

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Limeral<sup>®</sup>, 1 mg, tablete

Limeral<sup>®</sup>, 2 mg, tablete

Limeral<sup>®</sup>, 3 mg, tablete

Limeral<sup>®</sup>, 4 mg, tablete

Limeral<sup>®</sup>, 6 mg, tablete

INN: glimepirid

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži: glimepirid 1 mg

Jedna tableta sadrži: glimepirid 2 mg

Jedna tableta sadrži: glimepirid 3 mg

Jedna tableta sadrži: glimepirid 4 mg

Jedna tableta sadrži: glimepirid 6 mg

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Limeral, 1 mg: Ravne izdužene tablete, sa zaobljenim ivicama, utisnutom oznakom "G" na jednoj strani i podeonom linijom na drugoj strani ružičaste boje.

Limeral, 2 mg: Ravne izdužene tablete, sa zaobljenim ivicama, utisnutom oznakom "G" na jednoj strani i podeonom linijom na drugoj strani zelene boje.

Limeral, 3 mg: Ravne izdužene tablete, sa zaobljenim ivicama, utisnutom oznakom "G" na jednoj strani i podeonom linijom na drugoj strani žute boje.

Limeral, 4 mg: Ravne izdužene tablete, sa zaobljenim ivicama, utisnutom oznakom "G" na jednoj strani i podeonom linijom na drugoj strani plave boje.

Limeral, 6 mg: Ravne izdužene tablete, sa zaobljenim ivicama, utisnutom oznakom "G" na jednoj strani i podeonom linijom na drugoj strani narandžaste boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Limeral je indikovano za terapiju *diabetes mellitus*-a tip 2, kada samo dijeta, fizička aktivnost i redukcija telesne mase, nisu dovoljni za postizanje odgovajućih rezultata.

#### 4.2. Doziranje i način primene

Za oralnu primenu.

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

##### 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 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 maksimalnom dnevnom dozom leka Limeral ne postiže adekvatna kontrola glikemije, može se otpočeti sa istovremenom primenom insulina, ako je potrebno. Uz zadržavanje već primenjivane 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 dietom.

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 hipoglikemijskih lekova na lek Limeral

Prelazak sa drugih hipoglikemijskih lekova na Limeral 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 Limeral

U izuzetnim slučajevima, kod pacijenata sa dijabetes melitusom (tip 2), koji se leče insulinom, može biti indikovani prelazak sa insulina na lek Limeral. 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 primeni 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 primene

Tablete bi trebalo progutati cele, bez žvakanja, sa dovoljnom količinom tečnosti (približno pola čaše).

### **4.3. Kontraindikacije**

Glimepirid je kontraindikovani kod pacijenata u sledećim stanjima:

- preosetljivost na glimepirid, druge derivate sulfonilureje ili sulfonamide ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka navedenih u odeljku 6.1,
- insulin zavisni dijabetes melitus (tip 1 dijabetes melitus),
- 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 Limeral mora da se uzima neposredno pre ili za vreme obroka.

Kada se obroci uzimaju neredovno ili se preskaču, terapija lekom Limeral 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 pectoris 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 efekta.

Iz iskustva sa drugim derivatima sulfonilureje, 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.

U prvim nedeljama terapije, rizik od pojave hipoglikemije može biti povećan i potrebno je sa posebnom pažnjom pratiti stanje pacijenta.

Faktori koji pojačavaju hipoglikemiju su:

- nedostatak volje pacijenta ili (najčešće kod starijih pacijenata) nemogućnost pacijenta da saraduje,
- neuhranjenost, neredovni obroci ili propušteni obroci ili periodi posta,
- 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 Limeral,
- 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 lekom Limeral zahteva redovno praćenje koncentracije glukoze u krvi u i urinu. Preporučuje se i dodatno praćenje glikoziliranog hemoglobina (HbA1c).

Tokom terapije lekom Limeral 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 indikovani privremeni prelazak na insulin.

Nema iskustva sa primenom leka Limeral kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre i kod pacijenata na dijalizi. Kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre ili bubrega indikovani su 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.

Limeral sadrži laktozu monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

#### 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.

Pojačano dejstvo na snižavanje 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 (visoke doze parenteralno),
- tritokvalin.

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

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

Antagonisti H<sub>2</sub> 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.

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

## 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

#### Rizici vezani za dijabetes

Abnormalne 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 adekvatnih podataka o korišćenju glimepirida od strane trudnica. Farmakološke 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 humanim mlekom. Glimepirid se izlučuje putem mleka kod pacova. Pošto se derivati sulfoniluree izlučuju humanim mlekom, zbog mogućnosti javljanja hipoglikemije kod odojčadi, ne savetuje se dojenje tokom terapije glimepiridom.

## 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 registrovana su na osnovu iskustva sa lekom Limeral i ostalim derivatima sulfoniluree i razvrstana su po sistemima organa prema opadajućoj incidenci (veoma često:  $\geq 1/10$ , često:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ , povremeno:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ , retko:  $\geq 1/10000$  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: u postmarketinškom praćenju leka su zabeleženi slučajevi teške trombocitopenije sa smanjenjem broja krvnih pločica ispod 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 (videti odeljak 4.4).

### Poremećaji oka

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

### Gastrointestinalni poremećaji

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

### Hepatobilijarni poremećaji

Veoma retko: poremećaj funkcije jetre (npr. sa holestazom i žuticom), hepatitis i životno ugrožavajuća insuficijencija jetre.

Nepoznate učestalosti: porast nivoa enzima jetre.

### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Retko: alopecija.

Nepoznate učestalosti: reakcije preosetljivosti kože mogu se manifestovati kao pruritus, ospa, urtikarija, 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](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

### Simptomi

Posle ingestije prevelike doze može doći do pojave hipoglikemije, u trajanju od 12 do 72 časa, koja se može vratiti i posle početnog oporavka. Simptomi ne moraju biti prisutni i do 24 časa 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.

### Terapija

Lečenje se primarno sastoji u sprečavanju resorpcije leka izazivanjem povraćanja, a zatim u davanju vode ili limunade sa aktivnim ugljem (apsorbent) i natrijum-sulfatom (laksativ). Ako su progutane velike količine, indikovana je gastrična lavaža, posle koje slede aktivni ugalj i natrijum-sulfat. U slučaju ozbiljnog predoziranja neophodna je hospitalizacija na odeljenju intenzivne nege. 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. Dalje lečenje treba da bude simptomatsko.

Kada se leči hipoglikemija nastala zbog slučajnog uzimanja leka Limeral 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 snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline; sulfoniluree  
**ATC šifra:** A10BB12

Glimepirid je hipoglikemijska supstanca za oralnu primenu koja pripada grupi derivata sulfoniluree. Primenjuje se kod insulins nezavisnog *diabetes mellitus*-a.

Glimepirid deluje 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 sulfonilureje.

#### Oslobađanje insulina

Derivati sulfoniluree regulišu sekreciju insulina tako što zatvaraju ATP zavisni kalijumski kanal na membrani beta ćelija pankreasa. Zatvaranje kalijumskog kanala dovodi do depolarizacije 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 za 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 stimulisanje 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 dijabetičara se dobra metabolička kontrola u toku 24 sata može postići jednom dnevnom dozom.

Iako je hidroksi metabolit glimepirida 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

Poboljšanje metaboličke kontrole pri istovremenoj primeni glimepirida i metformina u odnosu na metformin primenjen samostalno, kod pacijenata čija bolest nije adekvatno kontrolisana maksimalnom dozom metformina, pokazano je u jednoj kliničkoj studiji.

#### Kombinovana terapija sa insulinom

Podaci o kombinovanoj terapiji sa insulinom su ograničeni. Kod pacijenata kod kojih nije na adekvatan način kontrolisana koncentracija glukoze sa maksimalnom dozom glimepirida, može da se otpočne istovremena terapija insulinom. U dve studije, kombinacija je postigla isto poboljšanje u kontroli glukoze kao i sam insulin. Međutim, u kombinovanoj terapiji potrebna je niža 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)). U svakom slučaju, glimepirid nije postigao kriterijum neinferiornosti u srednjoj vrednosti promene nivoa HbA1c u odnosu na metformin. 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% neinferiorne margine.

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 oko 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 (oko 8,8 L), koji je približno jednak prostoru distribucije albumina, visok stepen vezivanja za proteine (> 99%), kao i nizak 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 visokih 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 karboksiderivat. 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 vrlo 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 između 10-12 godina i 26 dece između 12 i 17 godina) pokazala je slične srednje vrednosti  $PIK_{(0\text{-poslednji})}$ ,  $C_{max}$  i  $t_{1/2}$  kao kod odraslih.



### 5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Efekti registrovani u prekliničkim ispitivanjima dobijeni pri primeni doza znatno viših 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 efekta leka kod majke i kod potomstva.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

#### **Limeral, 1mg:**

Laktoza, monohidrat;  
Celuloza, mikrokristalna;  
Povidon;  
Natrium skrobglikolat;  
Magnezijum-stearat;

#### *Pigment blend PB-24880:*

Laktoza, monohidrat;  
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

#### **Limeral, 2mg:**

Laktoza, monohidrat;  
Celuloza, mikrokristalna;  
Povidon;  
Natrium skrobglikolat;  
Magnezijum-stearat;

#### *Pigment blend PB-21096:*

Laktoza, monohidrat;  
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);  
Tartrazin (E102);  
Brilijant plavo (E133);  
Sunset yellow (E110).

#### **Limeral, 3mg:**

Laktoza, monohidrat;  
Celuloza, mikrokristalna;  
Povidon;  
Natrium skrobglikolat;  
Magnezijum-stearat;

#### *Pigment blend PB-22865:*

Laktoza, monohidrat;  
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

**Limeral, 4mg:**

Laktoza, monohidrat;  
Celuloza, mikrokristalna;  
Povidon;  
Natrium skrob glikolat;  
Magnezijum-stearat;

*Pigment blend PB-20978:*

Laktoza, monohidrat;  
Indigo karmin aluminijum lak (E132).

**Limeral, 6mg:**

Laktoza, monohidrat;  
Celuloza, mikrokristalna;  
Povidon;  
Natrium skrobglikolat;  
Magnezijum-stearat;

*Pigment blend PB-23103:*

Laktoza, monohidrat;  
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);  
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172).

**6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

**6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

**6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.

**6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister blister koji sadrži 15 tableta.  
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 ili 4 blistera i Uputstvo za lek.

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

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

**7. NOSILAC DOZVOLE**

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD  
Đorđa Stanojevića 12, Beograd

**8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Limeral, 1 mg, 30 tableta: 515-01-00875-19-001  
Limeral, 2 mg, 30 tableta: 515-01-00876-19-001  
Limeral, 3 mg, 30 tableta: 515-01-00877-19-001  
Limeral, 4 mg, 30 tableta: 515-01-00878-19-001  
Limeral, 6 mg, 30 tableta: 515-01-00879-19-001  
Limeral, 1 mg, 60 tableta: 515-01-00881-19-001  
Limeral, 2 mg, 60 tableta: 515-01-00882-19-001

Limeral, 3 mg, 60 tableta: 515-01-00883-19-001

Limeral, 4 mg, 60 tableta: 515-01-00885-19-001

Limeral, 6 mg, 60 tableta: 515-01-00886-19-001

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

Datum prve dozvole: 21.07.2009.

Datum obnove dozvole: 30.10.2019.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Oktobar, 2019.