

**Produktresumé (SPC):** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

## 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Glimepirid STADA 1 mg tablett

Glimepirid STADA 2 mg tablett

Glimepirid STADA 3 mg tablett

## 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Glimepirid Stada 1 mg tablett

Varje tablett innehåller 1 mg glimepirid.

*Hjälpämne med känd effekt:* En tablett innehåller 70,0 mg laktosmonohydrat.

Glimepirid Stada 2 mg tablett

Varje tablett innehåller 2 mg glimepirid.

*Hjälpämne med känd effekt:* En tablett innehåller 140,0 mg laktosmonohydrat, 0,11 mg paraorange (E110), 0,14 mg tartrazin (E102).

Glimepirid Stada 3 mg tablett

Varje tablett innehåller 3 mg glimepirid.

*Hjälpämne med känd effekt:* En tablett innehåller 139,0 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3 LÄKEMEDELSFORM

Tabletter.

Glimepirid Stada 1 mg. Rosafärgad, platt och avlång tablett (8x4 mm) med fasade kanter, en skåra på ena sidan och märkt "G" på andra sidan.

Glimepirid Stada 2 mg. Grön, platt och avlång tablett (10x5 mm) med fasade kanter, en skåra på ena sidan och märkt "G" på andra sidan.

Glimepirid Stada 3 mg. Gul, platt och avlång tablett (10x5 mm) med fasade kanter, en skåra på ena sidan och märkt "G" på andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

## 4 KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Glimepirid Stada är indicerat för behandling av typ 2 diabetes mellitus, då enbart diet, fysisk träning och viktninskning inte är tillräckligt.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

För oral användning.

Utgångspunkten för framgångsrik behandling av diabetes är lämplig kost, regelbunden fysisk aktivitet liksom regelbundna kontroller av blod och urin. Negativa effekter av att man inte följer rekommenderad diet kan inte kompenseras av tabletter eller insulin.

Dosen bestäms genom resultaten av blod- och uringlukosmätningar.

Startdosen är 1 mg glimepirid per dag. Om bra värden uppnås ska denna dos användas som underhållsbehandling.

För olika dos regimer finns passande styrkor tillgängliga.

Om kontrollvärden inte är tillfredsställande ska dosen ökas stegvis, baserat på den glykemiska kontrollen, med ett intervall på ca 1 till 2 veckor mellan varje steg, till 2, 3 eller 4 mg glimepirid per dag.

En dos på mer än 4 mg glimepirid per dag ger endast i undantagsfall bättre resultat. Den maximala rekommenderade dosen är 6 mg glimepirid per dag.

Hos patienter som inte kontrolleras adekvat med den maximala dagliga dosen metformin kan glimepirid sättas in i kombinationsbehandling.

Under bibehållande av metformindosen påbörjas glimepiridbehandlingen med en låg dos och titreras sedan upp beroende på önskad nivå av metabol kontroll. Kombinationsbehandlingen ska sättas in under noggrann medicinsk övervakning.

Hos patienter som inte kontrolleras adekvat med den maximala dagliga dosen Glimepirid Stada kan insulin sättas in i kombinationsbehandling om nödvändigt. Under bibehållande av glimepiriddosen påbörjas insulinbehandlingen med en låg dos och titreras sedan upp beroende på önskad nivå av metabol kontroll. Kombinationsbehandlingen ska sättas in under noggrann medicinsk övervakning.

Normalt är en daglig engångsdos glimepirid tillräcklig. Rekommendationen är att denna dos tas strax före eller under en stadig frukost eller – om sådan inte äts – kort före eller under det första huvudmålet.

Om patienten glömmer ta en dos ska detta inte korrigeras genom ökning av nästa dos.

Om patienten får en hypoglykemisk reaktion av 1 mg glimepirid dagligen indikerar detta att kontroll kan ske genom enbart diet.

Då en förbättring i kontrollen av diabetes förknippas med högre insulinkänslighet, kan glimepiridbehovet sjunka under behandlingens gång. För att undvika hypoglykemi måste därför lämplig dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas. Dosförändring kan också bli nödvändig om det sker förändringar i patientens vikt eller levnadssätt eller om andra faktorer som kan öka risken för hypo- eller hyperglykemi inträffar.

*Byte från andra orala antidiabetika till Glimepirid Stada*

Byte från andra orala antidiabetika till Glimepirid Stada kan i allmänhet ske. Innan bytet till Glimepirid Stada sker måste man ta hänsyn till styrka och halveringstid hos det tidigare preparatet. I vissa fall, speciellt för antidiabetesmedel med lång halveringstid (t.ex. klorpropamid) är rådet en utsättningsperiod på några dagar för att minimera risken för hypoglykemiska reaktioner beroende på den additiva effekten.

Den rekommenderade startdosen är 1 mg glimepirid per dag. Baserat på svaret kan glimepiriddosen ökas stegvis, enligt anvisningar tidigare i texten.

#### *Byte från insulin till Glimepirid Stada*

I undantagsfall, där typ 2 diabetes mellitus regleras med hjälp av insulin, kan ett byte till Glimepirid Stada vara indicerat. Bytet ska äga rum under noggrann medicinsk övervakning.

### **Speciella patientgrupper**

#### *Patienter med njur- och leverinsufficiens*

Se avsnitt 4.3.

#### *Barn och ungdomar*

Det finns inga data som stödjer användandet av glimepirid för personer under 8 år. För barn mellan 8 år och 17 år finns begränsad data för glimepirid som monoterapi (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Tillgängliga data för barn avseende säkerhet och effekt är otillräcklig och därför rekommenderas inte användning till barn.

### **4.3 Kontraindikationer**

Glimepirid Stada är kontraindicerat för patienter med följande tillstånd:

- Överkänslighet mot glimepirid, andra typer av sulfonureider eller sulfonamider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Insulinberoende diabetes.
- Diabeteskoma.
- Ketoacidosis.
- Allvarligt nedsatt njur- eller leverfunktion. För patienter med allvarligt nedsatt njur- eller leverfunktion krävs byte till insulin.

Dessutom för Glimepirid Stada 2 mg tabletter

- Överkänslighet mot paraorange (E110), tartrazin (E102)

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Glimepirid Stada måste tas kort före eller under måltid.

Om måltiderna intas oregelbundet eller hoppas över helt och hållet kan behandling med glimepirid leda till hypoglykemi. Möjliga symtom på hypoglykemi inkluderar: huvudvärk, glupande hunger, illamående, kräkning, utmattning, sömnhet, sömnrubbingar, rastlöshet, aggressivitet, nedsatt koncentrationsförmåga, vakenhet och reaktionstid, depression, förvirring, tal- och synrubbingar, afasi, tremor, pares, känselstörningar, yrsel, hjälplöshet, förlust av självkontroll, delirium, cerebrala kramper, somnolens och medvetslöshet ned till och inklusive koma, ytlig andning och bradykardi. Dessutom kan tecken på adrenerg motreglering finnas såsom svettning, fuktig hud, oro, takykardi, hypertension, palpitationer, angina pectoris och hjärtarytmier.

Den kliniska bilden på en allvarlig hypoglykemisk attack kan likna den för en stroke.

Symtomen kan nästan alltid genast fås under kontroll genom omedelbart intag av kolhydrater (socker). Konstgjorda sötningsmedel har ingen effekt.

Trots initialt framgångsrika motåtgärder är det känt från andra sulfonureider att hypoglykemi kan återkomma.

Allvarlig hypoglykemi eller långvarig hypoglykemi fås endast temporärt under kontroll med de vanliga mängderna socker, och det krävs omedelbar medicinsk behandling och i sällsynta fall inläggning på sjukhus.

Faktorer som gynnar hypoglykemi inkluderar:

- Ovilja eller (vanligare hos äldre patienter) oförmåga hos patienten att samarbeta,
- Undernäring, oregelbundna måltider eller missade måltider eller perioder av fasta,
- Byte av diet,
- Obalans mellan fysisk aktivitet och intag av kolhydrater,
- Konsumtion av alkohol, speciellt i kombination med överhoppade måltider,
- Nedsatt njurfunktion,
- Allvarligt nedsatt leverfunktion,
- Överdoserering av glimepirid,
- Vissa icke-kompenserade störningar i det endokrina systemet som påverkar kolhydratmetabolismen eller motreglering av hypoglykemi (t.ex. vissa störningar i sköldkörtelfunktionen och i hypofysens framlob eller adrenokortikal insufficiens).
- Samtidig administrering av vissa andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Behandling med glimepirid kräver regelbunden kontroll av glukoshalten i blod och urin. Bestämning av andelen glykosylerat hemoglobin rekommenderas också.

Regelbundna lever- och hematologiska kontroller (speciellt leukocyter och trombocyter) krävs under behandling med glimepirid.

I stress-situationer (t.ex. olycksfall, akuta operationer, infektioner med feber etc.) kan ett tillfälligt byte till insulin vara indicerat.

Det finns ingen erfarenhet angående användning av glimepirid hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion eller dialyspatienter. Hos patienter med kraftigt nedsatt njur- eller leverfunktion är byte till insulin indicerat.

Behandling med sulfonyleureider hos patienter med G6PD-brist kan leda hemolytisk anemi. Då glimepirid är en sulfonyleureid ska försiktighet iakttagas för patienter med G6PD-brist och läkemedel som inte tillhör sulfonyleureidgruppen ska övervägas.

Glimepirid Stada innehåller laktosmonhydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Dessutom för Glimepirid Stada 2 mg tabletter

Glimepirid Stada 2 mg tabletter innehåller färgämnen paraorange (E110) och tartrazin (E102) som kan orsaka allergiska reaktioner.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Om glimepirid tas samtidigt med vissa andra läkemedel kan både oönskade ökning och minskning av glimepiridets hypoglykemiska verkan inträffa. Av denna anledning ska andra läkemedel endast intas efter att läkare fått kännedom om detta (eller vid förskrivning).

Glimepirid metaboliseras genom cytokrom P450 2C9 (CYP2C9). Det är känt att dess metabolism påverkas av samtidig administrering av CYP2C9 inducerare (t.ex. rifampicin) eller hämmare (t.ex. flukonazol).

Det finns rapporter i litteraturen om resultat från en interaktionsstudie in vivo, visande att AUC för glimepirid ökade ca två gånger av flukonazol, en av de mest potenta CYP2C9 hämmarna.

Baserat på erfarenhet med glimepirid och med andra sulfonureider måste följande interaktioner nämnas.

Potentiering av den blodglukossänkande effekten och i vissa fall alltså hypoglykemi kan inträffa då ett av följande läkemedel intas, t.ex:

- Fenylbutazon, azapropazon och oxyfenbutazon
- Insulin och perorala antidiabetesmedel t.ex. metformin
- Salicylater och p-amino-salicylsyra
- Anabola steroider och manliga könshormoner
- Kloramfenikol, vissa långtidsverkande sulfonamider, tetracykliner, kinolonantibiotika och klaritromycin
- Kumarinantikoagulantia
- Fenfluramin
- Disopyramid
- Fibrater
- ACE-hämmare
- Fluoxetin, MAO-hämmare
- Allopurinol, probenecid, sulfipyrazon
- Sympatolytika
- Ciklo-fosfamid, tro-fosfamid och ifosfamider
- Mikonazol, flukonazol
- Pentoxifyllin (högdoserat parenteralt)
- Tritoqualin

En minskning av den blodsockersänkande effekten och då även förhöjt blodsocker kan inträffa när ett av följande läkemedel tas, t.ex:

- Östrogener och progestagener
- Saluretika, tiaziddiuretika
- Tyroideastimulerande medel, glukokortikoider
- Fenotiazinderivat, klorpromazin
- Adrenalin och sympatomimetika
- Nikotinsyra (högdoserat) och nikotinsyraderivat
- Laxativa (långtidsanvändning)
- Fenytoin, diazoxid
- Glukagon, barbiturater och rifampicin

- Acetazolamid

H<sub>2</sub> antagonister, betablockerare, klonidin och reserpin kan leda till antingen potentiering eller försvagning av den blodglukossänkande effekten.

Under påverkan av sympatolytiska läkemedel såsom betablockerare, klonidin, guanetidin och reserpin kan tecknen på adrenerg motreglering mot hypoglykemi minskas eller inte uppstå.

Alkoholintag kan förstärka eller försvaga glimepiridets hypoglykemiska verkan på ett oförutsägbart sätt.

Glimepirid kan antingen potentiera eller försvaga effekten av kumarinderivat.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### *Graviditet*

#### **Risk relaterad till diabetes**

Onormala blodsockerhalter under graviditet förknippas med högre incidens av ärftliga missbildningar och perinatal dödlighet. Därför måste blodsockerhalterna kontrolleras noggrant under graviditet för att minska den teratogena risken. Användning av insulin krävs under sådana omständigheter. Patienter som överväger graviditet ska informera sin läkare.

#### **Risk relaterad till glimepirid**

Det finns inga adekvata data från användning av glimepirid hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vilket troligen var relaterat till glimepiridets farmakologiska verkan (hypoglykemi), (se avsnitt 5.3).

Följaktligen bör glimepirid inte användas under någon del av graviditeten.

Vid behandling med glimepirid, då patienten planerar att bli gravid eller om graviditet upptäcks, ska behandlingen bytas ut mot insulinbehandling så snart som möjligt.

### *Amning*

Det är inte känt om utsöndring i mänsklig bröstmjölk sker. Glimepirid utsöndras i mjölk från råttor. Eftersom andra sulfonureider utsöndras i mänsklig bröstmjölk och eftersom det finns risk för hypoglykemi hos spädbarn som ammas, tillråds inte amning vid behandling med glimepirid.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har genomförts för att undersöka förmågan att köra bil eller använda maskiner.

Patientens koncentrations- och reaktionsförmåga kan försämrats till följd av hypoglykemi eller hyperglykemi eller exempelvis till följd av nedsatt synförmåga. Detta kan innebära en risk i situationer där denna förmåga är särskilt viktig (t.ex. när man kör bil eller handhar maskiner).

Patienterna bör rekommenderas att vidta försiktighetsåtgärder för att undvika hypoglykemi när de framför fordon. Detta är speciellt viktigt för dem som antingen har svårt att tyda varningssymtom på hypoglykemi eller som inte märker dem alls, eller där hypoglykemi inträffar ofta. Man bör tänka sig för om det är lämpligt att framföra fordon eller använda maskiner under dessa omständigheter.

## 4.8 Biverkningar

Följande biverkningar från kliniska studier är baserade på erfarenhet från användning av glimepirid och andra sulfonureider.

De är listade nedan efter organklass samt i avtagande förekomst: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $<1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $<1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

### Blodet och lymfsystemet

*Sällsynt:* trombocytopeni, leukopeni, granulocytopeni, agranulocytos, erytropeni, hemolytisk anemi och pancytopeni, vilka vanligen är reversibla då behandlingen avbryts.

*Ingen känd frekvens:* allvarlig trombocytopeni med antal blodplättar lägre än 10 000/ $\mu$ l och trombocytopen purpura.

### Immunsystemet

*Mycket sällsynt:* leukocytoklastisk vaskulit, milda överkänslighetsreaktioner som kan utvecklas till allvarliga sådana med dyspné, blodtrycksfall och ibland chock.

*Ingen känd frekvens:* korsallergi med sulfonureider, sulfonamider eller liknande substanser är möjlig.

### Metabolism och nutrition

*Sällsynt:* hypoglykemi.

Dessa hypoglykemiska effekter som oftast uppträder omedelbart kan vara allvarliga och ej alltid lätta att avhjälpa. Uppkomsten av sådana reaktioner påverkas, som vid all terapi med antidiabetika, av individuella faktorer såsom kostvanor och dosering (se vidare under avsnitt 4.4).

### Ögon

*Ingen känd frekvens:* övergående synstörningar kan uppträda, speciellt i början av behandlingen, pga. förändringar i blodglukosnivåerna.

### Magtarmkanalen

*Mycket sällsynt:* illamående, kräkningar, diarré, bukutspändhet, bukbesvär och buksmärtor som sällan leder till att behandlingen avbryts.

### Lever och gallvägar

*Mycket sällsynt:* Abnormal leverfunktion (t ex med kolestas och ikterus), hepatit och leversvikt.

Ingen känd frekvens: förhöjda leverenzymvärden.

### Hud och subkutan vävnad

*Ingen känd frekvens:* överkänslighetsreaktioner i huden, såsom hudklåda, hudutslag, urtikaria och ljusöverkänslighet kan inträffa.

### Undersökningar:

*Mycket sällsynt:* Minskning av natrium i blodet.

Dessutom för Glimepirid Stada 2 mg tabletter

Glimepirid Stada 2 mg tabletter innehåller färgämnen paraorange (E110) och tartrazin (E102) som kan orsaka allergiska reaktioner.

*Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## 4.9 Överdoser

Efter intag av en överdos kan hypoglykemi inträffa, vilken pågår mellan 12 till 72 timmar, och detta kan inträffa på nytt efter en initial förbättring. Det kan hända att symtomen inte uppkommer förrän upp till 24 timmar efter intag. I allmänhet rekommenderas observation på sjukhus. Illamående, kräkning och epigastrisk smärta kan inträffa. Hypoglykemin kan vanligen åtföljas av neurologiska symtom som rastlöshet, tremor, synrubbingar, koordinationsproblem, sömnlighet, koma och kramper.

Behandlingen består primärt av att förhindra absorption av glimepirid genom att framkalla kräkning och därefter låter patienten dricka vatten eller saft med aktivt kol (adsorbent) och natriumsulfat (laxermedel). Om stora kvantiteter har intagits är ventrikelsköljning indicerat, åtföljt av intag av aktivt kol och natriumsulfat. Vid (kraftig) överdosering är inläggning på intensivvårdsavdelning indicerat. Påbörja administrering av glukos så snart som möjligt, om nödvändigt genom en intravenös bolusinjektion på 50 ml av en 50 %-ig lösning, åtföljt av infusion med en 10 % lösning med strikt övervakning av blodglukosnivån. Ytterligare behandling ska vara symtomatisk.

### Pediatrik population

Speciellt vid behandling av hypoglykemi på grund av oavsiktligt intag av glimepirid hos spädbarn och småbarn måste glukosdosen kontrolleras noggrant så att man undviker risken för att åstadkomma farlig hyperglykemi. Blodglukosnivån ska kontrolleras noga.

## 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Perorala diabetesmedel, Sulfonureider ATC-kod: A10BB12

Glimepirid är en oral aktiv hypoglykemisk substans som tillhör sulfonureidgruppen. Det kan användas vid icke-insulinberoende diabetes mellitus.

Glimepirid verkar främst genom att stimulera frisättning av insulin från betaceller i bukspottskörteln. Som med andra sulfonureider är effekten baserad på ett ökat svar på den fysiologiska glukosstimuleringen från pankreas betaceller. Dessutom verkar glimepirid, liksom andra sulfonureider, ha uttalade extrapankreatiska effekter.

### Insulinfrisättning

Sulfonureider reglerar insulinutsöndring genom stängning av den ATP-känsliga kaliumkanalen i betacellmembranet. Stängning av kaliumkanalen framkallar depolarisering av betacellen och resulterar i ett ökat inflöde av kalcium till cellen genom öppnande av kalciumkanalerna.

Detta leder till insulinfrisättning genom exocytos.

Glimepirid binder med hög utbyteshastighet till ett protein i betacellens membran, som är förbunden med de ATP-känsliga kaliumkanalerna, men som skiljer sig från andra sulfonureiders bindningsställe.



### **Extra-pankreatisk aktivitet**

De extra-pankreatiska effekterna är t.ex. förbättring av känsligheten i den perifera vävnaden för insulin och en minskning av insulinupptag genom levern.

Upptaget av glukos från blodet till perifer muskel- och fettvävnad sker via speciella transportproteiner, lokaliserade i cellmembranen. Transporten av glukos i dessa vävnader är det hastighetsbegränsande steget vid användning av glukos. Glimepirid ökar mycket snabbt antalet aktiva glukotransportmolekyler i muskel- och fettcellernas plasmamembran, vilket resulterar i stimulerat glukosupptag.

Glimepirid ökar aktiviteten i det glykosyl-fosfatidylinositol specifika fosfolipas C som kan korreleras med den läkemedelsframkallade lipogenesen och glykogenesen i isolerade fett- och muskelceller.

Glimepirid hämmar glukosproduktionen i levern genom ökning av den intracellulära koncentrationen av fruktos-2,6-bisfosfat, vilket i sin tur hämmar glukoneogenesen.

### **Allmänt**

Hos friska personer är minsta effektiva orala dos ca 0,6 mg. Effekten av glimepirid är dosberoende och reproducerbar. Det fysiologiska svaret på akut fysisk ansträngning, minskning av insulinsekretion, finns kvar under användning av glimepirid.

Det fanns ingen signifikant effektskillnad vare sig läkemedlet gavs 30 minuter före eller omedelbart före en måltid. Hos diabetespatienter kan god metabol kontroll under 24 timmar uppnås med en daglig engångsdos.

Även om glimepiridets hydroximetabolit orsakade liten men signifikant minskning av serumglukos hos friska personer svarar det för endast en mindre del av den totala läkemedelseffekten.

### **Kombinationsbehandling med metformin**

I en studie har man visat förbättrad metabol kontroll vid samtidig glimepiridbehandling, jämfört med enbart metformin hos patienter som inte kontrollerats adekvat med maximal dos metformin.

### **Kombinationsbehandling med insulin**

Det finns begränsade data angående kombinationsbehandling med insulin. Hos patienter som inte adekvat kontrolleras med maximal dos glimepirid kan samtidig insulinbehandling sättas in. I två studier uppnåddes samma förbättring av den metabola kontrollen med kombinationen som med enbart insulin. En lägre genomsnittlig insulinindos behövdes emellertid vid kombinationsbehandlingen.

### **Speciella patientgrupper**

#### *Barn och ungdomar*

En kontrollerad klinisk studie (glimepirid upp till 8 mg dagligen eller metformin upp till 2000 mg dagligen) som pågick i 24 veckor med 285 barn (8-17 år) med typ-2 diabetes har genomförts.

Både glimepirid och metformin visade en signifikant sänkning från baslinjevärdet av HbA1c (glimepirid -0,95 (se 0,41); metformin -1,39 (se 0,40)). Glimepirid uppfyllde inte kriterierna för "non-inferiority" jämfört med metformin i medelvärde för förändring från baslinjevärdet av HbA1c. Skillnaden mellan behandlingarna var 0,44 % i favör för metformin. Den övre gränsen (1,05) av det 95 % konfidensintervallet för skillanden var inte under den 0,3 % "non-inferiority" marginalen.

Inga nya säkerhetsdata framkom för barn efter glimeperidbehandling jämfört med vuxna patienter med typ-2 diabetes. Inga långtidsdata avseende effekt eller säkerhet finns för behandling hos barn.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Biotillgängligheten för glimepirid efter peroral administrering är fullständig. Födointag har ingen relevant påverkan på absorption, endast absorptions hastigheten minskas något. Maximala serumkoncentrationer ( $C_{max}$ ) uppnås ca 2,5 timmar efter peroralt intag (genomsnitt 0,3 µg/ml vid upprepad dosering med 4 mg dagligen) och det råder ett linjärt förhållande mellan dos och både  $C_{max}$  och AUC (område under tid/koncentrationskurva).

### Distribution

Glimepirid har väldigt låg distributionsvolym (ca 8,8 liter) vilket är ungefär lika med albumindistributionsutrymmet, hög proteinbindning (>99 %), och låg clearance (ca 48 l/min). Hos djur passerar glimepirid över i modersmjölk. Glimepirid passerar över i placenta. Passagen över blod-hjärnbarriären är låg.

### Metabolism och eliminering

Medel serumhalveringstiden, vilket är relevant för serumkoncentrationerna vid upprepad dosering, är ungefär mellan 5 och 8 timmar. Efter höga doser noterades något längre halveringstider. Efter en engångsdos av radioaktivt märkt glimepirid återfanns 58 % av radioaktiviteten i urin och 35 % i feces. Ingen oförändrad substans upptäcktes i urinen. Två metaboliter – antagligen resulterande från levermetabolism (huvudsakliga enzymet är CYP2C9) – identifierades både i urin och feces: hydroxiderivatet och karboxiderivatet. Efter peroral administrering av glimepirid var de terminala halveringstiderna av dessa metaboliter 3 till 6 timmar respektive 5 till 6 timmar.

Jämförelse mellan dagliga engångsdoser och upprepad dosering uppvisade inte några signifikanta skillnader i farmakokinetik och den intraindividuell variationen var mycket låg. Det blev inte någon relevant ackumulering av läkemedlet.

### Speciella patientgrupper

Farmakokinetiken var liknande för män och kvinnor, liksom för yngre och äldre (över 65 år) patienter. Hos patienter med låg kreatininclearance fanns en tendens till ökning av glimepiridclearance och till minskning av genomsnittliga serumkoncentrationer, antagligen resultat av en snabbare eliminering på grund av lägre proteinbindning. Eliminering via njurarna av de två metaboliterna var försämrade. Ingen ytterligare risk för ackumulering förväntas hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Farmakokinetiken hos fem icke-diabetespatienter efter operation i gallvägarna var liknande som den hos friska personer.

### Barn och ungdomar

En statlig studie som undersökte farmakokinetik, säkerhet och tolerabilitet av en 1 mg singeldos glimepirid till 30 barn (4 barn i åldern 10-12 år och 26 barn i åldern 12-17 år) med typ-2 diabetes gav ett medel AUC<sub>(0-∞)</sub>,  $C_{max}$  och  $t_{1/2}$  liknande de observerade hos vuxna patienter.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska effekter som observerats inträffade vid doser så pass högt över den maximala humandosen att någon klinisk relevans knappast finns, eller så berodde de på substansens farmakodynamiska effekt (hypoglykemi). Dessa fynd baseras på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet efter

upprepad dosering, gentoxicitet, karcinogenicitet och toxikologiska reproduktionsstudier. I den senare (inkluderande embryotoxicitet, teratogenicitet och utvecklingstoxicitet) ansågs de biverkningar som observerades vara sekundära till substansens hypoglykemiska effekt hos modern eller hos avkomman.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat  
Natriumstärkelseglykolat (typ A)  
Magnesiumstearat  
Mikrokristallin cellulosa  
Povidon K29-32

Glimeperid Stada 1 mg innehåller även: Röd järnoxid (E172).

Glimepirid Stada 2 mg innehåller även: Gul järnoxid (E172), paraorange (E110), tartrazin (E102), briljantblå (E133)

Glimepirid Stada 3 mg innehåller även: Gul järnoxid (E172).

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Glimepirid Stada 1 mg 3 år

Glimepirid Stada 2 mg 3 år

Glimepirid Stada 3 mg 3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30<sup>o</sup> C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/Aluminiumblister.

Glimepirid 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg. Förpackningsstorlekar: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 118, 120, 180 och 195 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastraße 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

## **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

1 mg: 22682

2 mg: 22683

3 mg: 22684

## **9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Första godkännandet: 2006-01-26

Förnyat godkännande: 2010-05-09

## **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2014-02-03