CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GLIMESAN 4, 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 4 mg glimepirydu (*Glimepiridum*).

Substancja pomocnicza: 142,22 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Niebieska, lekko marmurkowa, podłużna, płaska tabletka ze ściętą krawędzią, z rowkiem dzielącym po obu stronach i wyciśniętym symbolem „G4” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Glimepiryd jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2, gdy samo zastosowanie diety, ćwiczeń fizycznych i zmniejszenie masy ciała jest niewystarczające.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do podawania doustnego.

Podstawą skutecznego leczenia cukrzycy jest odpowiednia dieta, regularne ćwiczenia fizyczne oraz rutynowo wykonywane badania krwi i moczu. Leki doustne i insulina nie będą skuteczne, jeżeli pacjent nie przestrzega zalecanej diety.

Dawkowanie ustala się w zależności od wyników oznaczeń glukozy we krwi i w moczu.

Dla różnych schematów dawkowania dostępne są produkty o odpowiedniej mocy.
Dawka początkowa wynosi 1 mg glimepirydu na dobę. Po uzyskaniu prawidłowej kontroli glikemii dawkę tę można stosować w leczeniu podtrzymującym.

Jeśli skuteczność leczenia nie jest zadowalająca, dawkę należy zwiększać stopniowo, w zależności od wyników kontroli glikemii, do 2, 3 lub 4 mg glimepirydu na dobę, w odstępach około 1 do 2 tygodni.

Dawki większe niż 4 mg glimepirydu na dobę tylko w wyjątkowych przypadkach dają lepsze wyniki leczenia. Maksymalna zalecana dawka glimepirydu wynosi 6 mg na dobę.
U pacjentów, u których nie udaje się uzyskać odpowiedniej kontroli glikemii maksymalną dawką dobową metforminy, można rozpocząć leczenie skojarzone z glimepirydem.
Zachowując dotychczasową dawkę metforminy, leczenie glimepirydem należy rozpocząć od małej dawki, którą można stopniowo zwiększać do maksymalnej dawki dobowej w zależności od pożądanej kontroli metabolicznej. Leczenie skojarzone należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza.

U pacjentów, u których nie udaje się uzyskać odpowiedniej kontroli glikemii maksymalną dawką dobową glimepirydu, w razie konieczności można rozpocząć leczenie skojarzone z insuliną. Zachowując dotychczasową dawkę glimepirydu, leczenie insuliną należy rozpocząć od małej dawki, którą można stopniowo zwiększać w zależności od pożądanej kontroli metabolicznej. Leczenie skojarzone należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza.

Pojedyncza dawka dobowa glimepirydu jest na ogół wystarczająca. Zaleca się, aby dawkę tę przyjmować na krótko przed lub w trakcie obfitego śniadania lub pierwszego głównego posiłku w ciągu dnia (jeżeli pacjent nie je śniadania).

W razie pominięcia dawki nie należy zwiększać następnej dawki leku.
Tabletki należy połykać w całości, popijając niewielką ilością płynu.

Wystąpienie u pacjenta hipoglikemii po zastosowaniu 1 mg glimepirydu wskazuje na możliwość uzyskania kontroli glikemii samą dietą.

Poprawa kontroli glikemii wiąże się z większą wrażliwością na insulinę, dlatego w trakcie leczenia zapotrzebowanie na glimepiryd może się zmniejszyć. Dlatego w celu uniknięcia hipoglikemii należy odpowiednio wcześnie rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.
Zmiana dawkowania może być również konieczna w przypadku zmian masy ciała lub trybu życia pacjenta, bądź istnienia innych czynników zwiększających ryzyko hipo- lub hiperglikemii.

Zmiana innych doustnych leków przeciwcukrzycowych na glimepiryd
Zastąpienie innych leków przeciwcukrzycowych glimepirydem jest na ogół możliwe. Należy przy tym uwzględnić moc i okres półtrwania poprzednio stosowanego leku. W niektórych przypadkach, zwłaszcza dotyczących leków przeciwcukrzycowych o długim okresie półtrwania (np. chlorpropamidu), zaleca się zachowanie kilkudniowego okresu wypłukiwania leku z ustroju w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii na skutek sumowania się działania leków.
Zalecana dawka początkowa glimepirydu wynosi 1 mg na dobę. W zależności od reakcji na leczenie dawkę glimepirydu można stopniowo zwiększać w sposób opisany powyżej.

Zmiana insuliny na glimepiryd
W wyjątkowych przypadkach u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną może być wskazana zmiana leku na glimepiryd.
Zmianę taką należy przeprowadzać pod ścisłą kontrolą lekarza.

Szczególne populacje
Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby: patrz punkt 4.3.

Dzieci i młodzież
Brak dostępnych danych dotyczących stosowania glimepirydu u pacjentów w wieku poniżej 8 lat.
Ilość danych na temat stosowania glimepirydu w monoterapii dzieci w wieku od 8 do 17 lat jest ograniczona (patrz punkty 5.1 i 5.2).
Ze względu na niedostateczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności glimepirydu u dzieci i młodzieży leczenie tej grupy pacjentów nie jest zalecane.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie glimepirydu jest przeciwwskazane w następujących przypadkach:
- nadwrażliwości na glimepiryd, na inne pochodne sulfonylomocznika lub sulfonamidy, bądź na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- cukrzycy insulinozależnej,
- śpiączki cukrzycowej,
- kwasicy ketonowej,
- ciężkich zaburzeń czynności nerek lub wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby wymagana jest zmiana leku na insulinę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Glimepiryd trzeba przyjmować bezpośrednio przed posiłkiem lub w trakcie posiłku.

Jeśli posiłki są pomijane lub spożywane nieregularnie, stosowanie glimepirydu może prowadzić do hipoglikemii. Objawami hipoglikemii mogą być bóle głowy, napady głodu, nudności, wymioty, znużenie, senność, zaburzenia snu, niepokój ruchowy, agresywność, zaburzenia koncentracji, czujności i czasu reakcji, depresja, splątanie, zaburzenia mowy i widzenia, afazja, drżenie, niedowład, zaburzenia czucia, zawroty głowy, uczucie bezradności, utrata samokontroli, majaczenie, drgawki pochodzenia mózgowego i utrata przytomności do śpiączki włącznie, płytki oddech i bradykardia.

Ponadto mogą występować objawy zaburzeń regulacji układu adrenergicznego, takie jak pocenie się, wilgotna skóra, niepokój, tachykardia, nadciśnienie tętnicze, kołatanie serca, dławica piersiowa i zaburzenia rytmu serca.

Obraz kliniczny ciężkiego napadu hipoglikemii może przypominać udar.
Objawy prawie zawsze można szybko opanować natychmiastowym spożyciem węglowodanów (cukru). Sztuczne środki słodzące są nieskuteczne.

Z doświadczeń dotyczących innych pochodnych sulfonylomocznika wiadomo, że hipoglikemia może nawracać mimo początkowo skutecznej terapii.

Ciężka lub przedłużająca się hipoglikemia, która tylko krótkotrwale daje się opanować za pomocą zwykle stosowanych ilości cukru, wymaga niezwłocznego leczenia i niekiedy hospitalizacji.

Czynnikami sprzyjającymi wystąpieniu hipoglikemii są:
- niechęć lub (częściej u pacjentów w podeszłym wieku) niezdolność pacjenta do współpracy,
- niedożywienie, nieregularne spożywanie posiłków lub ich pomijanie, głodzenie się,
- zmiany diety,
- brak równowagi między wysiłkiem fizycznym a spożyciem węglowodanów,
- spożywanie alkoholu, zwłaszcza z jednoczesnym pomijaniem posiłków,
- zaburzenia czynności nerek,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby,
- przedawkowanie glimepirydu,
- niektóre niewyrównane zaburzenia układu wewnątrzwydzielniczego, wpływające na metabolizm węglowodanów lub mechanizmy kompensacyjne w hipoglikemii (jak w niektórych zaburzeniach czynności tarczycy oraz w niewydolności przedniego płata przysadki lub kory nadnerczy),
- jednoczesne stosowanie niektórych innych leków (patrz punkt 4.5).

Leczenie glimepirydem wymaga regularnego kontrolowania stężenia glukozy we krwi i w moczu. Ponadto zaleca się oznaczanie glikowanej hemoglobiny.
Podczas leczenia glimepirydem wymagane jest regularne kontrolowanie czynności wątroby oraz parametrów hematologicznych (zwłaszcza leukocytów i płytek krwi).
W warunkach stresu (np. wypadków, operacji z nagłych wskazań, zakażeń przebiegających z gorączką itp.) może być wskazana czasowa zmiana leczenia na insulinę.

Brak doświadczeń dotyczących stosowania glimepirydu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub u pacjentów poddawanych dializie. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby wskazana jest zmiana leczenia na insulinę.

Leczenie pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (G6PD) pochodnymi sulfonylomocznika może prowadzić do niedokrwistości hemolitycznej. Ponieważ glimepiryd należy do pochodnych sulfonylomocznika, u pacjentów z niedoborem G6PD należy zachować ostrożność i rozważyć zastosowanie leku z innej grupy.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Stosowanie glimepirydu w skojarzeniu z niektórymi innymi lekami może prowadzić do niekorzystnego nasilenia lub osłabienia hipoglikemizującego działania glimepirydu. Dlatego inne produkty lecznicze należy stosować wyłącznie w porozumieniu z lekarzem lub na jego zlecenie.

Glimepiryd jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP2C9 cytochromu P450. Wiadomo, że na proces ten mają wpływ jednocześnie stosowane induktory (np. ryfampicyna) lub inhibitory (np. flukonazol) izoenzymu CYP2C9.

Wyniki publikowanych w piśmiennictwie badań *in vivo* dotyczących interakcji wykazały, że wartość AUC glimepirydu zwiększa się około dwukrotnie pod wpływem flukonazolu, jednego z najsilniejszych inhibitorów CYP2C9.

Niżej opisano interakcje na podstawie badań ze stosowaniem glimepirydu oraz innych pochodnych sulfonylomocznika.

Nasilenie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi i wynikająca stąd w niektórych przypadkach hipoglikemia może wystąpić w związku z zastosowaniem jednego z następujących leków, np.:

- fenylobutazon, azapropazon i oksyfenbutazon
- insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe, takie jak metformina
- salicylany i kwas p-aminosalicylowy
- steroidy anaboliczne i męskie hormony płciowe
- chloramfenikol, niektóre długo działające sulfonamidy, tetracykliny, antybiotyki chinolonowe i klarytromycyna
- leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny
- fenfluramina
- fibraty
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE)
- fluoksetyna, inhibitory monoaminooksydazy (MAO)
- allopurynol, probenecyd, sulfinpyrazon
- leki sympatykolityczne
- cyklofosfamid, trofosfamid i ifosfamid
- mikonazol, flukonazol
- pentoksyfilina (duże dawki podawane pozajelitowo)
- trytokwalina

Zmniejszenie działania hipoglikemizującego glimepirydu, a w konsekwencji zwiększenie stężenia glukozy we krwi, może wystąpić w przypadku zastosowania jednego z następujących leków, np.:

- estrogeny i progestageny
- saluretyki, tiazydowe leki moczopędne
- leki pobudzające czynność tarczycy, glikokortykosteroidy
- pochodne fenotiazyny, chloropromazyna
- adrenalina i leki sympatykomimetyczne
- kwas nikotynowy (w dużych dawkach) i jego pochodne
- leki przeczyszczające (stosowane długotrwale)
- fenytoina, diazoksyd
- glukagon, barbiturany i ryfampicyna
- acetazolamid.

Antagoniści receptora H_2, leki beta-adrenolityczne, klonidyna i rezerpina mogą albo zwiększać, albo zmniejszać działanie obniżające stężenie glukozy we krwi.

Po wpływem leków o działaniu sympatykolitycznym, takich jak leki beta-adrenolityczne, klonidyna, guanetydyna i rezerpina, objawy kompensacyjnego pobudzenia adrenergicznego w odpowiedzi na hipoglikemię mogą być osłabione lub mogą w ogóle nie występować.

Spożywanie alkoholu może w sposób nieprzewidywalny nasilać lub osłabiać działanie hipoglikemizujące glimepirydu.

Glimepiryd może nasilać lub osłabiać działanie pochodnych kumaryny.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża
Ryzyko związane z cukrzycą
Nieprawidłowe stężenie glukozy we krwi w okresie ciąży wiąże się z większą częstością wad wrodzonych i umieralności okołoporodowej. Z tego względu podczas ciąży konieczne jest ścisłe kontrolowanie stężenia glukozy we krwi w celu uniknięcia ryzyka działania teratogennego. W takiej sytuacji wymagane jest stosowanie insuliny. Pacjentki planujące ciążę powinny poinformować o tym lekarza.

Ryzyko związane z glimepirydem
Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania glimepirydu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, prawdopodobnie związany z działaniem farmakologicznym glimepirydu (hipoglikemia) – patrz punkt 5.3.

Z tego względu glimepirydu nie należy stosować w przebiegu całej ciąży.
Jeśli pacjentka leczona glimepirydem planuje zajście w ciążę lub zaszła w ciążę, możliwie szybko należy zmienić leczenie na insulinę.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy glimepiryd przenika do mleka kobiecego. Wydzielany jest do mleka samic szczurów. Ponieważ inne pochodne sulfonylomocznika przenikają do mleka kobiecego i istnieje ryzyko hipoglikemii u karmionego niemowlęcia, odradza się karmienie piersią podczas leczenia glimepirydem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznymi i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań wpływu glimepirydu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn.

Zdolność koncentracji i szybkość reakcji pacjentów może się zmniejszyć na skutek hipoglikemii lub hiperglikemii, lub np. z powodu zaburzeń widzenia. Może to stwarzać zagrożenie w sytuacjach wymagających szczególnej koncentracji (np. prowadzenia pojazdu lub obsługiwania maszyn). Pacjentom należy zalecić podjęcie środków ostrożności w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów. Jest to szczególnie istotne dla pacjentów, którzy słabo lub w ogóle nie odczuwają ostrzegawczych objawów hipoglikemii, bądź u których hipoglikemia występuje często. W takich przypadkach należy rozważyć, czy wskazane jest, by pacjent kierował pojazdami lub obsługiwał urządzenia mechaniczne.

4.8 Działania niepożądane

Do klasyfikacji działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję:
bardzo często (≥1/10),
często (≥1/100 do <1/10),

niezbyt często (≥1/1000 do <1/100),
rzadko (≥1/10 000 do <1/1000),
bardzo rzadko (<1/10 000),
częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Na podstawie doświadczenia z zastosowaniem glimepirydu i innych pochodnych sulfonylomocznika należy wymienić następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Rzadko: małopłytkowość, leukopenia, granulocytopenia, agranulocytoza, erytropenia, niedokrwistość hemolityczna i pancytopenia. Zmiany te zwykle ustępują po odstawieniu produktu.

Zaburzenia układu immunologicznego
Bardzo rzadko: leukoklastyczne zapalenie naczyń, łagodne reakcje nadwrażliwości, które mogą rozwinąć się w ciężkie reakcje z dusznością, zmniejszeniem ciśnienia tętniczego krwi i czasami ze wstrząsem.
Może wystąpić krzyżowa alergia z pochodnymi sulfonylomocznika, sulfonamidami lub pokrewnymi substancjami.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Rzadko: hipoglikemia
Reakcje hipoglikemiczne występujące zazwyczaj natychmiast, mogą mieć ciężki przebieg i nie zawsze są łatwe do wyrównania. Wystąpienie tych reakcji zależy, tak jak w przypadku innych terapii zmierzających do zmniejszenia stężenia glukozy we krwi, od takich czynników indywidualnych, jak nawyki żywieniowe i dawkowanie (patrz również punkt 4.4).

Zaburzenia oka
Mogą wystąpić przemijające zaburzenia widzenia spowodowane zmianami stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia.

Zaburzenia żołądka i jelit
Bardzo rzadko: nudności, wymioty, biegunka, uczucie ucisku i (lub) dyskomfortu w jamie brzusznej oraz bóle brzucha, rzadko prowadzące do przerwania leczenia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.
Bardzo rzadko: zaburzenia czynności wątroby (np. z zastojem żółci i żółtaczką), zapalenie wątroby i niewydolność wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Mogą wystąpić skórne reakcje nadwrażliwości, takie jak świąd, wysypka, pokrzywka i nadwrażliwość na światło.

Badania diagnostyczne
Bardzo rzadko: zmniejszenie stężenia sodu w surowicy.

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu może wystąpić hipoglikemia, która trwa od 12 do 72 godzin i która może nawracać po początkowej normalizacji stężenia glukozy we krwi. Objawy mogą nie ujawnić się nawet w ciągu 24 godzin od zażycia glimepirydu. Na ogół zaleca się obserwację w warunkach szpitalnych. Mogą wystąpić nudności, wymioty i ból w nadbrzuszu. Na ogół razem z hipoglikemią mogą wystąpić objawy neurologiczne, takie jak niepokój ruchowy, drżenie, zaburzenia widzenia, zaburzenia koordynacji ruchowej, senność, śpiączka i drgawki.

Leczenie polega przede wszystkim na zapobieganiu wchłonięciu leku przez wywołanie wymiotów, a następnie podanie do wypicia wody lub lemoniady z węglem aktywowanym (adsorbent) i siarczanu

sodu (środek przeczyszczający). W razie zażycia dużej ilości leku wskazane jest płukanie żołądka, a następnie podanie węgla aktywowanego i siarczanu sodu. W przypadku przedawkowania o ciężkim przebiegu wskazana jest hospitalizacja w oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy jak najszybciej podać glukozę, w razie konieczności we wstrzyknięciu dożylnym (50 ml 50% roztworu), a następnie 10% roztwór w infuzji, pod ścisłą kontrolą stężenia glukozy we krwi. Dalsze leczenie powinno być objawowe.

Ze względu na możliwe ryzyko groźnej hiperglikemii dawkę glukozy trzeba podawać z największą ostrożnością, zwłaszcza podczas leczenia hipoglikemii spowodowanej przypadkowym zażyciem glimepirydu przez niemowlęta i młodsze dzieci. Należy dokładnie monitorować stężenie glukozy we krwi

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Doustne leki przeciwcukrzycowe: pochodne sulfonylomocznika.
Kod ATC: A10BB12

Glimepiryd jest doustnym lekiem hipoglikemizującym z grupy pochodnych sulfonylomocznika. Może być stosowany w cukrzycy insulinoniezależnej.

Glimepiryd działa głównie przez stymulację uwalniania insuliny z komórek beta trzustki.

Podobnie jak w przypadku innych pochodnych sulfonylomocznika, działanie to polega na zwiększeniu wrażliwości komórek beta trzustki na fizjologiczny bodziec, jakim jest glukoza. Ponadto wydaje się, że glimepiryd wykazuje wyraźne działanie pozatrzustkowe, postulowane także dla innych pochodnych sulfonylomocznika.

Uwalnianie insuliny
Pochodne sulfonylomocznika regulują wydzielanie insuliny przez zamykanie kanału potasowego zależnego od ATP w błonie komórek beta trzustki. Zamknięcie kanału potasowego powoduje depolaryzację komórki beta i dzięki otwarciu kanałów wapniowych prowadzi do zwiększonego napływu jonów wapnia do komórki.

Skutkiem jest uwalnianie insuliny w wyniku egzocytozy.

Glimepiryd wiąże się w sposób wysoce nietrwały z białkiem błonowym komórki beta, związanym z kanałem potasowym zależnym od ATP. Miejsce wiązania jest różne od tego, z którym łączą się zwykle pochodne sulfonylomocznika.

Działanie pozatrzustkowe
Działaniem pozatrzustkowym glimepirydu jest na przykład zwiększenie wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę i zmniejszenie wychwytu insuliny przez wątrobę.

Wychwyt glukozy z krwi do tkanek obwodowych (mięśniowej i tłuszczowej) odbywa się za pośrednictwem specjalnych białek transportowych, zlokalizowanych w błonie komórkowej. Transport glukozy w tych tkankach jest etapem ograniczającym szybkość przemiany glukozy. Glimepiryd bardzo szybko zwiększa liczbę aktywnych cząsteczek transportujących glukozę w błonie plazmatycznej komórek mięśniowych i tłuszczowych, powodując stymulację wychwytu glukozy.

Glimepiryd zwiększa aktywność fosfolipazy C swoistej dla glikozylofosfatydyloinozytolu, co może korelować z pobudzaniem przez lek lipogenezy i glikogenezy w izolowanych komórkach mięśniowych i tłuszczowych.

Glimepiryd hamuje wytwarzanie glukozy w wątrobie przez zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia fruktozo-2,6-difosforanu, który z kolei hamuje glukoneogenezę.

Działanie ogólne
U osób zdrowych minimalna skuteczna dawka doustna wynosi około 0,6 mg. Działanie glimepirydu zależy od dawki i jest powtarzalne. Podczas stosowania glimepirydu zachowana jest fizjologiczna odpowiedź na intensywny wysiłek fizyczny w postaci zmniejszenia wydzielania insuliny.

Nie wykazano istotnej różnicy w działaniu leku przyjętego na 30 minut przed lub bezpośrednio przed posiłkiem. U pacjentów z cukrzycą pojedyncza dawka produktu zapewnia prawidłową kontrolę metaboliczną przez 24 godziny.

Mimo że hydroksymetabolit glimepirydu powoduje niewielkie, choć znaczące zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy zdrowych osób, stanowi to jedynie nieznaczną część ogólnego działania substancji czynnej.

Leczenie skojarzone z metforminą
W jednym badaniu z udziałem pacjentów leczonych samą metforminą, u których nie udało się uzyskać odpowiedniej kontroli glikemii maksymalną jej dawką, wykazano poprawę kontroli metabolicznej w wyniku skojarzonej terapii z glimepirydem.

Leczenie skojarzone z insuliną
Dane dotyczące leczenia skojarzonego z insuliną są ograniczone.
U pacjentów, u których nie udaje się uzyskać odpowiedniej kontroli glikemii maksymalnymi dawkami glimepirydu, można rozpocząć jednoczesne podawanie insuliny. W dwóch badaniach leczenie skojarzone pozwoliło uzyskać taką samą poprawę kontroli metabolicznej, jak w przypadku stosowania samej insuliny, jednak w leczeniu skojarzonym wymagana średnia dawka insuliny była mniejsza.

Szczególne populacje
Dzieci i młodzież
Trwające 24 tygodnie badanie kliniczne z aktywną kontrolą (glimepiryd w dawce dobowej do 8 mg lub metformina w dawce dobowej do 2000 mg) przeprowadzono u 285 dzieci (w wieku od 8 do 17 lat) z cukrzycą typu 2.
Zarówno glimepiryd, jak i metformina znacząco zmniejszały stężenie HbA_{1c} w stosunku do wartości wyjściowych (glimepiryd -0,95 [błąd standardowy 0,41]; metformina -1,39 [błąd standardowy 0,40]). Jednak glimepiryd nie spełnił kryteriów dla równoważności w stosunku do metforminy w odniesieniu do średniego odchylenia od wartości wyjściowej glikowanej hemoglobiny. Różnica między obydwoma lekami wynosiła 0,44% na korzyść metforminy. Górna granica 95% przedziału ufności dla tej różnicy (1,05) nie znajdowała się poniżej 0,3% marginesu równoważności.

Leczenie glimepirydem nie wiązało się z nowymi problemami dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania u dzieci w porównaniu z dorosłymi pacjentami z cukrzycą typu 2. Nie są dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania glimepirydu u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Biodostępność glimepirydu po podaniu doustnym jest całkowita. Spożycie pokarmu nie wpływa znacząco na wchłanianie, jedynie szybkość wchłaniania jest nieco mniejsza. Maksymalne stężenia w surowicy (C_{max}) osiągane są po upływie około 2,5 godziny po podaniu doustnym (średnio 0,3 µg/ml w przypadku wielokrotnego podawania dawki dobowej 4 mg). Istnieje liniowa zależność między dawką a wartością C_{max} i AUC (pole po krzywą zależności stężenia od czasu).

Dystrybucja: Glimepiryd ma bardzo małą objętość dystrybucji (około 8,8 l), która w przybliżeniu odpowiada objętości dystrybucji albumin, wysoki stopień wiązania z białkami (>99%) i mały klirens (około 48 ml/min).
U zwierząt glimepiryd jest wydzielany do mleka. Przenika przez łożysko i słabo przenika przez barierę krew-mózg.

Metabolizm i wydalanie: Średni okres półtrwania, który odpowiada stężeniom w surowicy po podaniu wielokrotnym, wynosi przeważnie około 5 do 8 godzin. Po podaniu dużych dawek odnotowano nieco dłuższe okresy półtrwania.

Po podaniu pojedynczej dawki znakowanego glimepirydu 58% radioaktywności odzyskiwano w moczu, a 35% w kale. W moczu nie wykrywano leku w postaci niezmienionej. Zarówno w moczu, jak i w kale zidentyfikowano dwa metabolity (pochodną hydroksylową i pochodną karboksylową), prawdopodobnie powstałe w wyniku przemian w wątrobie (z udziałem głównego enzymu CYP2C9). Po doustnym podaniu glimepirydu końcowe okresy półtrwania tych metabolitów wynosiły odpowiednio 3 do 6 i 5 do 6 godzin.

Farmakokinetyka glimepirydu po podaniu jednorazowym i wielokrotnym nie różniła się istotnie, a zmienność osobnicza była bardzo mała. Nie stwierdzono znaczącej kumulacji leku.

Szczególne populacje
Farmakokinetyka leku u kobiet i mężczyzn była zbliżona, podobnie jak u osób młodych i w podeszłym wieku (powyżej 65 lat). U pacjentów z małym klirensem kreatyniny stwierdzono tendencję do zwiększania się klirensu glimepirydu i zmniejszenia średnich stężeń w surowicy, prawdopodobnie w wyniku szybszego wydalania spowodowanego mniejszym stopniem wiązania z białkami. Wydalanie obu metabolitów przez nerki było zaburzone. W sumie nie istnieje zwiększone ryzyko kumulacji leku u pacjentów z niewydolnością nerek.

Farmakokinetyka glimepirydu u pięciu pacjentów nie chorujących na cukrzycę, po przebytych zabiegach chirurgicznych przewodów żółciowych, była zbliżona do tej, jaka występuje u osób zdrowych.

Dzieci i młodzież
U 30 dzieci (4 w wieku 10-12 lat i 26 w wieku 12-17 lat) z cukrzycą typu 2 badanie farmakokinetyki, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji glimepirydu podanego po posiłku w jednorazowej dawce 1 mg wykazało, że średnie wartości $AUC_{(0\text{-last})}$, C_{max} i $t_{1/2}$ były zbliżone do obserwowanych uprzednio u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niekliniczne obserwowane po zastosowaniu dawek przewyższających maksymalne dawki stosowane u ludzi mają niewielkie zastosowanie w praktyce klinicznej lub wynikają z działania farmakodynamicznego glimepirydu (hipoglikemia). Obserwacje te pochodzą z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, badań toksyczności po podaniu wielokrotnej dawki, genotoksyczności, rakotwórczości i toksycznego wpływu na reprodukcję. Działania niepożądane obserwowane podczas badania toksycznego wpływu na reprodukcję (obejmujące embriotoksyczność, teratogenność i toksyczność rozwojową) uważane były za wynik hipoglikemizującego działania substancji czynnej u samic i potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon K30
Indygotyna (E 132)
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium: 3 lata

Polipropylenowy pojemnik do tabletek: 30 miesięcy
Okres ważności pojemnika po pierwszym otwarciu: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25ºC.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium zawierające 7, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 120 i 100×1 tabletek.
Pojemnik polipropylenowy z zamknięciem z LDPE lub MDPE, zawierający 100 i 250 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 12125

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

02.03.2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO