

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TİDECA 3 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Glimepirid 3 mg

Yardımcı madde (ler):

Laktoz monohidrat 136.04 mg

Sodyum nişasta glikolat 5.10 mg

Kroskarmelloz sodyum 1.70 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Sarı renkli, oval, iki yüzü çentikli tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TİDECA, kan şekeri düzeylerinin tek başına diyet, fiziksel egzersiz ve kilo kaybı ile yeterince kontrol edilemediği insüline bağımlı olmayan (Tip-2) diyabet olgularında kullanılır.

TİDECA, glisemik kontrolü oral antidiyabetik monoterapi, diyet ve egzersizle sağlanamayan tip 2 diabetes mellitus hastalarının tedavisinde diyet ve egzersize ek olarak metformin veya insülinle kombine olarak da kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Prensipte glimepirid'in dozajı arzu edilen kan şekeri düzeyine göre ayarlanmaktadır. Glimepirid dozajı istenen metabolik kontrolü sağlamaya yeterli olacak en düşük düzeyde tutulmalıdır.

Glimepirid tedavisi bir hekim tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir. Glimepirid reçete edilen zamanlarda ve dozlarda alınmalıdır. Örneğin bir dozun alınmasının unutulması gibi hatalar hiçbir zaman bunu takiben daha yüksek dozun alınması ile düzeltilmemelidir. Eğer çok yüksek bir doz ya da fazladan bir doz alınmışsa hekime derhal haber verilmelidir.

Başlangıçta ve idame dozları açlık kan ve idrar glukozunun düzenli kontrolünün sonuçlarına dayanarak ayarlanır. Kan ve idrar glukoz düzeylerinin izlenmesi ayrıca tedavideki primer ve sekonder yetersizliklerin görülmesini sağlar.

Başlangıç dozu ve doz ayarlaması: Alışılmış başlangıç dozu, günde bir kez 1 mg glimepirid'dir (doz 2 mg'ı geçmemelidir). Eğer gerekli ise günlük doz artırılabilir. Artış düzenli kan şekeri izlemelerine dayandırılmalı ve kademeli olarak örneğin bir ile iki hafta gibi aralıklarla ve şu doz basamaklarına göre ; 1 mg- 2 mg- 3 mg- 4 mg- 6 mg yapılmalıdır. Tavsiye edilen maksimum doz 8 mg'dır.

İyi kontrol edilen diyabetli hastalarda alışılmış doz aralığı günde 1 ile 4 mg glimepirid'dir. Sadece bazı hastalar 6 mg'dan daha yüksek günlük dozlara gereksinim duyabilirler.

Doz Dağılımı: Doz dağılımı ve zamanlamasına yaşam tarzı göz önüne alınarak bir hekim tarafından karar verilmelidir. Normal olarak günlük tek bir doz glimepirid yeterlidir. Bu dozun kuvvetli bir kahvaltıdan hemen önce ya da -hiçbir şey yenmemişse- ilk ana öğünden hemen önce alınması önerilmektedir. Glimepirid alındıktan sonra öğün atlamamak çok önemlidir.

Glimepirid tabletler, yeterli miktarda sıvı ile çiğnenmeden yutulmalıdır.

İkincil doz ayarlaması: Diyabetik kontrolü düzeldikçe, insüline duyarlılık artmaktadır; dolayısıyla tedavi ilerledikçe glimepirid ihtiyacı düşebilir. Hipoglisemiden kaçınmak için glimepirid tedavisinde zamanla doz azaltımı veya kesilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Doz ayarlaması da; hastanın ağırlığı değiştiğinde veya yaşam tarzı değiştiğinde ya da hipoglisemiye ya da hiperglisemiye karşı artmış bir duyarlığa neden olabilecek diğer faktörler ortaya çıktığında göz önüne alınmalıdır.

Tedavinin süresi: Glimepirid ile tedavi normal olarak uzun süreli bir tedavidir.

Diğer oral antidiyabetiklerden glimepirid'e geçiş: Glimepirid ile diğer kan şekerini düşürücü ajanlar arasında kesin bir doz ilişkisi yoktur. Glimepirid diğer bu tip ajanların yerine kullanıldığı zaman, günlük başlangıç dozu 1 mg'dır. Bu durum diğer oral antidiyabetik ajanın maksimum dozundan geçişinde de uygulanır. Herhangi bir glimepirid doz artışı "Başlangıç dozu ve doz ayarlaması" ile uyumlu olmalıdır. Daha önceki kan şekerini düşürücü ajanın etki süresi ve gücü göz önünde bulundurulmalıdır. İlaç alınma bir süre ara verilmesi hipoglisemi riskini artıran additif etkilerden kaçınmak için gerekli olabilir.

İnsülin'den glimepirid'e geçiş: İstisnai durumlarda, insülin ile kan şekeri regülasyonu sağlanan bazı Tip 2 diyabet hastalarında, glimepirid'e geçiş gerekebilir. Bu değişim tedavisi yakın tıbbi gözetim altında yapılmalıdır.

İnsülin ile kombine tedavi: Glimepirid ve insülin kombinasyon tedavisi, tedavi başarısızlığı olan hastalarda uygulanabilir. Kombinasyon tedavisine başlamak için açlık glukoz seviyesi hastaya bağlı olarak plazma veya serumda 150 mg/dl'nin üzerinde olmalıdır. Önerilen glimepirid dozu günde bir kez uygulanmak üzere ilk ana öğünle beraber 8 mg'dır. Düşük doz insüline başlandıktan sonra, açlık kan şekerinin düzenli ölçümü doğrultusunda insülin doz ayarlaması (artırılması) haftalık olarak yapılabilir. İdame tedavisi sırasında glukoz ve HbA1c düzeylerine göre periyodik insülin doz ayarlaması gerekebilir.

Metformin ile kombine tedavi: Metformin'in günlük maksimum dozu ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda, glimepirid ile kombine kullanım tedavisine başlanabilir. Metformin dozu devam ettirilirken, kombine tedavi olarak alınacak olan glimepirid en düşük doz ile başlanmalı ve daha sonra metabolik kontrol için gerekli olan doz, maksimum günlük dozu geçmeyecek şekilde ayarlanmalıdır. Kombinasyon tedavisi yakın tıbbi gözetim altında başlatılmalıdır.

Uygulama şekli:

TİDECA çentikli tabletleri, yemeklerden kısa bir zaman önce veya yemeklerle birlikte yeterli miktarda sıvı ile bütün olarak yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Kreatinin klerensi < 22 mL/dak. olan hastalarda başlangıç dozu 1 mg olmalıdır ve doz artışları açlık kan glukoz seviyelerine göre yapılmalıdır. Şiddetli derecede böbrek yetmezliği durumlarında kontrendikedir, bu durumda insüline geçiş gereklidir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda insüline geçiş gereklidir.

Pediyatrik popülasyon:

8 yaşın altındaki hastalarda glimepiridin kullanımı ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır. Yaşları 8 ile 17 arasında olan çocuklar için glimepirid monoterapisine ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Pediyatrik popülasyondaki etkililiği ve güvenliliğine ilişkin yeterli veri bulunmadığından, bu hasta grubunda kullanımı tavsiye edilmez.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonunun azalmasına bağlı olarak, doz seçimi dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Başlangıç dozu günde 1 mg olmalıdır ve doz titrasyonu ve idame dozu hipoglisemiyi önlemek amacıyla dikkatli bir şekilde ayarlanmalıdır. Renal fonksiyonun izlenmesi tavsiye edilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

TİDECA aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

İnsüline bağlı diyabet, diyabetik koma, ketoasidoz, şiddetli böbrek yada karaciğer fonksiyon bozuklukları, glimepirid, diğer sülfonilüreler, sülfonamidler veya tabletteki yardımcı maddelere karşı aşırı hassasiyet.

Şiddetli böbrek yada karaciğer fonksiyon bozukluklarında, insüline geçiş gereklidir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

TİDECA yemeklerden kısa bir zaman önce veya yemeklerle birlikte alınmalıdır. Düzensiz öğün aralıkları ve kaçırılan öğünler, glimepirid ile tedavinin hipoglisemiye yol açmasına neden olabilir. Olası hipoglisemi semptomları: başağrısı, aşırı açlık, bulantı, kusma, halsizlik, uyku hali, uyku bozukluğu, huzursuzluk, saldırganlık, konsantrasyon bozukluğu, dikkat ve reaksiyonda bozulma, depresyon, konfüzyon, konuşma ve görme bozuklukları, afazi, tremor, paraziler, duyu bozuklukları, baş dönmesi, güçsüzlük, otokontrol kaybı, deliryum, serebral konvülsiyonlar, uykulama ve komaya kadar giden ve komayı da içeren bilinç kaybı, yüzeysel solunum ve bradikardiyi içerir.

Ayrıca terleme, ıslak deri, anksiyete, taşikardi, hipertansiyon, çarpıntı, angina pectoris ve kardiyak aritmiler gibi adrenerjik karşı düzenleme belirtileri olabilir.

Ağır hipoglisemik atağın klinik tablosu inmeninkine benzeyebilir. Hipoglisemi, karbonhidrat alımı ile (glukoz veya şeker, örneğin kesme şeker, şekerli meyve suyu veya şekerli çay şeklinde) hemen hemen her zaman istenilen biçimde kontrol edilebilmektedir. Bu amaçla hastalar, her zaman yanlarında minimum 20 gram glukoz taşımalıdır.

Komplikasyonlardan kaçınmak için başka insanların yardımına gereksinim duyabilirler. Suni tatlandırıcılar hipoglisemiye kontrol etmede etkisizdir.

Diğer sülfonilürelerde olduğu gibi başlangıçta alınan başarılı önlemlere rağmen, hipoglisemi tekrar ortaya çıkabilir.

Alışılmış miktarda şeker alımı ile sadece geçici olarak kontrol altına alınabilen şiddetli hipoglisemi veya uzun süre devam eden hipoglisemi, acil ilaç tedavisini ve bazı durumlarda hastanede tedaviyi gerektirir.

Hipoglisemiye destekleyen faktörler :

- Hastanın iletişim isteksizliği ya da (yaşlı hastalarda daha sık olarak) yetersizliği,
- Beslenme yetersizliği, düzensiz öğün aralıkları veya kaçırılan öğünler,
- Diyetteki değişiklikler,
- Fiziksel egzersiz ile karbonhidrat alımı arasındaki dengesizlik,
- Alkol tüketimi, özellikle kaçırılan öğünlerle birlikte,
- Böbrek fonksiyon bozukluğu,
- Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu,
- Glimepirid doz aşımı,
- Karbonhidrat metabolizmasını etkileyen kompanse edilmemiş belirli endokrin sistem bozuklukları veya hipoglisemi karşı düzenlemesi (tiroid fonksiyonunun belirli bozukluklarında ve ön hipofiz veya kortikoadrenal yetmezliği örneğindeki gibi)
- Belirli diğer ilaçlarla birlikte uygulama (bkz. İlaç Etkileşimleri),

Glimepirid ile tedavi kan ve idrardaki glukoz seviyelerinin düzenli izlenmesini gerektirir. Ek olarak, glikozillenmiş hemoglobin oranı da izlenmelidir.

Glimepirid ile tedavi esnasında düzenli hepatik ve hematolojik izleme (özellikle lökositler ve trombositler) gereklidir.

Stres durumlarında (örneğin kazalar, akut operasyonlar, ateşli enfeksiyonlar) geçici olarak insüline geçiş gereklidir.

Glimepiridin şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan ve diyaliz hastalarında kullanımı hakkında hiçbir veri bulunmamaktadır. Şiddetli böbrek veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda insüline geçiş gereklidir. Yaşlı hastalar glukoz seviyesini düşürücü ilaçların hipoglisemik etkisine karşı özellikle duyarlı olduklarından, bu hastalarda hipoglisemik reaksiyonlardan korunmak için başlangıç dozu, doz artışları ve idame dozu tedavi başlangıcında ve sonrasında kan glukoz seviyelerine göre dikkatli bir şekilde ayarlanmalıdır.

G6PD-eksikliği olan hastaların sülfonilüre ajanlarıyla tedavisi hemolitik anemiye neden olabilir. Glimepirid sülfonilüre ajanlarının bulunduğu sınıfa dahil olduğundan, G6PD-eksikliği olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalı ve sülfonilüre olmayan bir alternatifin kullanılması düşünülmelidir. Pazarlama sonrası raporlarda, ayrıca bilinen bir G6PD eksikliği olmayan hastalarda da hemolitik anemi bildirilmiştir.

ARTAN KARDİYOVASKÜLER MORTALİTE RİSKİNE İLİŞKİN ÖZEL UYARI

Hipoglisemik ilaçların uygulanmasının, tek başına diyet veya diyet artışı insülinle tedaviye kıyasla kardiyovasküler mortalitede artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu uyarı, UGDP (University Group Diabetes Program) tarafından yürütülen, glukoz düşürücü ilaçların insüline bağlı olmayan diyabet hastalarında vasküler komplikasyonları önleme veya geciktirmedeki etkililiğini değerlendirmek amacıyla tasarlanmış uzun süreli, prospektif bir

linik araştırmaya dayanmaktadır. Bu araştırma, randomize olarak dört tedavi grubundan birine ayrılan 823 hastayı içermektedir.

UGDP, diyet artı tolbutamidin sabitlenmiş bir dozu (1.5 g/ gün) ile 5 – 8 yıl süreyle tedavi edilen hastaların sadece diyet ile tedavi edilen hastalara kıyasla yaklaşık 2.5 katı kardiyovasküler mortalite oranı gösterdiklerini bildirmiştir. Toplam mortalitede anlamlı bir artış gözlenmemiş, ancak kardiyovasküler mortalitedeki artışa dayanarak tolbutamid kullanımı kesilmiş, bu da çalışmanın genel mortalitede bir artış gösterme fırsatını sınırlamıştır. Bu sonuçların yorumlanmasına ilişkin tartışmaya karşın, UGDP araştırmasının bulguları bu uyarı için yeterli bir dayanak oluşturmaktadır. Hastalar glimepirid tabletlerin ve alternatif tedavi yollarının potansiyel riskleri ve avantajları konusunda bilgilendirilmelidir.

Tabletler, laktoz içermektedir. Kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği, yada glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

TİDECA, her bir tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum (5.10 mg sodyum nişasta glikolat ve 1.70 mg kroskarmelloz sodyum) içerir. Sodyum miktarına bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim Őekilleri

Glimepirid'in bazı ilaçlarla birlikte alınması, hipoglisemik etkisinin düşmesi veya artması gibi istenmeyen etkilere neden olabilir. Bu nedenle diğer ilaçlar sadece doktorun bilgisi altında alınmalıdır.

Glimepirid, sitokrom P450 2C9 (CYP2C9) ile metabolize olur. CYP2C9 indükleyicilerinin (r: rifampisin) veya inhibitörlerinin (r: flukonazol) eşlik eden uygulamalarının, glimepiridin metabolize olmasını etkilediği bilinmektedir.

Literatürlerde rapor edilmiş olan bir in vivo etkileşim çalışmasının sonuçları, glimepirid EAA'nın flukonazol ile (en güçlü CYP2C9 inhibitörlerinden biri) yaklaşık iki kat arttığını göstermiştir.

Glimepirid ile elde edilen deneyimlere ve diğer slfonreler hakkında bilinenlere dayanarak aşağıdaki etkileşimler göz önünde bulundurulmalıdır.

Glimepirid'in kan Şekerini düşürücü etkisinin artmasına neden olan, dolayısıyla hipoglisemik etkisini artıran ilaçlar:

- Fenilbutazon, azapropazon ve oksifenbutazon, slfinpirazon,
- İnsülin ve diğer oral antidiyabetik ürünler, bazı uzun etkili sülfonamidler,
- Metformin, tetrasiklinler,
- Salisilatlar ve p – amino- salisilik asit,
- MAO – inhibitörleri,
- Anabolik steroidler ve erkek seks hormonları,
- Kinolon antibiyotikler ve klaritromisin,
- Kloramfenikol, probenesid,
- Kumarin antikoagülanlar, mikonazol,
- Fenfluramin, pentoksifilin (yüksek doz parenteral),
- Fibratlar, tritokualin,
- ADE inhibitörleri, flukonazol,
- Fluoksetin, allopurinol, probenesid
- Sempatolitikler,
- Siklofosfamid, trofosfamid ve ifosfamidler,

Glimepirid'in hipoglisemik etkisini azaltan, dolayısıyla kan şekeri seviyesinin artmasına yol açan ilaçlar:

- Östrojenler ve progestojenler,
- Salüretikler, tiazid diüretikler,
- Tiroid stimüle eden ajanlar, glukokortikoidler,
- Fenotiazin türevleri, klorpromazin,
- Adrenalin ve sempatomimetikler
- Nikotinik asit (yüksek dozlar) ve nikotinik asit türevleri,
- Laksatifler (uzun süreli kullanım)
- Fenitoin, diazoksit,
- Glukagon, barbütratlar ve rifampisin,
- Asetozolamid.

H₂ antagonistleri, betablokerler, klonidin ve rezerpin kan şekerini düşürücü etkinin artmasına ya da azalmasına yol açabilir.

Beta blokerler, klonidin, guanetidin ve rezerpin gibi sempatotolitik ilaçların etkisi altında, hipoglisemiye karşı oluşturulan adrenerjik düzenleme belirtileri azalmış ya da hiç olmayabilir.

Alkol alımı, glimepiridin kan şekerini düşürücü etkisini önceden tahmin edilemeyen bir biçimde artırabilir ya da azaltabilir.

Glimepirid, kumarin türevlerinin etkisini artırabilir ya da azaltabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Bilinen bir etkileşimi yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Bilinen bir etkileşimi yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Diyabet ile ilişkili risk

Hamilelik süresince konjenital anormalliklerin insidansının daha yüksek olması ve perinatal mortalite ile ilişkili olarak kan glukoz seviyelerinde anormallik görülür. Dolayısıyla teratojenik riskten kaçınmak için hamilelik süresince kan glukoz seviyeleri yakından takip edilmelidir. Böyle durumlarda insülinin kullanılması gereklidir. Hamile olduğunu düşünen hastalar bu konuda doktora bilgi vermelidirler.

Glimepirid ile ilişkili risk

Hamile kadınlarda glimepiridin kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvanlarla yapılan çalışmalarda, glimepirid farmakolojik etkisine (hipoglisemi) bağlı olarak üreme toksisitesi göstermiştir.

Sonuç olarak, glimepirid tam bir hamilelik sürecinde kullanılmamalıdır. Glimepirid ile tedavi durumunda, eğer hasta hamile kalmayı planlıyorsa veya hamilelik durumu oluşursa, mümkün olan en kısa zamanda insülin tedavisine geçiş yapılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Glimepiridin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlarla yapılan çalışmalarda glimepiridin sıçan sütüne geçtiği tespit edilmiştir. Diğer sülfonilüreler anne sütüne geçtiğinden, anne sütü ile beslenen bebeklerde hipoglisemi riski bulunmaktadır, glimepirid ile tedavi süresince emzirme tavsiye edilmez.

Üreme yeteneği /Fertilite

Üreme yeteneği üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler ile ilgili olarak herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Hipoglisemi veya hiperglisemiye bağlı olarak konsantrasyon ve reaksiyon yetenekleri (örn. görme bozukluğu) bozulabilir, dolayısıyla bu yeteneklerin özellikle gerekli olduğu durumlarda (örneğin taşıt veya makine kullanımı) risk teşkil edebilir.

Hastaya taşıt sürme esnasında hipoglisemiden kaçınmak için önlemler alması konusunda tavsiyelerde bulunulmalıdır. Hipogliseminin uyarıcı semptomlarının farkına varamayan ya da sık hipoglisemi hikayesi olan hastalarda bu durum özellikle önemlidir. Bu koşullarda taşıt veya makine kullanımının tavsiye edilip edilmemesi konusunda düşünülmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Glimepirid ve diğer sülfonilürelerle kazanılmış deneyimlere dayanılarak, aşağıdaki yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır:

Aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Seyrek:

Trombositopeni, lökopeni, granülositopeni, agranülositoz, eritrositopeni, hemolitik anemi ve pansitopeni gelişebilir. Bunlar genelde ilacın kesilmesiyle kaybolur.

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Çok seyrek:

Lökositoklastik vaskülit, dispne, kan basıncında düşme ve bazen şok gibi ciddi dereceye varan aşırı hassasiyet reaksiyonları

Bilinmiyor:

Sülfonilüreler, sülfonamidler veya ilgili maddelerle çapraz alerji.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Seyrek:

Hipoglisemi. Hipoglisemik reaksiyonlar çoğunlukla hemen gelişir, şiddetli ve her zaman düzeltilmesi kolay olmayabilir. Bu reaksiyonların oluşması, diğer hipoglisemik tedavilerde olduğu gibi, diyet alışkanlıkları ve dozaj gibi bireysel faktörlere bağlıdır (Bknz. Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri)

Göz Bozuklukları

Bilinmiyor:

Özellikle tedavinin başlangıcında, kan şekeri düzeylerindeki değişikliğe bağlı olarak geçici görme bozukluğu görülebilir.

Gastrointestinal bozukluklar

Çok seyrek:

Bulanti, kusma, diyare, karında gerginlik, doluluk hissi ve karın ağrısı gibi gastrointestinal şikayetler; seyrek olarak tedavinin kesilmesine neden olurlar.

Hepato-biliyer bozukluklar

Bilinmiyor:

Karaciğer enzim düzeyleri yükselebilir.

Çok seyrek:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu (örneğin; kolestaz ve sarılık) ve karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilecek hepatit gelişebilir.

Deri ve subkutan doku bozuklukları

Bilinmiyor:

Kaşınıtı, kızarıklık, ürtiker ve ışığa karşı aşırı duyarlılık gibi deride aşırı hassasiyet reaksiyonları oluşabilir.

Laboratuvar testleri

Çok seyrek:

Kan sodyum konsantrasyonlarında düşüş.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bir doz aşımını takiben hipoglisemi oluşabilir, 12 ile 72 saat sürebilir ve ilk düzelmeden sonra tekrar oluşabilir. Doz aşımının gerçekleşmesinden sonra 24 saate varan süreyle semptomlar görülmeyebilir. Bu gibi durumlarda genellikle hastanede gözlem önerilmektedir. Bulanti, kusma ve epigastrik ağrı görülebilir. Hipoglisemiye genellikle huzursuzluk, tremor, görme bozuklukları, koordinasyon problemleri, uyku hali, koma ve konvülsiyonlar gibi nörolojik semptomlar eşlik edebilmektedir.

Tedavi esas olarak, kusturma yoluyla absorpsiyonun önlenmesi ve daha sonra aktif karbon (adsorban) ve sodyum sülfat (laksatif) içeren su veya limonata içirilmesinden oluşur. Eğer büyük miktarda doz aşımı gerçekleşmişse, gastrik lavajı takiben aktif kömür ve sodyum sülfat endikedir. Ağır doz aşımı durumunda yoğun bakım ünitesinde tedavi gereklidir. Glukoz uygulanmasına en kısa zamanda başlanmalı, eğer gerekirse kan şekeri çok iyi izlenerek 50 mL % 50 solüsyonun bir bolus intravenöz enjeksiyonu ve ardından % 10'luk glukoz solüsyonunun infüzyonu uygulanmalıdır. Daha sonra semptomatik tedavi yapılmalıdır.

Özellikle glimepirid'in bebeklerde ve küçük çocuklarda kazara alınmasına bağlı hipoglisemi tedavi edilirken, tehlikeli hiperglisemi meydana getirme olasılığından kaçınmak için verilen glukoz dozu dikkatli olarak kontrol edilmelidir. Kan şekeri yakından izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oral kan glukozu düşürücüler: Sülfonamidler, üre türevleri
ATC Kodu: A10B B12

Glimepirid sülfonilüre grubuna dahil kan şekeri düşürücü etkiye sahip oral bir antidiyabetik maddedir. İnsüline bağlı olmayan diabetes mellitus'da kullanılabilir.

Glimepirid başlıca pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını uyararak kan glukoz konsantrasyonlarını düşürür.

Diğer sülfonilürelerde olduğu gibi bu etki fizyolojik glukoz uyarıcılarına karşı pankreatik beta hücrelerinin duyarlılığının artışına dayanır. Ayrıca, glimepirid diğer sülfonilüreler için de gerçek olduğu varsayılan güçlü pankreas dışı etkilere sahip gibi görünür.

İnsülin salgılanması:

Sülfonüreler beta hücre zarındaki ATP'ye duyarlı potasyum kanalını kapatarak insülin salgısını düzenler. Potasyum kanalının kapanması beta hücresinin depolarizasyonuna neden olur ve kalsiyum kanallarının açılmasıyla kalsiyumun hücre içinde artışına yol açar.

İnsülinin ekzositoz yolu ile salgılanmasını sağlar.

Glimepirid diğer sülfonilürelerden farklı olarak beta hücre zarında ATP'ye duyarlı potasyum kanalları ile ilişkili farklı bir bölgeye yüksek bir değişim hızı ile bağlanır.

Pankreas dışı etkinlik:

Pankreas dışı etkiler örneğin insülin için periferik dokunun hassasiyetinde bir gelişme ve karaciğer yoluyla insülin alımında bir azalmadır.

Kandan periferik kas ve yağ dokusu içine glukoz alımı hücre zarında bulunan özel taşıyıcı proteinler yoluyla gerçekleşir. Bu dokulara glukozun taşınımı glukoz kullanımında hız kısıtlayıcı bir aşamadır. Glimepirid kas ve yağ hücrelerinin plazma membranındaki aktif glukoz taşıyıcı moleküllerin sayısını son derece hızlı artırarak glukoz alımının uyarılmasına yol açar.

Glimepirid glikosil-fosfatidilinositol- spesifik fosfolipaz C'nin etkinliğini artırır ve bu izole yağ ve kas hücrelerindeki ilacın neden olduğu lipogenez ve glikogenez ile ilişkilidir.

Glimepirid, fruktoz-2,6- bifosfatın intraselüler konsantrasyonunu artırarak, karaciğerdeki glukoz üretimini inhibe eder.

Genel:

Sağlıklı bireylerde, minimum efektif oral doz yaklaşık 0.6 mg'dır. Glimepiridin etkisi doza bağımlı ve yeniden üretilebilir. Akut fiziksel egzersiz ile oluşturulan insülin sekresyonunun azalması şeklindeki fizyolojik cevap glimepirid ile devam eder.

Yemeklerden 30 dakika önce veya hemen önce verilmesi etkisinde önemli bir farklılık oluşturmaz. Diyabetik hastalarda tek bir günlük doz ile 24 saat boyunca süren iyi bir metabolik kontrol sağlar.

Glimepirid'in hidroksi metaboliti, sağlıklı bireylerde serum glukozunda küçük ama anlamlı bir azalmaya neden olmasına rağmen, bu yalnızca toplam ilaç etkisinin önemsiz bir kısmı olarak açıklanır.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Absorpsiyon:

Oral uygulama sonrası glimepirid'in biyoyararlanımı tamdır. Gıda alımının absorpsiyon üzerine anlamlı bir etkisi yoktur, yalnızca absorpsiyon hızı hafifçe azalır. Oral alımdan (günlük 4 mg'lık çoklu dozlama süresince ortalama 0.3 µg/mL) sonra maksimum serum konsantrasyonlarına (C_{maks}) yaklaşık 2.5 saatte ulaşılır ve doz ile hem C_{maks} hem de EAA (zaman/ konsantrasyon eğrisi altındaki alan) arasında lineer bir ilişki vardır.

Dağılım:

Glimepirid albumin dağılım hacmi ile hemen hemen eşit olan son derece düşük bir dağılım hacmine (yaklaşık 8.8 litre), yüksek protein bağlanma oranına (> % 99) ve düşük bir klerense (yaklaşık 48 mL/dak.) sahiptir.

Hayvanlarda glimepirid süte ve plasentaya geçer. Kan beyin bariyeri geçişi düşüktür.

Biyotransformasyon

Çoklu doz uygulamalarında ortalama dominant serum yarılanma ömrü yaklaşık 5 – 8 saattir. Yüksek dozlarda, yarılanma ömründe çok az bir uzama görülmüştür. Tek ve çoklu günde bir kez dozlama karşılaştırılması farmakokinetik olarak anlamlı bir değişiklik göstermemiştir ve bireyler arası değişkenlik çok düşüktür. Anlamlı bir birikim görülmez. Büyük olasılıkla hepatik metabolizmanın (major enzim CYP2C9'dır) sonucu olarak hem idrar hem feçeste iki metabolit saptanmıştır: hidroksi türevi ve karboksi türevi. Glimepirid'in oral uygulama sonrası, bu metabolitlerin terminal yarılanma ömürleri sırasıyla 3 – 6 ve 5 – 6 saattir.

Eliminasyon:

Radyo aktif maddeyle işaretlenmiş glimepirid'in tek doz uygulanmasını takiben idrarda % 58 ve feçeste % 35 radyoaktivite saptanmıştır. İdrarda değişmemiş madde bulunmamıştır.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Glimepirid terapötik doz aralığı boyunca doğrusal farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Farmakokinetik parametreler kadın ve erkekte, genç ve 65 yaş üstü yaşlı hastalarda benzerdir.

Düşük kreatin klerensli hastalarda, daha düşük protein bağlanmasından dolayı daha hızlı bir eliminasyonun sonucu olarak, glimepirid klerensinde artma ve ortalama serum konsantrasyonlarında azalma eğilimi vardır. İki metabolitin renal eliminasyonu bozular. Genelde bu tür hastalarda ilave bir birikim riski beklenmez.

Diyabeti olmayan beş hastada, safra kesesi ameliyatı sonrasındaki farmakokinetikler, sağlıklı bireylerdekiyle benzer bulunmuştur.

Farmakokinetiği, güvenliliği ve tolerabilitesini incelemek üzere, glimepiridin 1 mg'lık tek dozu ile 30 tip 2 diyabetli pediatrik hastada (10-12 yaşlarında 4 çocuk ve 12-17 yaşlarında 26 çocuk ile) yapılan bir çalışma, ortalama $EAA_{(0-son)}$, C_{maks} ve $t_{1/2}$ değerlerinin yetişkinlerde daha önceden gözlenen değerlerle benzer olduğunu göstermiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik öncesi gözlemlenen etkiler, klinik kullanıma ait küçük ilişkiyi göstermek için insan plazmasında maksimum kalış süresinin çok daha fazlasında plazma kalış sürelerinde yeterli olarak meydana gelmiştir veya bileşenin farmakodinamik etkisinden (hipoglisemi) kaynaklanmaktadır.

Bu bulgu konvansiyonel emniyet farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenite ve üreme toksisite çalışmalarına dayanır. Üreme toksisite çalışmalarında (embriyotoksisite, teratojenisite ve gelişim toksisitesini kapsayan) gözlemlenen advers etkilerin annelerde ve yavrularda bileşenin sebep olduğu hipoglisemik etkilere karşı önemsiz olduğu düşünülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Magnezyum stearat
Mikrokristalize selüloz
Kroskarmelloz sodyum
Sodyum nişasta glikolat
Povidon K-25
Sarı demir oksit (E 172)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 90 tablet içeren PVDC/ Al folyo blister, karton kutu ambalaj

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik” lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Adresi : Büyükdere Cad. 34398 Maslak - İstanbul

Tel No : (212) 285 26 70

Fax No : (212) 285 01 81

8. RUHSAT NUMARASI

227/52

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.12.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

