

# PRODUKTRESUMÉ

## 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Glimepirid Actavis 1 mg tabletter

Glimepirid Actavis 2 mg tabletter

Glimepirid Actavis 3 mg tabletter

Glimepirid Actavis 4 mg tabletter

## 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 1 mg glimepirid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 70,81 mg laktosmonohydrat (se avsnitt 4.4).

Varje tablett innehåller 2 mg glimepirid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 141,08 mg laktosmonohydrat, 0,11 mg paraorange FCF (E110) och 0,14 mg tartrazin (E102) (se avsnitt 4.4).

Varje tablett innehåller 3 mg glimepirid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 140,71 mg laktosmonohydrat (se avsnitt 4.4).

Varje tablett innehåller 4 mg glimepirid.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 139,60 mg laktosmonohydrat (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3 LÄKEMEDELFORM

Tabletter.

Glimepirid Actavis 1 mg: Rosafärgad, platt och avlång tablett, 8 mm x 4,1 mm i storlek, med fasade kanter, en skåra på ena sidan och märkt "G" på andra sidan.

Glimepirid Actavis 2 mg. Grön, platt och avlång tablett, 10,1 mm x 5,1 mm i storlek, med fasade kanter, en skåra på ena sidan och märkt "G" på andra sidan.

Glimepirid Actavis 3 mg. Gul, platt och avlång tablett, 10,1 mm x 5,1 mm i storlek, med fasade kanter, en skåra på ena sidan och märkt "G" på andra sidan.

Glimepirid Actavis 4 mg. Blå, platt och avlång tablett, 10,1 mm x 5,1 mm i storlek, med fasade kanter, en skåra på ena sidan och märkt "G" på andra sidan.

## 4 KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

## 4.2 Dosering och administreringsätt

Utgångspunkten för framgångsrik behandling av diabetes är lämplig kost, regelbunden fysisk aktivitet liksom regelbundna kontroller av blod och urin. Tabletter eller insulin kan inte kompensera om patienten inte följer rekommenderad diet.

### Dosering

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 dosregimer finns lämpliga 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.

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

Under behandlingens gång kan glimepiridbehovet sjunka, eftersom en förbättring i kontrollen av diabetes förknippas med högre insulinkänslighet. 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*

Byte från andra orala antidiabetika till glimepirid kan i allmänhet ske. Innan bytet till glimepirid 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*

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

## Särskilda patientgrupper

*Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion:*

Se avsnitt 4.3.

*Pediatrisk population*

Data för användning av glimepirid hos patienter yngre än 8 år saknas. För barn mellan 8 och 17 år finns en begränsad mängd data på glimepirid som monoterapi (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Tillgänglig säkerhets- och effektivitetsdata för pediatrisk användning är otillräcklig och därmed är användning på denna patientgrupp ej rekommenderad.

## **Administreringsätt**

För oral administrering.

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. Tabletterna ska sväljas hela tillsammans med vätska.

## **4.3 Kontraindikationer**

Glimepirid är kontraindicerat hos patienter med följande tillstånd:

- överkänslighet mot glimepirid, andra sulfonureider eller sulfonamider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- typ 1 diabetes mellitus
- diabeteskoma
- ketoacidosis
- allvarliga njur- eller leverfunktionsstörningar. Vid allvarlig njur- eller leverfunktionsstörning krävs ett byte till insulin.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Glimepirid 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, starka hungerkänslor, illamående, kräkning, matthet, sömnlighet, 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 medvetlöshet ned till och inklusive koma, hyperventilering 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, överhoppade måltider eller perioder av fasta
- kostförändringar
- obalans mellan fysisk aktivitet och kolhydratintag
- konsumtion av alkohol, speciellt i kombination med överhoppade måltider
- nedsatt njurfunktion
- allvarligt nedsatt leverfunktion
- överdosering 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 sulfonureid på patienter med G6PD-brist kan leda till hemolytisk anemi. Glimepirid hör till gruppen sulfonureider, försiktighet skall därför iaktas vid behandling av patienter med G6PD-brist och alternativ behandling bör övervägas.

## **Hjälpämnen**

### *Laktos*

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

### *Natrium*

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs är näst intill ”natriumfritt”.

### *Färgämnen*

Glimepirid Actavis 2 mg tabletter innehåller färgämnena paraorange FCF (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 minskningar 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, såsom metformin
- salicylater och p-amino-salicylsyra
- anabola steroider och manliga könshormoner
- kloramfenikol, vissa långtidsverkande sulfonamider, tetracykliner, kinolonantibiotika och klaritromycin
- kumarin antikoagulantia
- fenfluramin
- disopyramid
- fibrater
- ACE-hämmare
- fluoxetin, MAO-hämmare
- allopurinol, probenecid, sulfinpyrazon
- sympatolytika
- cyklofosfamid, trofosfamid och ifosfamid
- mikonazol, flukonazol
- pentoxifyllin (högdoserat parenteralt)
- tritoqualin

Minskning hypoglykemiska effekten av glimepirid, vilket resulterar i försämrad metabol kontroll, kan inträffa om Glimepirid Actavis administreras samtidigt med läkemedel som innehåller följande aktiva substanser:

- östrogener och progestagener

- saluretika, tiaziddiuretika
- tyroideastimulerande medel, glukokortikoider
- fenotiazinderivat, klorpromazin
- adrenalin och sympatomimetika
- nikotinsyra (höga doser) 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 potentiära eller försvaga effekten av kumarinderivat.

Kolesevelam binder till glimepirid och minskar absorptionen av glimepirid från magtarmkanalen. Ingen interaktion observerades när glimepirid administrerades minst fyra timmar före kolesevelam. Därför bör glimepirid tas minst 4 timmar före kolesevelam.

#### **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 bröstmjolk sker. Glimepirid utsöndras i mjölk från råttor. Eftersom andra sulfonureider utsöndras i mänsklig bröstmjolk och eftersom det finns risk för hypoglykemi hos spädbarn som ammas, tillråds inte amning vid behandling med glimepirid.

##### *Fertilitet*

Inga data finns tillgängliga.

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

Inga studier har utförts av effekten på förmågan att framföra fordon och 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 lista över biverkningar baseras på erfarenhet och kliniska studier med glimepirid och andra sulfonureider ska följande biverkningar nämnas. Biverkningarna är listade efter organsystem och i fallande frekvens (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).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Trombocytopeni, leukopeni, granulocytopeni, agranulocytos, erytropeni, hemolytisk anemi och pancytopeni <sup>1)</sup>
	Ingen känd frekvens	Allvarlig trombocytopeni med trombocytantal mindre än 10,000/ $\mu$ l och trombocytopen purpura
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Leukocytoklastisk vaskulit, lätta överkänslighetsreaktioner som kan utvecklas till allvarliga reaktioner med dyspné, blodtrycksfall och ibland chock.
	Ingen känd frekvens	Korsallergi med sulfonureider, sulfonamider eller relaterade substanser är möjliga.
Metabolism och nutrition	Sällsynta	Hypoglykemi <sup>2)</sup>
Ögon	Ingen känd frekvens	Synstörningar <sup>3)</sup>
Magtarmkanalen	Sällsynta	Dysgeusi
	Mycket sällsynta	Illamående, kräkningar, diarré, bukutspändhet, bukbesvär och buksmärtor <sup>4)</sup>

Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Störd leverfunktion (t.ex. kolestas och gulsot), hepatit och leversvikt.
	Ingen känd frekvens	Ökning i leverenzymmer.
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Alopeci
	Ingen känd frekvens	Överkänslighetsreaktioner i huden som klåda, utslag, urtikaria och ljusöverkänslighet
Undersökningar	Sällsynta	Viktökning
	Mycket sällsynta	Minskade serumnatriumkoncentrationer.

<sup>1)</sup> Dessa reaktioner är i allmänhet reversibla vid utsättning av läkemedlet.

<sup>2)</sup> Dessa hypoglykemiska reaktioner inträffar oftast omedelbart, de kan vara allvarliga och är inte alltid lätta att avhjälpa. Förekomsten av sådana reaktioner beror på, liksom är fallet med annan hypoglykemisk behandling, på individuella faktorer som kostvanor och dosering (se avsnitt 4.4).

<sup>3)</sup> Dessa störningar är övergående och kan inträffa speciellt i början av behandlingen på grund av förändring av blodglukoshalterna.

<sup>4)</sup> De här tillstånden ledde sällan till utsättning av behandlingen.

#### 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. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via Läkemedelsverket, Box 26, SE-751 03 Uppsala. Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

## 4.9 Överdoser

### Symtom

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

### Behandling

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 (allvarlig) 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% 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: Blodglukossänkande läkemedel exkl insuliner, 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 har glimepirid, liksom andra sulfonureider, 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 glukostransportmolekyler 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-bifosfat, 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 insulindos behövdes emellertid vid kombinationsbehandlingen.

### Särskilda patientgrupper

#### Pediatrik population

En 24 veckor lång aktivt kontrollerad klinisk studie (glimepirid upp till 8 mg dagligen eller metformin upp till 2000 mg dagligen) genomfördes på 285 barn (8-17 år) med typ II diabetes.

Både glimepirid och metformin uppvisade en signifikant minskning från baslinje i HbA<sub>1c</sub> (glimepirid 0,95 (se 0,41); metformin -1,39 (se 0,40)). Glimepirid uppnådde dock inte kriteriet med att visa likvärdig effekt med metformin i avseende på medelförändring från baslinje i HbA<sub>1c</sub>. Skillnaden mellan behandlingarna var 0,44%, med fördel för metformin. Det övre gränsvärdet (1,05) i det 95 %-iga konfidensintervallet för skillnaden underskred inte 0,3% marginalen för likvärdighet.

Efter glimepiridbehandlingen kunde inga nya säkerhetsaspekter observeras hos barn jämfört med vuxna patienter med typ II diabetes. Effektivitets- och säkerhetsdata saknas för långsiktig behandling av pediatrika patienter.

## **5.2 Farmakokinetiska uppgifter**

### Absorption

Biotillgängligheten för glimepirid efter peroral administrering är fullständig. Födointag har ingen relevant påverkan på absorption, endast absorptionshastigheten 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 låg distributionsvolym (ca. 8,8 liter) vilket är ungefär lika med albumindistributionsutrymmet, hög proteinbindning (>99%) och en 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

Serumhalveringstiden, vilket är relevant för serumkoncentrationerna vid upprepad dosering, är 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 (främst via enzym CYP 2C9) – 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.

### Särskilda 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.

Pediatrik population En studie i syfte att undersöka farmakokinetiken, säkerheten och tolererbarheten av en enkel dos glimepirid 1 mg hos 30 pediatrika patienter (4 barn i åldrarna 10-12 år och 26 barn i åldrarna 12-17 år) med typ II diabetes visade på liknande värden i medel  $AUC_{(0-last)}$ ,  $C_{max}$  och  $t_{1/2}$  som tidigare observerats hos vuxna.

## **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

Glimepirid Actavis 1 mg innehåller även: Röd järnoxid (E172).  
Glimepirid Actavis 2 mg innehåller även: Gul järnoxid (E172), paraorange FCF (E110), tartrazin (E102), briljantblå (E133)  
Glimepirid Actavis 3 mg innehåller även: Gul järnoxid (E172).  
Glimepirid Actavis 4 mg innehåller även: Indigokarmin (E132)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30° C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/Aluminiumblister.  
Förpackningsstorlekar: 10, 20, 30, 50, 60, 90 och 120 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Inga särskilda anvisningar.

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

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Island

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

1 mg: 22678  
2 mg: 22679  
3 mg: 22680  
4 mg: 22681

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

2006-03-10 / 2010-03-31

**10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2023-06-27