

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Betaglid 2 mg tablete

Betaglid 3 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta Betaglida 2 mg sadrži 2 mg glimepirida.

Jedna tableta Betaglida 3 mg sadrži 3 mg glimepirida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tableta Betaglida 2 mg sadrži 139,4 mg laktoza hidrata.

Jedna tableta Betaglida 3 mg sadrži 139,8 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Betaglid 2 mg tablete

Zelena prošarana, okrugla tableta s urezom s obje strane. Na jednoj strani tablete je utisnuto „9“ s jedne strane ureza i „3“ s druge strane ureza. Na drugoj strani tablete je utisnuto „72“ s jedne strane ureza i „55“ s druge strane ureza.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Betaglid 3 mg tablete

Svijetlo žuta do žuta, okrugla tableta s urezom s obje strane. Na jednoj strani tablete je utisnuto „G“ s jedne strane razdjelnog ureza i „3“ s druge strane razdjelnog ureza.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Glimepirid je indiciran za liječenje šećerne bolesti (*diabetes mellitus*) tipa II u slučaju kada pravilan način prehrane, tjelovježba i smanjenje tjelesne težine sami nisu dostatni.

4.2. Doziranje i način primjene

Osnova uspješnog liječenja šećerne bolesti je pravilna prehrana, redovita tjelesna aktivnost te redovite kontrole krvi i urina. Tablete ili inzulin ne mogu nadomjestiti nepridržavanje preporučene prehrane.

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

Početna doza je 1 mg glimepirida dnevno. Ako se postigne dobra kontrola bolesti, tu dozu valja primijeniti za terapiju održavanja. Betaglid tabletama nije moguće postići dozu od 1 mg.

Za različite režime doziranja dostupne su različite jačine glimepirida.

Ako kontrola nije zadovoljavajuća, dozu valja povećati, na osnovu kontrole glikemije, postupno, u intervalima od oko jednog do dva tjedna između svakog koraka, na 2 mg, 3 mg ili 4 mg glimepirida dnevno.

Dozom većom od 4 mg dnevno bolji rezultati postižu se samo u iznimnim slučajevima.

Maksimalna preporučena doza je 6 mg glimepirida dnevno.

U bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani maksimalnom dnevnom dozom metformina, može se započeti istodobno liječenje glimepiridom.

Uz stalnu dozu metformina, liječenje glimepiridom počinje malom dozom koja se onda titrira do maksimalne dnevne doze, ovisno o željenoj razini metaboličke kontrole. Kombinirano liječenje valja započeti uz strogi medicinski nadzor.

Ako bolesnici nisu odgovarajuće kontrolirani maksimalnom dnevnom dozom glimepirida, može se, po potrebi, započeti istodobno liječenje inzulinom. Dok doza glimepirida ostaje ista, uvodi se terapija malim dozama inzulina koja se zatim titrira ovisno o željenoj razini metaboličke kontrole. Kombinirano liječenje mora se započeti uz strogi medicinski nadzor.

Obično je dostatna jedna doza glimepirida dnevno. Preporučuje se uzeti dnevnu dozu glimepirida neposredno prije ili tijekom obilnijeg doručka ili, ako nije bilo doručka, neposredno prije ili tijekom prvog glavnog jela.

Ako se zaboravi uzeti jedna doza, to se ne smije ispravljati povećanjem sljedeće doze.

Tablete se gutaju cijele s nešto tekućine. Razdjelni urezi ne služe prilagođavanju doze.

Ako bolesnik razvije hipoglikemijsku reakciju na 1 mg glimepirida dnevno, to upućuje da se bolest može kontrolirati i samo primjerenom prehranom.

Obzirom da je poboljšanje kontrole šećerne bolesti povezano s povećanjem osjetljivosti na inzulin, potrebe za glimepiridom se mogu smanjiti tijekom liječenja. Kako bi se izbjegla hipoglikemija, nužno je razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja. Također, promjena doze može biti potrebna ako dođe do promjene tjelesne težine ili načina života bolesnika, ili ako se pojave neki drugi čimbenici koji povećavaju rizik od hipoglikemije ili hiperglikemije.

Prijelaz s drugih oralnih antidijabetika na glimepirid

Općenito je moguće prijeći s drugih oralnih antidijabetika na glimepirid. Prilikom prijelaza na glimepirid mora se uzeti u obzir doza i poluvijek eliminacije prethodnog lijeka. U nekim slučajevima, posebice prilikom primjene antidijabetika s dugim poluvijekom eliminacije (npr. klorpropamidom), preporučuje se razmak od nekoliko dana između zadnje doze prethodnog lijeka i početka liječenja glimepiridom, kako bi se smanjio rizik hipoglikemije zbog aditivnog učinka. Preporučena početna doza je 1 mg glimepirida dnevno. Na temelju terapijskog odgovora doziranje glimepirida može se postupno povećavati, kao što je ranije opisano.

Prijelaz s inzulina na glimepirid

U iznimnim slučajevima, kad je šećerna bolest tipa 2 regulirana inzulinom, može biti indiciran prelazak na glimepirid. Prijelaz se mora provesti pod strogim liječničkim nadzorom.

Posebne skupine

Bolesnici s narušenom funkcijom bubrega ili jetre

Kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre lijek je kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).

Djeca i adolescenti

Nema dostupnih podataka o primjeni glimepirida u djece mlađe od 8 godina. Za djecu od 8 do 17 godina postoje ograničeni podaci o monoterapiji glimepiridom (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Dostupni podaci o sigurnosti i učinkovitosti u pedijatrijskoj populaciji su nedostadni, te se zbog toga takva primjena ne preporučuje.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3. Kontraindikacije

Glimepirid je kontraindiciran u bolesnika sa sljedećim stanjima:

- preosjetljivost na glimepirid, ostale derivate sulfonilureje ili sulfonamide ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- dijabetes ovisan o inzulinu,
- dijabetička koma,
- ketoacidoza,
- teški poremećaji funkcije bubrega ili jetre.

U slučaju teških poremećaja funkcije bubrega ili jetre potrebno je prijeći na inzulin.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Glimepirid se mora uzeti neposredno prije ili za vrijeme obroka.

Kada se obroci ne uzimaju na vrijeme ili kada se potpuno preskaču, liječenje glimepiridom može izazvati hipoglikemiju. Mogući simptomi hipoglikemije uključuju: glavobolju, jaku glad, mučninu, povraćanje, umor, pospanost, poremećaj spavanja, nemir, agresivnost, oslabljenu koncentraciju, sposobnost i brzinu reagiranja, depresiju, smetenost, poremećaje govora i vida, afaziju, tremor, parezu, senzorne poremećaje, omaglicu, bespomoćnost, gubitak samokontrole, delirij, cerebralne konvulzije, somnolenciju te postepeni gubitak svijesti sve do kome i uključujući komu, plitko disanje i bradikardiju. Nadalje, mogu biti prisutni znaci adrenergičke proturegulacije kao što su znojenje, vlažna koža, tjeskoba, tahikardija, hipertenzija, palpitacije, angina pectoris i srčane aritmije.

Klinička slika teške hipoglikemije može nalikovati moždanom udaru.

Simptomi se gotovo uvijek mogu brzo kontrolirati hitnim unosom ugljikohidrata (šećera). Umjetna sladila nemaju učinka.

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

Teška hipoglikemija ili produžena hipoglikemija, samo privremeno kontrolirana uobičajenim količinama šećera, zahtijeva trenutno medicinsko liječenje, a ponekad hospitalizaciju.

Čimbenici koji pogoduju nastanku hipoglikemije uključuju:

- nespremnost ili (češće u starijih bolesnika) nesposobnost bolesnika za suradnju;
- pothranjenost, neredovito uzimanje ili preskakanje obroka ili razdoblja gladovanja;
- promjene u prehrani;
- neravnotežu između tjelesne aktivnosti i unosa ugljikohidrata;
- uzimanje alkohola, posebice u kombinaciji s preskakanjem obroka;
- oštećenje funkcije bubrega;

- ozbiljno oštećenje funkcije jetre;
- predoziranje glimepiridom;
- određene nekompensirane poremećaje endokrinog sustava koji djeluju na metabolizam ugljikohidrata ili na proturegulaciju hipoglikemije (npr. određeni poremećaji funkcije štitnjače i insuficijencija prednjeg režnja hipofize ili nadbubrežne žlijezde);
- istodobnu primjenu nekih drugih lijekova (vidjeti dio 4.5).

Tijekom liječenja glimepiridom potrebno je redovito kontrolirati razinu glukoze u krvi i mokraći. Dodatno se preporučuje određivanje udjela glikoziliranog hemoglobina.

Za vrijeme liječenja glimepiridom valja redovito kontrolirati jetrene i hematološke parametre (pogotovo leukocite i trombocite).

U stresnim situacijama (npr. pri ozljedama, akutnim operacijama, infekcijama praćenim vrućicom, itd.) može biti indiciran privremeni prijelaz na inzulin.

Nema iskustva s primjenom glimepirida u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre ili bolesnika na dijalizi. U bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega ili jetre indiciran je prijelaz na inzulin.

Liječenje bolesnika s nedostatkom G6PD derivatima sulfonilureje može dovesti do hemolitičke anemije. Budući da glimepirid pripada skupini derivata sulfonilureje, potreban je oprez u bolesnika s nedostatkom G6PD te je potrebno razmotriti alternativu derivatima sulfonilureje.

Betaglid tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ako se glimepirid uzima istodobno s određenim lijekovima, može se pojaviti neželjeno povećanje ili smanjenje hipoglikemijskog učinka glimepirida. Iz toga razloga, druge lijekove valja uzimati samo uz znanje (ili na recept) liječnika.

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

Rezultati iz ispitivanja interakcija *in vivo*, zabilježeni u literaturi, pokazuju da flukonazol, jedan od najpotentnijih inhibitora CYP2C9, dvostruko povećava AUC (površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme) glimepirida.

Na temelju iskustva s glimepiridom i ostalim derivatima sulfonilureje valja spomenuti sljedeće interakcije:

Pojačano djelovanje na snižavanje glukoze u krvi, te stoga, u nekim slučajevima i pojava hipoglikemije, mogući su npr. pri uzimanju sljedećih lijekova:

- fenilbutazon, azapropazon i oksifenbutazon,
- inzulin i oralni antidijabetici, kao što je metformin,
- salicilati i *p*-aminosalicilatna kiselina,
- anabolički steroidi i muški spolni hormoni,
- kloramfenikol, određeni dugodjelujući sulfonamidi, tetraciklini, kinolonski antibiotici,
- klaritromicin,

- kumarinski antikoagulansi,
- fenfluramin,
- dizopiramid
- fibrati,
- ACE inhibitori,
- fluoksetin, MAO inhibitori,
- alopurinol, probenecid, sulfipirazon,
- simpatolitici,
- ciklofosamid, trofosamid, ifosfamidi,
- mikonazol, flukonazol,
- pentoksifilin (parenteralne visoke doze)
- tritokvalin.

Slabije djelovanje na snižavanje glukoze u krvi, te stoga, porast razine glukoze u krvi mogući su npr. pri uzimanju sljedećih lijekova:

- estrogeni i progesteroni,
- saluretici, tiazidski diuretici,
- lijekovi koje stimuliraju štitnjaču, glukokortikoidi,
- derivati fenotiazina, klorpromazin,
- adrenalin i simpatomimetici,
- nikotinska kiselina (velike doze) i derivati nikotinske kiseline,
- laksativi (dugotrajna primjena),
- fenitoin, diazoksid,
- glukagon, barbiturati i rifampicin,
- acetazolamid.

H₂ antagonisti, beta-blokatori, klonidin i rezerpin mogu pojačati ili oslabiti učinak na snižavanje glukoze u krvi.

Pod utjecajem lijekova sa simpatolitičkim učinkom, kao što su beta-blokatori, klonidin, gvanetidin i rezerpin, znaci adrenergičke proturegulacije na hipoglikemiju mogu se smanjiti ili izostati.

Uzimanje alkohola može, na nepredvidljiv način, pojačati ili oslabiti hipoglikemijsko djelovanje glimepirida.

Glimepirid može pojačati ili oslabiti učinke derivata kumarina.

Kolesevelam se veže na glimepirid i smanjuje apsorpciju glimepirida iz probavnog trakta. Interakcija nije opažena kad se glimepirid uzima najmanje 4 sata prije kolesevelama. Stoga, glimepirid je potrebno primjenjivati barem 4 sata prije kolesevelama.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rizik povezan sa šećernom bolesti

Nenormalne razine glukoze u krvi tijekom trudnoće povezane su s povećanom incidencijom kongenitalnih abnormalnosti i perinatalnim mortalitetom. Stoga se razina glukoze u krvi tijekom trudnoće mora pažljivo kontrolirati kako bi se izbjegao teratogeni rizik. U tim je uvjetima potrebna primjena inzulina. Bolesnice koje planiraju trudnoću moraju o tome obavijestiti svoga liječnika.

Rizik povezan s glimepiridom

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

Zbog navedenog se glimepirid ne smije primjenjivati tijekom cijele trudnoće.

U slučaju liječenja glimepiridom, ako bolesnica planira trudnoću ili ako je trudnoća otkrivena, nužno je što prije prijeći na liječenje inzulinom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se glimepirid u majčino mlijeko. Glimepirid se izlučuje u mlijeko štakora. Budući da se ostali derivati sulfonilureje izlučuju u majčino mlijeko te zbog rizika od hipoglikemije u dojenčadi, dojenje se tijekom liječenja glimepiridom ne preporučuje.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Bolesnikova sposobnost koncentracije i reagiranja može biti oslabljena kao rezultat hipoglikemije ili hiperglikemije, ili npr. kao rezultat oslabljenog vida. To može predstavljati opasnost u situacijama u kojima su te sposobnosti posebno važne (npr. upravljanje vozilima ili strojevima).

Bolesnike valja savjetovati na mjere opreza kako bi izbjegli hipoglikemiju za vrijeme vožnje. To je posebice važno u onih koji nisu svjesni ili koji su samo djelomično svjesni upozoravajućih simptoma hipoglikemije ili imaju česte epizode hipoglikemije.

Potrebno je razmotriti je li preporučljivo upravljati vozilima i strojevima u tim okolnostima.

4.8. Nuspojave

Prema iskustvu s liječenjem glimepiridom i ostalim derivatima sulfonilureje, moguće su sljedeće nuspojave razvrstane su po organskim sustavima i po silaznom slijedu učestalosti: vrlo česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje česte ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$); rijetke ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$); vrlo rijetke ($< 1/10,000$); nepoznate (ne mogu se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: trombocitopenija, leukopenija, granulocitopenija, agranulocitoza, eritropenija, hemolitička anemija i pancitopenija, koje obično prolaze nakon prekida liječenja.

Nepoznato: teška trombocitopenija s brojem trombocita manjim od $10000/\mu$ li trombocitopenična purpura

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo rijetko: leukocitoklastični vaskulitis, blage reakcije preosjetljivosti koje se mogu razviti u teške reakcije s dispnejom, padom krvnog tlaka i ponekad šokom.

Nepoznata učestalost: moguća je ukrižena preosjetljivost s derivatima sulfonilureje, sulfonamidima ili sličnim tvarima.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Rijetko: hipoglikemija.

Hipoglikemijske reakcije uglavnom nastaju naglo, mogu biti teške i nisu uvijek jednostavne za liječiti. Pojava takvih reakcija ovisi o individualnim čimbenicima kao što su prehrambene navike i doza (vidjeti dio 4.4) kao i u drugim načinima liječenja hipoglikemije.

Poremećaji oka

Nepoznato: zbog promjena razina glukoze u krvi, posebice na početku liječenja, mogu nastati prolazni poremećaji vida.

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo rijetko: mučnina, povraćanje, proljev, osjećaj nadutosti i nelagode u abdomenu, bolovi u abdomenu (rijetko dovode do prekida liječenja).

Poremećaji jetre i žuči

Nepoznata učestalost: povišena razina jetrenih enzima.

Vrlo rijetko: abnormalna funkcija jetre (npr. s kolestazom i žuticom), hepatitis i zatajenje jetre.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Nepoznata učestalost: reakcije preosjetljivosti na koži poput svrbeža, osipa, urtikarije i preosjetljivosti na svjetlost.

Pretrage

Vrlo rijetko: smanjenje koncentracije natrija u krvi.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Nakon unosa prekomjerne doze može se pojaviti hipoglikemija koja traje od 12 do 72 sata i koja se nakon početnog oporavka može ponovno javiti. Simptomi se ne moraju pojaviti prvih 24 sata nakon uzimanja lijeka. Općenito, preporučuje se nadziranje u bolnici. Mogu se pojaviti mučnina, povraćanje i bol u epigastriju. Hipoglikemija, općenito, može biti praćena neurološkim simptomima poput nemira, tremora, poremećaja vida, problemima koordinacije, pospanošću, komom i konvulzijama.

Liječenje se primarno sastoji od sprječavanja apsorpcije glimepirida izazivanjem povraćanja, zatim uzimanja vode ili limunade s aktivnim ugljenom (adsorbensom) i natrijevog sulfata (laksativ). Prilikom unosa velikih količina lijeka indicirano je ispiranje želuca nakon čega se daje aktivni ugljen i natrijev sulfat. U slučaju (teškog) predoziranja indicirana je hospitalizacija u jedinici intenzivnog liječenja. Primjenu glukoze potrebno je započeti što je prije moguće, prema potrebi intravenskom injekcijom u bolusu od 50 ml 50%-tne otopine, nakon koje se daje infuzija 10%-tne otopine uz strogu kontrolu glukoze u krvi. Daljnje liječenje treba biti simptomatsko.

Doza primijenjene glukoze mora se pažljivo kontrolirati, posebice prilikom liječenja hipoglikemije zbog nehotičnog uzimanja glimepirida u dojenčadi i male djece, kako bi se izbjegla mogućnost pojave opasne hiperglikemije. Nužno je strogo nadzirati koncentraciju glukoze u krvi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za snižavanje glukoze u krvi (isključujući inzuline); sulfonamidi, derivati ureje, ATK oznaka: A10BB12.

Glimepirid je oralno aktivna hipoglikemijska tvar koja pripada skupini derivata sulfonilureje. Može se rabiti za liječenje šećerne bolesti neovisne o inzulinu.

Glimepirid djeluje uglavnom stimuliranjem oslobađanja inzulina iz beta-stanica gušterače. Kao i kod ostalih derivata sulfonilureje, taj se učinak zasniva na pojačanom odgovoru beta-stanica gušterače na fiziološki poticaj glukoze. Osim toga, čini se da glimepirid ima izrazite učinke izvan gušterače, što je odlika i ostalih derivata sulfonilureje.

Oslobađanje inzulina

Derivati sulfonilureje reguliraju sekreciju inzulina zatvaranjem kalijevih kanala osjetljivih na ATP u membrani beta-stanice. Zatvaranje kalijevih kanala inducira depolarizaciju beta-stanice i rezultira otvaranjem kalcijevih kanala i povećanim ulaskom kalcija u stanicu. To dovodi do otpuštanja inzulina egzocitozom.

Glimepirid se velikom brzinom veže i otpušta s proteina na membrani beta-stanice koji je povezan s ATP-ovisnim kalijevim kanalima, ali koji se razlikuje od uobičajenog mjesta na koje se vežu derivati sulfonilureje.

Djelovanje izvan gušterače

Učinci izvan gušterače su, primjerice, poboljšanje osjetljivosti perifernog tkiva prema inzulinu i smanjenje jetrenog preuzimanja inzulina.

Unos glukoze iz krvi u periferno mišićno i masno tkivo odvija se putem posebnih transportnih proteina, lokaliziranih na staničnoj membrani. Transport glukoze u ta tkiva ograničavajući je čimbenik u iskorištavanju glukoze. Glimepirid vrlo brzo povećava broj molekula aktivnih nosača glukoze u plazmatskoj membrani mišićnih i masnih stanica, što rezultira stimulacijom unosa glukoze.

Glimepirid povećava aktivnost glikozil-fosfatidilinozitol-specifične fosfolipaze C koja može biti povezana s lipogenezom induciranom lijekovima i glikogenezom u izoliranim masnim i mišićnim stanicama. Glimepirid inhibira stvaranje glukoze u jetri povećavajući unutarstaničnu koncentraciju fruktoze-2,6-bisfosfata, što inhibira glukoneogenezu.

Općenito

U zdravih osoba, minimalna učinkovita oralna doza iznosi oko 0,6 mg. Učinak glimepirida ovisi o dozi i reproducibilan je. Fiziološki odgovor na akutnu tjelesnu aktivnost, smanjenje sekrecije inzulina, postoji i nakon uzimanja glimepirida.

Nema značajne razlike u učinku ukoliko se lijek uzima 30 minuta prije ili neposredno prije jela. U bolesnika koji boluju od dijabetesa, dobra metabolička kontrola tijekom 24 sata postiže se jednom dnevnom dozom.

Iako hidroksi metabolit glimepirida uzrokuje maleno, no značajno snižavanje glukoze u serumu zdravih ljudi, to predstavlja samo maleni dio ukupnog učinka lijeka.

Kombinirano liječenje s metforminom

Jedna je studija pokazala da istodobna primjena glimepirida i metformina poboljšava metaboličku kontrolu u usporedbi s monoterapijom metforminom u bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani

maksimalnom dozom metformina.

Kombinirano liječenje inzulinom

Podaci za kombinirano liječenje s inzulinom su ograničeni. Istodobno liječenje s inzulinom može se uvesti bolesnicima koji nisu odgovarajuće kontrolirani maksimalnom dozom glimepirida. U dvjema studijama, kombiniranim se liječenjem postiglo jednako poboljšanje metaboličke kontrole kao i sa samim inzulinom; ipak, u kombiniranom liječenju bila je potrebna manja prosječna doza inzulina.

Posebne skupine bolesnika

Djeca i adolescenti

Provedeno je aktivno kontrolirano kliničko ispitivanje (glimepirid do 8 mg dnevno ili metformin do 2000 mg dnevno) u trajanju od 24 tjedna na 285 djece (8 do 17 godina) sa šećernom bolesti tipa II.

I glimepirid i metformin pokazali su značajno smanjenje HbA1C u odnosu na početne vrijednosti (glimepirid -0,95 (sg 0,41); metformin -1,39 (sg 0,40)). Glimepirid nije, međutim, dostigao kriterij neinferiornosti prema metforminu glede prosječnog sniženja HbA1C. Razlika između liječenja iznosila je 0,44% u korist metformina, a gornja granica (1,05) 95% intervala pouzdanosti nije bila ispod 0,3 % granice neinferiornosti.

U skupini djece liječene glimepiridom nisu uočeni sigurnosni problemi koji bi se razlikovali od sigurnosnog profila glimepirida u odraslih bolesnika s dijabetesom tipa II. U pedijatrijskih bolesnika nisu dostupni dugotrajni podaci o učinkovitosti i sigurnosti.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bioraspoloživost glimepirida nakon oralne primjene je potpuna. Unos hrane nema značajan utjecaj na apsorpciju, jedino je brzina apsorpcije nešto smanjena. Maksimalna koncentracija u serumu (C_{max}) je postignuta otprilike 2,5 sata nakon peroralnog unosa (prosječna vrijednost: 0,3 µg/ml tijekom ponovljene primjene 4 mg dnevno) i postoji linearni odnos između doze te C_{max} i AUC-a (površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme).

Distribucija

Glimepirid ima veoma malen volumen raspodjele (oko 8,8 l), što je donekle jednako distribucijskom prostoru albumina, veliki postotak vezanja za proteine (>99%) i nizak klirens (oko 48 ml/min). U životinja se glimepirid izlučuje u mlijeko. Glimepirid prolazi placentu. Prijelaz kroz krvnomoždanu barijeru je malen.

Biotransformacija i eliminacija

Poluvijek eliminacije glimepirida iznosi prosječno 5 do 8 sati, a nakon velikih doza neznatno je duži.

Nakon jedne doze radioaktivno označenog glimepirida, 58% radioaktivnosti pojavilo se u mokraći a 35% u stolici. U mokraći nije bilo nepromijenjenog glimepirida. Dva metabolita, najvjerojatnije rezultat jetrenog metabolizma (glavni enzim je CYP2C9), pronađeni su u mokraći i stolici: to su hidroksi i karboksi derivati. Nakon oralne primjene glimepirida, poluvijek eliminacije tih metabolita bio je 3 do 6, odnosno 5 do 6 sati.

Farmakokinetički parametri glimepirida ne razlikuju se značajno nakon jednokratne i ponovljenih doza, a pojedinačna je varijabilnost bila vrlo mala. Nema značajnije akumulacije glimepirida nakon ponovljenih doza.

Posebne skupine bolesnika

Farmakokinetika je bila slična i u muškaraca i u žena, kao i u mladih i u starijih (65 godina i više) bolesnika. U bolesnika s niskim klirensom kreatinina uočena je sklonost porastu klirensa glimepirida i sniženju srednje serumske koncentracije, najvjerojatnije kao posljedica brže eliminacije zbog slabijeg vezivanja za proteine. Izlučivanje dvaju metabolita putem bubrega bilo je oslabljeno. U cjelini, smatra se da nema dodatnih opasnosti od nakupljanja glimepirida u bolesnika sa sniženim klirensom kreatinina

U pet bolesnika koji nisu dijabetičari, farmakokinetika je nakon operacije žučnog mjehura bila slična farmakokinetici u zdravih ljudi.

Djeca i adolescenti

Klinički pokus u kojem se nakon obroka ispitivala farmakokinetika, sigurnost i podnošljivost pojedinačne doze od 1 mg glimepirida u 30 pedijatrijskih bolesnika (4 djece dobi od 10 do 12 godina i 26 djece dobi od 12 do 17 godina) sa šećernom bolesti tipa II pokazalo je da su srednji AUC(0-∞), C_{max} i t_{1/2} slični već ranije opaženim vrijednostima u odraslih bolesnika.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Opaženi neklinički učinci pojavili su se pri izlaganju dozama znatno većim od maksimalnih kojima su izloženi ljudi, što upućuje na malu važnost za kliničku primjenu ili na povezanost s farmakodinamičkim učinkom (hipoglikemija) djelatne tvari. Ti nalazi temelje se na uobičajenim farmakološkim studijama o sigurnosti lijeka, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenosti te reproduktivne toksičnosti. Primijećene nuspojave koje se odnose na reproduktivnu toksičnost (obuhvaća embriotoksičnost, teratogenost i toksičnost za perinatalni razvoj) smatrale su se sekundarnim hipoglikemijskim učincima uzrokovanim djelatnom tvari u ženki i potomaka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat
natrijev škroboglikolat, vrste A
povidon
celuloza, mikrokristalična
magnezijev stearat

Betaglid 2 mg tablete: željezov oksid, žuti (E172), indigo karmin (E132).
Betaglid 3 mg tablete: željezov oksid, žuti (E172).

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

24 mjeseca

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (3x10) tableta u blisteru (PVC/PVdC//Al)

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom.

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Betaglid 2 mg tablete: HR-H-162585966
Betaglid 3 mg tablete: HR-H-056258576

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. svibnja 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 04. listopada 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Listopad 2018.