i razvrstana prema MedRA kalsifikaciji sistema organa prema opadajućoj incidenci (veoma često: ≥ 1/10, često: ≥1/100 do <1/10, povremeno: ≥1/1000 do <1/100, retko: ≥1/10000 do <1/1000, veoma retko <1/10000, nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)).

Poremećaji krvi i limfnog sistema
Retko: trombocitopenija, leukopenija, granulocitopenija, agranulocitoza, eritrocitopenija, hemolitička anemija i pancitopenija, koji su generalno reverzibilni nakon prekida terapije.

Nepoznate učestalosti: teška trombocitopenija sa smanjenjem broja krvnih pločica manjim od 10000/mikrolitru i trombocitopenijskom purpurom.

Poremećaji imunskog sistema
Veoma retko: leukocitoklastični vaskulitis, blage reakcije preosetljivosti koje mogu da se razviju u teške reakcije sa dispneom, padom krvnog pritiska i ponekad šokom.
Nepoznate učestalosti: moguća je ukrštena alergija sa derivatima sulfoniluree, sulfonamidima ili hemijski sličnim suptancama.

Poremećaji metabolizma i ishrane
Retko: hipoglikemija.
Ove hipoglikemijske reakcije se obično javljaju odmah, mogu biti teške i nije ih lako uvek suzbiti. Učestalost pojave hipoglikemije, kao i kod drugih hipoglikemijskih lekova, zavisi od individualnih faktora, kao što su navike u ishrani i doza leka (vidite u odeljku 4.4).

Poremećaji oka
Nepoznate učestalosti: mogu se javiti prolazni poremećaji vida, posebno na početku terapije, zbog promene koncentracije glukoze u krvi.

Gastrointestinalni poremećaji
Veoma retko: mučnina, povraćanje, dijareja, nadutost u stomaku, neprijatnost i bol u abdomenu koji retko mogu dovesti do prekida terapije.
Nepoznate učestalosti: disgeuzija.

Hepatobilijarni poremećaji
Veoma retko: poremećaj funkcije jetre (npr. sa holestazom i žuticom), hepatitis i insuficijencija jetre.
Nepoznate učestalosti: povećanje vrednosti enzima jetre.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva
Retko: alopecija.
Nepoznate učestalosti: reakcije preosetljivosti kože mogu se manifestovati kao pruritus, osip, urtikarija i fotosenzitivnost.

Ispitivanja
Retko: uvećanje telesne mase.
Veoma retko: smanjenje koncentracije natrijuma u krvi.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi
Posle ingestije prevelike doze može doći do pojave hipoglikemije, u trajanju od 12 do 72 sata, koja se može vratiti i posle početnog oporavka. Simptomi ne moraju biti prisutni i do 24 sata nakon uzimanja leka. Generalno, preporučuje se bolničko praćenje. Mogu se javiti mučnina, povraćanje i bol u epigastrijumu. Hipoglikemija može da bude praćena neurološkim simptomima kao što su nemir, tremor, poremećaji vida,

otežana koordinacija, pospanost, koma i konvulzije. Akutno predoziranje kao i dugotrajno lečenje previsokim dozama glimepirida može da dovede do, po život opasne, teške hipoglikemije.

Terapija
Čim se otkrije predoziranje glimepiridom, potrebno je bez odlaganja obavestiti lekara. Pacijent mora odmah da uzme šećer, ako je moguće u obliku glukoze, osim ako je lekar već preuzeo odgovornost za lečenje predoziranja. Neophodan je pažljiv nadzor sve dok se lekar ne uveri da je pacijent izvan opasnosti. Treba imati na umu da se hipoglikemija može ponoviti nakon početnog oporavka.

U slučaju blage epizode hipoglikemije, lečenje se primarno sastoji od oralne primene glukoze. Reakcije teške hipoglikemije zahtevaju hitno lečenje.

Ozbiljno predoziranje glimepiridom i teške reakcije sa znakovima poput gubitka svesti ili drugih ozbiljnih neuroloških poremećaja su hitni medicinski slučajevi i zahtevaju hitno lečenje. Neophodna je hospitalizacija na odeljenju intenzivne nege.

Kod unosa velikih količina leka MELPAMID indikovano je ispiranje želuca unutar jednog sata od uzimanja leka, nakon čega se daje aktivni ugalj, natrijum sulfat i otreotid. Potrebno je početi sa davanjem glukoze što je pre moguće, i to ako je neophodno intravenskom bolus injekcijom 50 mL 50% rastvora glukoze, posle koje sledi infuzija 10% rastvora glukoze uz striktno praćenje koncentracije glukoze u krvi kroz barem 24 sata. Dalje lečenje treba da bude simptomatsko.

U teškim slučajevima sa produženim tokom, hipoglikemija ili opasnost od ponovnog nastanka hipoglikemije može da traje nekoliko dana.

Naročito kada se leči hipoglikemija nastala zbog slučajnog uzimanja leka MELPAMID kod beba i male dece, doza primenjene glukoze mora se pažljivo kontrolisati kako bi se izbegla mogućnost izazivanja opasne hiperglikemije. Potrebno je pažljivo pratiti koncentracije glukoze u krvi.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: lekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu (antidijabetici); lekovi koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline; sulfoniluree

ATC šifra: A10BB12

Glimepirid je hipoglikemijska supstanca za oralnu primenu koja pripada grupi derivata sulfoniluree. Može se primenjivati za terapiju insulin nezavisnog *diabetes mellitus*-a.

Mehanizam dejstva

Glimepirid deluje uglavnom tako što stimuliše oslobađanje insulina iz beta ćelija pankreasa.
Kao i kod drugih derivata sulfoniluree, ovo dejstvo se zasniva na povećanom odgovoru beta ćelija pankreasa na fiziološki stimulus glukoze. Isto tako, glimepirid ispoljava dejstva i izvan pankreasa, slično drugim derivatima sulfoniluree.

Oslobađanje insulina
Derivati sulfoniluree regulišu sekreciju insulina tako što zatvaraju ATP zavisni kalijumski kanal na membrani beta ćelija pankreasa. Zatvaranje kalijumskog kanala dovodi do depolimerizacije beta ćelija, što rezultuje otvaranjem kalcijumskih kanala i ulaskom kalcijuma u ćeliju.
To dovodi do oslobađanja insulina putem egzocitoze.
Glimepirid se vezuje, sa visokom stopom razmene, za protein na membrani beta ćelija koji je u vezi sa ATP zavisnim kalijumskim kanalom, ali se razlikuje od uobičajenog mesta vezivanja drugih derivata sulfoniluree.

Dejstvo izvan pankreasa

Dejstva izvan pankreasa su npr. povećanje osetljivosti perifernih tkiva na insulin i smanjenje preuzimanja insulina od strane jetre.
Preuzimanje glukoze iz krvi u periferno mišićno i masno tkivo odvija se putem specijalnih transportnih proteina, lociranih u ćelijskoj membrani. Transport glukoze u ova tkiva je limitirajući korak u procesu iskorišćavanja glukoze. Glimepirid veoma brzo povećava broj aktivnih molekula za transport glukoze u membranama ćelija mišićnog i masnog tkiva, što ima za posledicu stimulisano preuzimanje glukoze iz krvi.

Glimepirid povećava aktivnost glikozil-fosfatidilinozitol-specifične fosfolipaze C koja može biti u korelaciji sa lekom izazvanom lipogenezom i glikogenezom u izolovanim ćelijama masnog i mišićnog tkiva.
Glimepirid inhibira stvaranje glukoze u jetri povećavajući intracelularnu koncentraciju fruktoza-2,6-bisfosfata, koji pak inhibira glukoneogenezu.

Opšte
Kod zdravih osoba, minimalna efektivna oralna doza je oko 0,6 mg. Dejstvo glimepirida je dozno-zavisno i ponovljivo. Fiziološki odgovor na fizičku aktivnost, smanjena sekrecija insulina, prisutan je i pod dejstvom glimepirida.
Nije bilo značajne razlike u dejstvu kada je lek primenjen 30 minuta pre ili neposredno pre obroka. Kod pacijenata sa dijabetesom, dobra metabolička kontrola tokom 24 sata može se postići pojedinačnom dnevnom dozom.

Iako je hidroksi metabolit glimperida prouzrokovao malo, ali značajno smanjenje koncentracije glukoze u serumu kod zdravih ljudi, reč je samo o malom delu ukupnog dejstva leka.

Kombinovana terapija sa metforminom
Jedna je klinička studija pokazala da istovremena primena glimepirida i metformina poboljšava metaboličku kontrolu u poređenju sa monoterapijom metforminom kod pacijenata koji nisu odogovarajuće kontrolisani maksimalnom dozom metformina.

Kombinovana terapija sa insulinom
Podaci o kombinovanoj terapiju sa insulinom su ograničeni. Istovremena terapija insulinom može se uvesti kod pacijenata koji nisu odgovarajuće kontrolisani maksimalnom dozom glimepirida. U dve studije, kombinovana terapija je postigla jednako poboljšanje metaboličke kontrole kao i sa samim insulinom. Međutim, u kombinovanoj terapiji potrebna je manja doza insulina.

Posebne grupe pacijenata

Pedijatrijska populacija
Aktivno kontrolisana klinička studija (glimepirid do 8 mg dnevno ili metformin do 2000 mg dnevno) trajala je 24 nedelje i u njoj je učestvovalo 285 dece (8-17 godina) koja su imala dijabetes tip 2.

I glimepirid i metformin znatno su smanjili vrednosti HbA1c (glimepirid-0,95 (sg 0,41); metformin-1,39 (sg 0,40)). Međutim, glimepirid nije postigao kriterijum neinferiornosti u odnosu na metformin u srednjoj vrednosti promene HbA1c u odnosu na početne vrednosti. Razlika između ove dve terapije bila je 0,44% u korist metformina. Gornja granica (1,05) 95% intervala pouzdanosti razlike ove dve terapije nije bila ispod 0,3% granice neinferiornosti.

Tokom praćenja terapije glimepiridom, nije bilo nekih novih problema kada je u pitanju bezbednost leka kod dece u poređenju sa odraslim pacijentima obolelim od dijabetesa tip 2. Nisu raspoloživi dugoročni podaci bezbednosti i efikasnosti kod pedijatrijskih pacijenata.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Bioraspoloživost glimepirida posle oralne primene je potpuna. Uzimanje hrane nema značajan uticaj na resorpciju, jedino je brzina resorpcije smanjena. Maksimalna koncentracija u serumu (C_{max}) se dostiže približno 2,5 sata posle oralne primene (srednja vrednost 0,3 mikrograma/mL kod ponovljene primene 4 mg dnevno) i postoji linearni odnos između doze, C_{max} i PIK (površine ispod krive vreme/koncentracija krive).

Distribucija

Glimepirid ima veoma mali volumen distribucije (približno 8,8 L), koji je približno jednak prostoru distribucije albumina, veliki stepen vezivanja za proteine (> 99%), kao i smanjen klirens (približno 48 mL/min).
Kod životinja, glimepirid se izlučuje putem mleka. Glimepirid prolazi kroz placentu i slabo prolazi kroz krvno-moždanu barijeru.

Biotransformacija i eliminacija
Srednje dominantno poluvreme eliminacije, koje je od značaja za koncentraciju leka u serumu u uslovima primene ponovljenih doza, je oko 5 do 8 sati. Posle primene velikih doza, zabeleženo je nešto duže poluvreme eliminacije.
Posle primene pojedinačne doze radioobeleženog glimepirida, 58% radioaktivnosti je nađeno u urinu, a 35% u fecesu. U urinu nije detektovana nepromenjena supstanca. Dva metabolita, najverovatnije nastala metabolisanjem u jetri (glavni enzim je CYP2C9), identifikovana su i u urinu i u fecesu: hidroksi- i karboksi-derivat. Posle oralne primene glimepirida, poluvreme eliminacije ovih metabolita je bilo 3 do 6 sati, odnosno 5 do 6 sati.

Komparacijom primene pojedinačne i višestruke doze jednom dnevno nisu registrovane značajne razlike u farmakokinetici, a individualna varijabilnost je bila veoma mala. Nije bilo značajne akumulacije.

Posebne grupe pacijenata
Farmakokinetika je bila slična i kod muškaraca i kod žena, kao i kod mladih i pacijenata starije životne dobi (starijih od 65 godina). Kod pacijenata sa smanjenim klirensom kreatinina registrovana je tendencija povećanja klirensa i smanjenje srednjih koncentracija glimepirida u serumu, najverovatnije zbog brže eliminacije izazvane smanjenim vezivanjem za proteine. Renalna eliminacija ova dva metabolita bila je izmenjena. Generalno, kod ovakvih pacijenata nema dodatnog rizika od akumulacije.
Farmakokinetika leka kod pet pacijenata bez dijabetesa, nakon operacije bilijarnog duktusa, bila je slična onoj kod zdravih osoba.

Pedijatrijska populacija

Fed studija koja je ispitivala farmakokinetiku, bezbednost i podnošljivost pojedinačne doze od 1 mg glimepirida kod 30 pedijatrijskih pacijenata sa dijabetesom tipa 2 (4 dece od 10 do 12 godina i 26 dece od 12 do 17 godina) pokazala je slične srednje vrednosti $PIK_{(0\text{-poslednji})}$, C_{max} i $t_{1/2}$ kao kod odraslih.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Dejstva registrovana u pretkliničkim ispitivanjima dobijena pri primeni doza znatno većih od maksimalnih terapijskih, dali su malo podataka od kliničkog značaja, i bili su vezani za farmakodinamsku aktivnost aktivne komponente, glimepirida (hipoglikemija). Ovi rezultati su bazirani na konvencionalnim farmakološkim ispitivanjima bezbednosti, ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenosti, i studijama reproduktivne toksičnosti. U ispitivanjima embriotoksičnosti, teratogenosti i razvojne toksičnosti, registrovana neželjena dejstva okarakterisana su kao sekundarna, nastala usled hipoglikemijskog dejstva leka kod majke i kod potomstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

MELPAMID, 1 mg, tablete
- Laktoza, monohidrat
- Natrijum-skrobglikolat
- Celuloza, mikrokristalna
- Povidon K 30
- Magnezijum-stearat
- *Sunset Yellow Lake* (E110)

MELPAMID, 2 mg, tablete
- Laktoza, monohidrat

- Natrijum-skrobglikolat
- Celuloza, mikrokristalna
- Povidon K 30
- Magnezijum-stearat
- *Erythrosine Lake* (E127)

MELPAMID, 3 mg, tablete
- Laktoza, monohidrat
- Natrijum-skrobglikolat
- Celuloza, mikrokristalna
- Povidon K 30
- Magnezijum-stearat

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C. Čuvati u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/aluminijumski blister koji sadrži 15 tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 15 tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO BOSNALIJEK DD, BEOGRAD, Cara Nikolaja II 61/B, Beograd – Vračar

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

MELPAMID, tablete, 30 x (1 mg): 003255785 2024

MELPAMID, tablete, 30 x (2 mg): 003255890 2024

MELPAMID, tablete, 30 x (3 mg): 003255985 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 03.09.2014.
Datum obnove dozvole: 17.10.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2025.