

## REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV LIJEKA

**BETAGLID**  
(*glimepirid*)

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca: Jedna Betaglid tableta sadrži 1 mg, 2 mg, 3 mg glimepirida.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

#### Tablete

BETAGLID tablete 1 mg su bijele boje i bez razdjelne crte.

BETAGLID tablete 2 mg su bijele boje i s razdjelnom crtom na jednoj strani.

BETAGLID tablete 3 mg su žute boje i s razdjelnom crtom na jednoj strani.

Sve tablete su koso odrezanih rubova, oblika kapsule i nisu obložene.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Glimepirid je indikovano za liječenje dijabetes melitusa tip II, kada dijeta, tjelesna aktivnost i smanjenje tjelesne težine nisu dovoljni.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Temelj uspješnog liječenja dijabetesa su dijeta, redovna tjelesna aktivnost i redovno praćenje nivoa glukoze u krvi i urinu. Tabletama ili insulinom ne može se nadomjestiti bolesnikovo nepridržavanje preporučene dijete.

Doza se određuje na temelju nivoa glukoze u krvi i urinu.

Početna doza je 1 mg glimepirida na dan. Postigne li se dobra kontrola dijabetesa, tu dozu treba davati i u terapiji održavanja.

Ako kontrola dijabetesa nije zadovoljavajuća, dozu treba povećati, vodeći se nivoom glukoze u krvi.

Doza se postepeno povećava, u razmacima od jedne do dvije sedmice, do 2, 3 ili 4 mg glimepirida na dan.

Najveća preporučena doza glimepirida je 6 mg na dan.

Bolesnici u kojih se ne postiže primjerena kontrola dijabetesa ni najvećom dnevnom dozom metformina, trebaju istovremeno početi uzimati i glimepirid. Uz i dalje jednaku dozu metformina, liječenje glimepiridom, treba započeti malom dozom, koja se potom titrira do najveće dnevne doze, ovisno o nivou metaboličkog nadzora koji se želi postići. Kombinovano liječenje treba započeti pod pažljivim medicinskim nadzorom.

Bolesnici u kojih se primjeren nadzor ne postiže ni najvećom dnevnom dozom glimepirida, mogu istovremeno uzimati i insulin, bude li potrebno. Uz i dalje jednaku dozu glimepirida, liječenje insulinom treba započeti manjom dozom, koja se potom titrira do najveće dnevne doze, ovisno o nivou metaboličkog nadzora koji se želi postići. Kombinovano liječenje treba započeti pod pažljivim medicinskim nadzorom.

Uopšteno je dovoljna jednokratna dnevna doza glimepirida. Preporučuje se tu dozu uzeti neposredno prije ili za vrijeme obilnijeg doručka ili ako - bolesnik ne doručkuje - neposredno prije ili za vrijeme prvog glavnog jela.

Zaboravi li bolesnik uzeti dozu, ne smije je nadomjestiti povećanjem iduće doze.

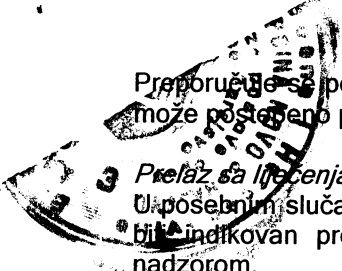
Tablete treba progutati cijele, sa nešto tečnosti.

Ako se u bolesnika javi hipoglikemijska reakcija na 1 mg glimepirida na dan, to znači da se nadzor može postići i samom dietom.

Budući da je poboljšanje nadzora nad dijabetesom povezano s porastom osjetljivosti na insulin, potreba za glimepiridom može se tokom liječenja smanjiti. Stoga treba pravovremeno razmotriti smanjenje doze ili obustavu lijeka, da bi se izbjegla hipoglikemija. Može se pokazati potrebnim i promijeniti dozu, promijene li se tjelesna težina, životni stil bolesnika ili drugi faktori koji povećavaju rizik od hipoglikemije i hiperglikemije.

#### *Prelaz sa liječenja ostalim hipoglikemicima na liječenje glimepiridom*

Uopšteno se može preći sa liječenja ostalim hipoglikemicima na liječenje glimepiridom. Pri prelasku na liječenje glimepiridom treba voditi računa o jačini i poluvremenu eliminacije prethodnog lijeka. U nekim se slučajevima, posebno kada je riječ o antidijabeticima s drugim poluvremenom eliminacije (npr. hlorpropamidu), preporučuju razdoblje čišćenja prethodnog lijeka iz organizma («wash out period»), kako bi se zbog aditivnog učinka, rizik od hipoglikemijskih reakcija sveo na najmanju moguću mjeru.



Preporučuje se početna doza od 1 mg glimepirida na dan. Ovisno o odgovoru na glimepirid, doza se može postepeno povećavati, kao što je ranije navedeno.

#### *Prelaz sa liječenja insulinom na liječenje glimepiridom*

U posebnim slučajevima, kada se glikemija u bolesnika sa dijabetesom tip 2 nadzire insulinom, može biti indikovano liječenje glimepiridom. Prelaz treba obaviti pod pažljivim medicinskim nadzorom.

Kombinovano liječenje smije se započeti samo pod pažljivim medicinskim nadzorom.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Glimepirid je kontraindikovan u bolesnika sa dijabetesom neovisnim o insulinu (tip 1), dijabetičkom komom, dijabetičkom ketoacidozom, teškom insuficijencijom bubrega ili jetre i sa preosjetljivošću na glimepirid, na ostale vrste sulfoniuree i sulfonamide, te na pomoćne sastojke lijeka.

U slučaju teške insuficijencije bubrega ili jetre treba razmotriti prelaz na liječenje insulinom.

Glimepirid je kontraindikovan u trudnoći i tokom dojenja.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

Glimepirid se mora uzimati kratko vrijeme prije jela ili za vrijeme jela.

Ako se obroci hrane ne uzimaju redovno ili se posve izostavljaju, liječenje glimepiridom može izazvati hipoglikemiju. Međutim u moguće simptome hipoglikemije ubrajaju se: glavobolja, žestoka glad, mučnina, povraćanje, klonulost, pospanost, poremećaji sna, nemir, agresivnost, slabija koncentracija, smanjenje sposobnosti i vrijeme reagiranja, depresija, smetenost, poremećaji govora i vida, afazija, tremor, perez, poremećaj osjetila, vrtoglavica, bespomoćnost, gubitak samonadzora, delirijum, cerebralne konvulzije, gubitak svijesti sve do kome, uključivši komu, plitko disanje i bradikardija.

Uz to, mogući su znaci adrenargičke proturegulacije, poput znojenja, hladno-vlažne kože, tjeskoba, tahikardija, hipertenzija, palpitacija, angine pektoris i srčanih aritmija.

Klinička slika teškog napada hipoglikemije slična je kliničkoj slici moždanog udara. Simptomi se gotovo uvijek mogu brzo staviti pod nadzor ako se odmah uzmu ugljikohidrati (šećer).

Umjetni zaslađivači ne djeluju.

Na temelju iskustva s drugim derivatima sulfonilureje zna se da se glikemija može vratiti unatoč prvobitno uspješnim protivmjerama.

Pri teškoj hipoglikemiji ili produženoj hipoglikemiji, koja se samo povremeno može nadzirati uobičajenim obrocima šećera, nužno je trenutno medikamentno liječenje, a katkad i hospitalizacija.

Među faktorima koji pogoduju pojavi hipoglikemije ubrajaju se:

- nespremnost ili (češće u starijih bolesnika) nesposobnost bolesnika da sarađuje,
- pothranjanost, neredovno uzimanje jela, izostavljanje obroka, razdoblje gladovanja,
- promjene u načinu prehrane,
- neravnoteža između fizičke aktivnosti i unosa ugljikohidrata,
- uživanje alkohola, posebno u kombinaciji s izostavljanjem obroka,
- oslabljena bubrežna funkcija,
- teška disfunkcija jetre,
- predoziranje glimepiridom,
- određeni poremećaji endokrinog sistema koji djeluju na metabolizam ugljikohidrata i proturegulaciju hipoglikemije, koji nisu kompenzovani (npr. određeni poremećaji funkcije štitne žlijezde i insuficijencija prednjeg dijela hipofize ili kore nadbubrežne žlijezde),
- istovremena primjena nekih drugih lijekova (vidi «Interakcije»).

Pri liječenju glimepiridom potrebno je redovno praćenje nivoa glukoze u krvi i u urinu. Uz to se preporučuje i određivanje udjela glikoziliranog hemoglobina.

Za vrijeme liječenja glimepiridom potrebno je praćenje funkcije jetre i hematoloških pokazatelja (posebno broja leukocita i trombocita).

U stresnim situacijama (npr. pri nezgodama, akutnim operacijama, infekcijama praćenim vrućicom itd.) može biti indikovano privremeni prelaz na liječenje insulinom.

Nema iskustva s primjenom glimepirida u bolesnika sa teškom insuficijencijom jetre i onima na dijalizi. U bolesnika sa teškom insuficijencijom bubrega ili jetre indikovano je prelaz na liječenje insulinom.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i ostali oblici interakcija**

Ako se glimepirid uzima istovremeno sa drugim određenim lijekovima, hipoglikemijsko djelovanje glimepirida može se pojačati ili može oslabiti. Zbog toga se ostali lijekovi smiju uzimati samo uz znanje (i preporuku) ljekara.

Na temelju iskustva s glimepiridom i ostalim derivatima sulfonilureje, treba spomenuti niže navedene interakcije.

Pojačano djelovanje ne smanjuje nivo glukoze u krvi, a time u nekim slučajevima i pojava hipoglikemije, moguće su pri uzimanju niže navedenih lijekova:

doza se

fenilbutazon, azapropazon i oksifenbutazon  
insulin i oralni antidiabetici  
neki dugodjelujući sulfonamidi  
salicilati i p-aminosalicilna kiselina  
anabolički steroidi i muški polni hormoni  
hloramfenikol  
kumarinski antikoagulansi  
pentoksifilin (velike doze primijenjene parenteralno)  
fibrati  
ACE inhibitori  
alopurinol  
ciklo-, tri- i fosfamidi

sulfinpirazon  
metformin  
tetraciklini  
inhibitori MAO  
hinolinski antibiotici  
probenecid  
mikonazol  
fenfluramin  
tritokvalin  
fluoksetin  
simpatolitici

m, može  
licinskim

etičkom  
ošću na

Slabije djelovanje na smanjenje nivoa glukoze u krvi, a time porast nivoa glukoze u krvi, mogući su pri uzimanju niže navedenih lijekova:

izazvati  
a glad,  
ntracija,  
afazija,  
elirijum,

eskoba,

gotovo

unatoč

adzirati  
ija.

estrogeni i progestageni  
saluretici, tiazidni diuretici  
lijekovi koji stimuliraju štitnu žlijezdu, glukokortikoidi  
derivati fenotiazina, hlorpromazina  
adrenalin i simpatomimetici  
nikotinska kiselina (velike doze) i derivati nikotinske kiseline  
laksativi (pri dugotrajnoj primjeni)  
fenitoin, diazoksid  
glukagon, barbiturati i rifampicin  
acetozolamid

H<sub>2</sub>- antagonist, beta-blokatori, klonidin i rezerpin mogu pojačati ili oslabiti efekat na sniženje nivoa glukoze u krvi.

Pod uticajem simpatolitičkih lijekova, poput beta-blokatora, klonidina, gvanetidina i rezerpina, mogu se smanjiti ili posve nestati znaci adrenergičke proturegulacije hipoglikemije.

Alkohol, na nepredvidiv način, može pojačati ili oslabiti hipoglikemijsko djelovanje glimepirida.

Glimepirid može pojačati ili oslabiti djelovanje kumarinskih derivata.

#### 4.6. Trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Glimepirid je kontraindikovano u trudnoći. U tim okolnostima nužna je primjena insulina. Bolesnice koje žele zatrudnjeti moraju se posavjetovati sa svojim ljekarom.

##### Dojenje

Budući da se derivati sulfonilureje, poput glimepirida, izlučuju u majčino mlijeko, dojilje ih ne smiju uzimati.

#### 4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i mašinama

Sposobnost bolesnika da se koncentriše ili reaguje može se smanjiti, npr. zbog hipoglikemije, hiperglikemije ili npr. zbog poremećaja vida. To može biti opasno u okolnostima u kojima su te sposobnosti posebno važne (npr. pri upravljanju automobilom ili mašinom).

Bolesnicima treba savjetovati da preduzmu mjere opreza za izbjegavanje hipoglikemije pri vožnji. To je posebno važno u bolesnika čija je svijest o upozoravajućim simptomima hipoglikemije smanjena ili je nema, te u onih s čestim epizodama hipoglikemije. Treba razmotriti je li u takvim okolnostima razumno upravljati motornim vozilom ili mašinom.

#### 4.8. Neželjena djelovanja

Na temelju iskustava s liječenjem glimepiridom i ostalim derivatima sulfonilureje, moguća su sljedeća neželjena djelovanja:

##### Poremećaji imunog sistema

Blage reakcije preosjetljivosti u vrlo rijetkim slučajevima mogu prerasti u teške reakcije, obilježene dispnejom, sniženjem krvnog pritiska i ponekad šokom. U vrlo rijetkim slučajevima i alergijski vaskulitis. Moguće su ukrštene alergijske reakcije na druge derivate sulfonilureje, sulfonamida i njima srodne supstance.

##### Poremećaj krvnog i limfnog sistema

Promjene hematoloških pokazatelja rijetke su pri uzimanju glimepirida. Moguća je umjerena do jaka trombocitopenija, leukopenija, eritrocitopenija, granulocitopenija, agranulocitoza, hemolitička anemija i pancitopenija.

Nakon obustave lijeka ili promjene doze, ta neželjena djelovanja nestaju.

#### *Poremećaj metabolizma prehrane*

U rijetkim su slučajevima uočene hipoglikemijske reakcije nakon primjene glimepirida. Te reakcije većinom nastupaju naglo, mogu biti teške i nije ih uvijek lako ublažiti. Kao i kad je riječ o osjetljivim hipoglikemicima, pojava tih reakcija ovisi o individualnim faktorima, poput prehrambenih navika i doziranja (više vidi u «4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi»).

#### *Oftalmološki poremećaji*

Mogući su prolazni poremećaji vida, posebno pri početku liječenja, zbog promjene nivoa glukoze u krvi.

#### *Gastrointestinalni poremećaji*

Gastrointestinalne smetnje poput mučnine, povraćanja, proljeva, osjećaja pritiska i težine u želudcu, boli u trbuhu vrlo su rijetke i zbog njih se liječenje rijetko prekida.

#### *Hepatobilijarni poremećaj*

Mogući je porast vrijednosti jetrenih enzima. U vrlo rijetkim slučajevima moguće je slabljenje jetrene funkcije (npr. praćeno holestazom i žuticom), te pojava hepatitisa, koju može napredovati do zatajenja jetre.

#### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Moguće su kožne reakcije preosjetljivosti, poput svraba, osipa i urtikarije.

U vrlo rijetkim slučajevima moguća je i pojava preosjetljivosti na svjetlo.

#### *Nalazi laboratorijskih pretraga*

U vrlo rijetkim slučajevima moguće je smanjiti koncentraciju natrijuma u serumu.

### 4.9. Predoziranje

Pri predoziranju glimepiridom moguća je hipoglikemija, koja traje 12 do 72 sata i koja se nakon prolaznog poboljšanja može vratiti. Tokom prvih 24 sata nakon uzimanja doze simptomi se ne moraju javiti. Uopšteno se preporučuje posmatranje u bolnici. Mogući su: mučnina, povraćanje i epigastrična bol. Hipoglikemija može biti praćena neurološkim simptomima poput nemira, tremora, poremećaja vida, poteškoća sa koordinacijom, pospanost, kome i konvulzija.

Liječenje se prvenstveno sastoji od sprečavanja apsorpcije lijeka izazivanjem povraćanja, potom se daje voda za piće ili limunada s aktivnim ugljenom (sredstvo za adsorpciju) i natrijum-sulfat (laksativ). Ako je bolesnik progutao veliku količinu lijeka, indikovano je ispiranje želuca, nakon čega se daje aktivni ugljen i natrijum-sulfat. U slučaju (teškog) predoziranja indikovana je hospitalizacija na odjelu za intenzivnu njegu. Treba što prije početi davati glukozu, bude li potrebno i intravenskom injekcijom 50 ml 50%-tnog rastvora u bolusu, a potom infuzijom 10%-tnog rastvora uz pažljivo praćenje nivoa glukoze u krvi. Dalje je liječenje simptomatsko.

Posebno je važno nadzirati doziranje glukoze kada je riječ o rješavanju hipoglikemije u dojenčadi i male djece koja su zabunom progutala glimepirid, kako bi izbjegli mogućnost pojave opasne hiperglikemije. Treba pažljivo pratiti nivo glukoze u krvi.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamska svojstva

ATC: A10BB12

Pripravci za liječenje šećerne bolesti (antidijabetici); Oralni antidijabetici.

Glimepirid je oralni antidijabetik koji pripada grupi derivata sulfonilureje. Može se davati bolesnicima sa dijabetesom neovisnim o insulinu. Glimepirid uglavnom djeluje stimulacijom oslobađanja insulina iz beta ćelija-gušterače. Kao i kad je riječ o ostalim derivatima sulfonilureje, to se djelovanje zasniva na povećanju reaktivnosti beta-ćelija gušterače na fiziološku stimulaciju glukozom. Čini se da glimepirid, uz to, znatno djeluje na faktore izvan gušterače, što je odlika i drugih derivata sulfonilureje.

#### *Oslobađanje insulina*

Derivati sulfonilureje regulišu lučenje insulina zatvaranjem kalijumovih kanala osjetljivih na ATP u membranama beta-ćelija gušterače. Zatvaranjem kalijumovih kanala izaziva depolarizaciju beta-ćelija, čiji je rezultat - zbog otvaranja kalcijevih kanala - povećan ulazak kalcijuma u ćeliju. To dovodi do oslobađanja insulina egzocitozom. Glimepirid se s velikom sposobnošću izmjene veže na proteine u membrani beta-ćelija, koji je povezan s kalijumovim kanalima osjetljivim na ATP i koji se razlikuju od uobičajenog mjesta na koje se vežu drugi derivati sulfonilureje.

#### *Djelovanje na faktore izvan gušterače*

Među efekte na faktore izvan gušterače ubrajaju se, na primjer, povećanje osjetljivosti perifernih tkiva na insulin i smanjenje pohrane insulina u jetri. Glukoza iz krvi ulazi u periferno mišićno i masno tkivo pomoću posebnih prenosnih proteina u ćelijskoj membrani. Prenos glukoze u ta tkiva je faza koja ograničava brzinu iskorištavanja glukoze. Glimepirid