CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Diaril 2 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 2 mg glimepirydu.

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna 137,20 mg.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki są zielone, podłużne z rowkiem z obu stron.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Glimepiryd stosuje się w leczeniu cukrzycy typu 2, gdy dieta, ćwiczenia fizyczne oraz zmniejszenie masy ciała nie są wystarczająco skuteczne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania doustnego

Podstawą skutecznego leczenia cukrzycy jest właściwa dieta, regularne ćwiczenia fizyczne jak również regularne badania krwi i moczu. Doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulina nie są skuteczne, jeśli pacjent nie przestrzega zaleconej diety.

Dawkowanie zależy od wyników badań stężenia glukozy we krwi i moczu.

Początkowo glimepiryd podaje się w dawce 1 mg na dobę. Jeśli taka dawka zapewnia dobrą kontrolę glikemii, należy ją przyjąć jako dawkę podtrzymującą.

W przypadku braku zadowalającej kontroli, dawkę należy stopniowo zwiększać, na podstawie wyników kontroli glikemii, w odstępach 1-2 tygodniowych do osiągnięcia dawki dobowej 2, 3 lub 4 mg glimepirydu. Tylko w wyjątkowych przypadkach dawka glimepirydu większa niż 4 mg na dobę daje lepsze wyniki terapeutyczne.

Maksymalna zalecana dawka dobowa wynosi 6 mg glimepirydu.

U pacjentów, u których po zastosowaniu maksymalnej dawki dobowej metforminy nie uzyskano zadowalającej skuteczności, można zastosować leczenie skojarzone z glimepirydem. Utrzymując dawkę metforminy, należy rozpocząć podawanie glimepirydu od małych dawek, które w zależności od skuteczności kontroli stężenia glukozy zwiększa się, aż do maksymalnej dawki dobowej. Leczenie skojarzone należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza.

U pacjentów, u których po zastosowaniu maksymalnej dawki dobowej Diarilu nie uzyskano zadowalającej skuteczności, można w razie konieczności, rozpocząć jednoczesne leczenie insuliną.

Utrzymując dawkę glimepirydu, należy rozpocząć podawanie insuliny od małych dawek, które stopniowo zwiększa się w zależności od skuteczności kontroli stężenia glukozy. Leczenie skojarzone należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza.

Zazwyczaj pojedyncza dawka dobowa glimepirydu jest wystarczająca. Zaleca się przyjmowanie leku na krótko przed lub w trakcie śniadania, lub – gdy pominięto śniadanie - na krótko przed lub podczas pierwszego głównego posiłku. W przypadku pominięcia dawki, nie należy zwiększać następnej dawki leku. Tabletki należy połykać w całości, popijając niewielką ilością wody.

Wystąpienie u pacjenta hipoglikemii po przyjęciu 1 mg glimepirydu na dobę, oznacza możliwość kontrolowania glikemii wyłącznie za pomocą samej diety.

W czasie leczenia, gdy na skutek poprawy kontroli cukrzycy wzrasta wrażliwość na insulinę, zapotrzebowanie na glimepiryd może się zmniejszyć. Z tego względu w celu uniknięcia hipoglikemii należy rozważyć okresowe zmniejszenie dawki lub całkowite odstawienie leku. Zmianę dawkowania należy także rozważyć w przypadku wystąpienia zmiany masy ciała lub trybu życia pacjenta oraz wystąpienia innych czynników zwiększających ryzyko hipo- lub hiperglikemii.
Zastąpienie innych doustnych leków przeciwcukrzycowych produktem leczniczym Diaril
Możliwe jest dokonanie zmiany sposobu leczenia zastępując inne doustne leki przeciwcukrzycowe produktem leczniczym Diaril. Przy zmianie leczenia na Diaril należy wziąć pod uwagę dawkę oraz okres półtrwania poprzednio stosowanego leku. W przypadku niektórych leków, szczególnie leków przeciwcukrzycowych o długim okresie półtrwania
(np. chlorpropamid), zaleca się zachowanie kilkudniowego okresu na usunięcie leku z organizmu, w celu zminimalizowania ryzyka reakcji hipoglikemicznych spowodowanego łącznym działaniem leków. Zalecana dawka początkowa glimepirydu wynosi 1 mg na dobę.

W zależności od reakcji na leczenie, dawka glimepirydu może być stopniowo zwiększana zgodnie z powyższymi zaleceniami.
Zastąpienie insuliny produktem leczniczym Diaril
W wyjątkowych przypadkach, u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną, wskazana może być zmiana leczenia na Diaril.
Zmiana sposobu leczenia powinna odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza.

Stosowanie w przypadkach zaburzeń czynności nerek lub wątroby

Patrz punkt 4.3. Przeciwwskazania.

Dla różnych schematów dawkowania dostępne są tabletki o różnej mocy.

4.3. Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Diaril nie należy stosować w następujących przypadkach:
- cukrzyca typu 1 (insulinozależna)
- śpiączka cukrzycowa
- kwasica ketonowa
- ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby
- nadwrażliwość na glimepiryd, inne pochodne sulfonylomocznika lub sulfonamidy, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

W przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek lub wątroby konieczna jest zmiana leku na insulinę.
Stosowanie produktu leczniczego Diaril w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Diaril należy przyjmować na krótko przed lub w trakcie posiłku.

W przypadku nieregularnego spożywania posiłków lub pomijania posiłków, leczenie produktem leczniczym Diaril może prowadzić do hipoglikemii. Objawami hipoglikemii mogą być: bóle głowy, napady głodu, nudności, wymioty, znużenie, senność, zaburzenia snu, niepokój ruchowy, agresywność, osłabienie koncentracji, czujności i czasu reakcji, depresja, dezorientacja, zaburzenia mowy i widzenia, afazja, drżenia mięśni, niedowład, zaburzenia czucia, zawroty głowy, uczucie bezradności, utrata samokontroli, delirium, drgawki pochodzenia mózgowego, senność i utrata przytomności aż do stanu śpiączki włącznie, płytki oddech oraz bradykardia.

Ponadto mogą wystąpić objawy zaburzenia regulacji układu adrenergicznego, takie jak: pocenie się, wilgotna skóra, niepokój, częstoskurcz, zwiększenie ciśnienia krwi, kołatanie serca, dławica piersiowa oraz zaburzenia rytmu serca.

Obraz kliniczny w ciężkiej hipoglikemii może przypominać udar. Powyższe objawy można zazwyczaj zmniejszyć poprzez natychmiastowe podanie węglowodanów (cukru). Sztuczne środki słodzące są nieskuteczne.

Na przykładzie innych pochodnych sulfonylomocznika wiadomo, że pomimo początkowego osiągnięcia zamierzonej skuteczności, może wystąpić nawrót hipoglikemii.

Ciężka lub długotrwała hipoglikemia, wyrównana tylko doraźnie za pomocą zwykle stosowanych ilości cukru, wymaga natychmiastowej interwencji lekarza i czasami hospitalizacji.

Czynniki mogące wpłynąć na rozwój hipoglikemii:
- niechęć lub (częściej u pacjentów w podeszłym wieku) niezdolność do współpracy z lekarzem,
- niedożywienie, nieregularne przyjmowanie posiłków, pomijanie posiłków, poszczenie,
- brak równowagi pomiędzy wysiłkiem fizycznym a ilością spożywanych węglowodanów,
- zmiana diety,
- spożywanie alkoholu, szczególnie z jednoczesnym pomijaniem posiłków,
- zaburzenia czynności nerek,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby,
- przedawkowanie produktu leczniczego Diaril,
- niektóre niewyrównane zaburzenia (lub nieleczone choroby) endokrynologiczne prowadzące do zaburzenia przemiany węglowodanów lub osłabienia mechanizmów kompensacji hipoglikemii (np. niektóre zaburzenia czynności tarczycy oraz przedniego płata przysadki lub niewydolność kory nadnerczy),
- jednoczesne przyjmowanie niektórych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Leczenie produktem leczniczym Diaril wymaga regularnego kontrolowania stężenia glukozy we krwi i w moczu. Ponadto zaleca się oznaczanie stężenia hemoglobiny glikowanej.

W czasie leczenia produktem leczniczym Diaril wymagane jest regularne kontrolowanie czynności wątroby oraz obrazu krwi (szczególnie oznaczanie liczby leukocytów i trombocytów).

W sytuacjach stresowych (np. wypadek, poważna operacja, infekcje ze stanem gorączkowym itp.) może być wskazana czasowa zmiana produktu leczniczego na insulinę.

Brak danych dotyczących stosowania glimepirydu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz u pacjentów dializowanych. U tych pacjentów wskazana jest zmiana produktu leczniczego na insulinę.

Stosowanie glimepirydu i innych pochodnych sulfonylomocznika u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej może wywołać anemię hemolityczną. Ponieważ glimepiryd zaliczany jest do pochodnych sulfonylomocznika, lek ten powinien być ostrożnie stosowany u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej. U tych pacjentów należy podjąć

inne metody leczenia i nie stosować pochodnych sulfonylomocznika.

Produkt leczniczy Diaril zawiera laktozę jednowodną i dlatego 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 produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne przyjmowanie produktu leczniczego Diaril z niektórymi lekami może powodować zarówno nasilenie jak i osłabienie działania hipoglikemizującego glimepirydu. Dlatego też inne leki można przyjmować tylko za zgodą (lub z przepisu) lekarza.

Glimepiryd jest metabolizowany przez izoenzym cytochromu P450 2C9 (CYP2C9). Wiadomo, że na metabolizm glimepirydu ma wpływ jednoczesne stosowanie leków indukujących CYP2C9 (np. ryfampicyna) lub hamujących CYP2C9 (np. flukonazol).

Wyniki z interakcji badanej *in vivo* – dane literaturowe – wskazują, że pod wpływem flukonazolu, jednego z najsilniejszych inhibitorów CYP2C9, pole pod krzywą (AUC) glimepirydu zwiększa się około dwa razy.

Interakcje opisuje się na podstawie badań ze stosowaniem glimepirydu oraz innych pochodnych sulfonylomocznika.

Nasilenie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi, prowadzące w niektórych przypadkach do hipoglikemii może wystąpić na skutek jednoczesnego przyjmowania produktu leczniczego Diaril oraz jednego z następujących leków:
- fenylobutazon, azapropazon i oksyfenbutazon,
- insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe,
- metformina,
- salicylany oraz kwas p-amino-salicylowy,
- steroidy anaboliczne i męskie hormony płciowe,
- chloramfenikol,
- leki przeciwkrzepliwe będące pochodnymi kumaryny,
- dizopyramid,
- fenfluramina,
- fibraty,
- inhibitory ACE,
- fluoksetyna,
- allopurynol,
- leki sympatykolityczne,
- cyklofosfamid, trofosfamid i ifosfamid,
- sulfinpirazon,
- niektóre długodziałające sulfonamidy,
- tetracykliny,
- inhibitory MAO,
- antybiotyki chinolonowe,
- probenecyd,
- mikonazol,
- pentoksyfilina (w wysokiej dawce podawana parenteralnie),
- trytokwalina,
- flukonazol,
- klarytromycyna.

Osłabienie działania obniżającego stężenie glukozy we krwi, prowadzące w niektórych przypadkach do zwiększenia stężenia glukozy we krwi może wystąpić na skutek jednoczesnego przyjmowania produktu leczniczego Diaril oraz jednego z następujących leków:
- estrogeny i progestageny,
- saluretyki, diuretyki tiazydowe,
- leki stymulujące czynność tarczycy, glikokortykosteroidy,
- pochodne fenotiazyny, chlorpromazyna,
- adrenalina i sympatykomimetyki,
- kwas nikotynowy (w dużych dawkach) oraz pochodne kwasu nikotynowego,
- leki przeczyszczające (długotrwałe stosowanie),
- fenytoina, diazoksyd,
- glukagon, barbiturany oraz ryfampicyna,
- acetazolamid.

Antagoniści receptora H_2, leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, klonidyna oraz rezerpina mogą powodować zarówno nasilenie jak i osłabienie działania hipoglikemizującego.

Pod wpływem działania leków sympatykolitycznych, takich jak leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, klonidyna, guanetydyna oraz rezerpina, kompensacyjna regulacja adrenergiczna w hipoglikemii może ulec osłabieniu lub zniesieniu.

Alkohol (spożywany w nadmiarze jak i przewlekle) może nasilać lub osłabiać hipoglikemizujące działanie glimepirydu w sposób nieprzewidywalny.

Glimepiryd może zarówno nasilać jak i osłabiać działanie pochodnych kumaryny.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ryzyko związane z cukrzycą

Nieprawidłowe stężenia glukozy we krwi podczas ciąży związane są ze zwiększoną częstością występowania zaburzeń wrodzonych i zwiększoną śmiertelnością okołoporodową. Stężenie glukozy we krwi musi być ściśle monitorowane podczas ciąży w celu uniknięcia zagrożenia teratogennego. W takiej sytuacji wymagane jest stosowanie insuliny. Pacjentki, które planują ciążę powinny poinformować o tym lekarza.

Ryzyko związane z glimepirydem

Brak odpowiednich danych na temat stosowania glimepirydu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach stwierdzono toksyczność reprodukcyjną prawdopodobnie związaną z działaniem farmakologicznym (hipoglikemia) glimepirydu (patrz punkt 5.3).

W związku z tym glimepirydu nie powinno się stosować przez cały okres ciąży.
W przypadku, gdy pacjentka leczona glimepirydem planuje zajście w ciążę lub gdy okaże się, że jest ona w ciąży, jak najszybciej należy odstawić glimepiryd i rozpocząć stosowanie insuliny.

Laktacja

Nie wiadomo, czy glimepiryd jest wydzielany do mleka kobiecego. Glimepiryd jest wydzielany do mleka karmiących szczurzyc. Ponieważ inne pochodne sulfonylomocznika przenikają do mleka kobiecego i istnieje ryzyko wystąpienia hipoglikemii u karmionych niemowląt, stosowanie glimepirydu jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono żadnych badań nad wpływem glimepirydu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Zdolność koncentracji i szybkość reakcji u chorych na cukrzycę może ulec osłabieniu na skutek hipoglikemii lub hiperglikemii lub np. z powodu zaburzeń widzenia. Może to stwarzać zagrożenie w sytuacjach wymagających szczególnej koncentracji (np. prowadzenie pojazdu lub obsługiwanie maszyn).

Pacjenta należy poinformować, że w czasie prowadzenia pojazdów powinien unikać sytuacji mogących prowadzić do wystąpienia hipoglikemii. Ma to szczególnie znaczenie u pacjentów z niską świadomością lub brakiem świadomości objawów ostrzegawczych hipoglikemii lub u których hipoglikemia występuje często. W takich przypadkach należy rozważyć, czy prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn jest wskazane.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane opisuje się na podstawie badań z zastosowaniem glimepirydu i innych pochodnych sulfonylomocznika.

Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według malejącej czestości wystepowania:
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).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Rzadko: zmiany w obrazie krwi (trombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia, agranulocytoza, erytropenia, niedokrwistość hemolityczna, pancytopenia) są zwykle odwracalne po odstawieniu leku.

Zaburzenia układu immunologicznego
Bardzo rzadko: alergiczne zapalenie naczyń; łagodne reakcje nadwrażliwości, które mogą nasilić się do reakcji nadwrażliwości o ciężkim przebiegu (duszność, obniżone ciśnienie krwi, wstrząs).
Częstość nieznana: krzyżowa zdolność wywoływania alergii na pochodne sulfonylomocznika, sulfonamidy lub pokrewne substancje chemiczne.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Rzadko: hipoglikemia
Reakcje te przeważnie występują nagle, mogą być ciężkie i nie zawsze łatwe do opanowania. Występowanie tych reakcji, jak to w przypadku leczenia hipoglikemizującego, zależy od indywidualnych czynników takich jak przyzwyczajenia dietetyczne oraz dawkowanie (patrz również punkt 4.4).

Zaburzenia oka
Częstość nieznana: przemijające zaburzenia widzenia, szczególnie na początku leczenia, z powodu zmian stężenia glukozy we krwi.

Zaburzenia żołądka i jelit
Bardzo rzadko: nudności, wymioty, biegunka, wrażenie pełnego żołądka, ból brzucha. Zaburzenia te rzadko powodują konieczność odstawienia leku.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: zaburzenia czynności wątroby (np. zastój żółci i żółtaczka), zapalenie wątroby, niewydolność wątroby.
Częstość nieznana: zwiększone stężenie enzymów wątrobowych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Częstość nieznana: reakcje nadwrażliwości skóry, takie jak świąd, wysypka, pokrzywka i nadwrażliwość na światło.

Badania diagnostyczne
Bardzo rzadko: zmniejszone stężenie sodu w surowicy.

4.9. Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania może wystąpić hipoglikemia trwająca od 12 do 72 godzin, która może nawrócić po początkowej poprawie. Objawy mogą wystąpić dopiero po 24 godzinach od przedawkowania. Najczęściej zaleca się obserwację szpitalną. Mogą wystąpić nudności, wymioty oraz bóle nadbrzusza. Hipoglikemii zazwyczaj towarzyszą objawy neurologiczne, takie jak: niepokój ruchowy, drżenia mięśni, zaburzenia widzenia, problemy z koordynacją, senność, śpiączka oraz drgawki.

Początkowo leczenie polega na ograniczeniu wchłaniania glimepirydu przez podanie aktywowanego węgla (adsorbent) oraz siarczanu sodu (środek przeczyszczający). W przypadku przyjęcia dużej dawki leku zaleca się płukanie żołądka, a następnie podanie aktywowanego węgla i siarczanu sodu.
W przypadku przedawkowania o szczególnie ciężkim przebiegu zaleca się hospitalizację na oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy rozpocząć, możliwie jak najszybciej, podawanie glukozy, w razie konieczności podaje się dożylnie 50 ml 50% roztworu (bolus), a następnie 10% roztwór w postaci wlewu dożylnego, monitorując stężenie glukozy we krwi. Dalsze leczenie jest objawowe.

W szczególnych przypadkach leczenia hipoglikemii spowodowanej przypadkowym przyjęciem produktu leczniczego Diaril przez niemowlęta lub małe dzieci, dawka podawanej glukozy musi być starannie kontrolowana w celu uniknięcia niebezpieczeństwa hiperglikemii. Należy uważnie monitorować stężenie glukozy we krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki obniżające poziom glukozy, inne niż insulina: sulfonamidy, pochodne mocznika.
Kod ATC: A10B B12

Glimepiryd jest doustnym lekiem hipoglikemizującym, należącym do grupy pochodnych sulfonylomocznika. Może być stosowany w leczeniu cukrzycy insulinoniezależnej (typ 2).

Działanie glimepirydu polega głównie na stymulowaniu wydzielania insuliny przez komórki 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 glimepiryd działa pozatrzustkowo, co prawdopodobnie dotyczy również innych pochodnych sulfonylomocznika.

Wydzielanie insuliny

Leki z grupy pochodnych sulfonylomocznika wpływają na wydzielanie insuliny poprzez zamykanie kanałów potasowych zależnych od ATP w błonie komórek beta trzustki. Zamykanie kanałów potasowych powoduje depolaryzację błony komórkowej komórek beta

i prowadzi – poprzez otwarcie kanałów wapniowych – do zwiększonego napływu jonów wapnia do wnętrza komórki. Prowadzi to do uwalniania insuliny w wyniku egzocytozy.

Glimepiryd wiąże się odwracalnie z białkiem błonowym (receptorem) komórek beta, związanym z zależnym od ATP kanałem potasowym, ale miejsce wiązania różni się od tego jakie zwykle zajmują inne pochodne sulfonylomocznika.

Działanie pozatrzustkowe

Do działania pozatrzustkowego należy np. zwiększenie wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę oraz zmniejszenie wychwytu insuliny przez wątrobę.
Wychwyt glukozy z krwi przez obwodowe tkanki mięśniowe i tłuszczowe odbywa się poprzez specjalne białka transportujące, znajdujące się w błonie komórkowej. Transport glukozy w tych tkankach stanowi etap ograniczający zużytkowanie glukozy. Glimepiryd bardzo szybko zwiększa liczbę aktywnych cząsteczek transportujących glukozę w błonie komórkowej mięśni i tkanki tłuszczowej, co powoduje zwiększony wychwyt glukozy.

Glimepiryd zwiększa aktywność fosfolipazy C specyficznej dla glikozylofosfatydyloinozytolu, która może być skorelowana z lipogenezą i glikogenezą wywoływaną przez lek w izolowanych komórkach mięśniowych i tłuszczowych.
Glimepiryd hamuje wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez zwiększanie wewnątrzkomórkowego stężenia fruktozo-2,6-bifosforanu, który z kolei hamuje glukoneogenezę.

Działanie ogólne

U osób zdrowych minimalna skuteczna doustna dawka terapeutyczna glimepirydu wynosi około 0,6 mg. Działanie glimepirydu zależy od dawki i jest powtarzalne. Podczas stosowania glimepirydu zachowana jest fizjologiczna odpowiedź na intensywne ćwiczenia fizyczne polegająca na zmniejszeniu wydzielania insuliny.

Nie stwierdzono istotnych różnic w działaniu leku podanego na 30 minut lub bezpośrednio przed posiłkiem. U pacjentów z cukrzycą, zadowalająca kontrola metaboliczna utrzymuje się przez całą dobę po podaniu pojedynczej dawki dobowej.

Pomimo że hydroksymetabolit glimepirydu powodował niewielkie, lecz znaczące zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy zdrowych osób, przyjmuje się, że stanowi to jedynie niewielką część ogólnego działania leku.

Leczenie skojarzone z metforminą

W jednym badaniu wykazano poprawę kontroli metabolicznej w leczeniu skojarzonym z glimepirydem w porównaniu z leczeniem tylko metforminą u pacjentów, u których kontrola maksymalną dawką dobową metforminy była niezadowalająca.

Leczenie skojarzone z insuliną

Dane dotyczące leczenia skojarzonego z insuliną są ograniczone. U pacjentów, u których nie można uzyskać kontroli maksymalną dawką glimepirydu, można rozpocząć leczenie skojarzone z insuliną. W dwóch badaniach leczenie skojarzone przyniosło taką samą poprawę kontroli metabolicznej, jak insulina w monoterapii; jednakże w leczeniu skojarzonym potrzebne były mniejsze średnie dawki insuliny.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność podanego doustnie glimepirydu jest całkowita. Przyjmowanie pokarmu nie ma istotnego wpływu na wchłanianie, może jedynie zmniejszyć się szybkość wchłaniania. Maksymalne stężenie leku w surowicy krwi (C_{max}) jest osiągane w ciągu ok. 2,5 godziny po podaniu doustnym (średnie stężenie 0,3 µg/ml po wielokrotnym podawaniu 4 mg na dobę). Istnieje liniowa zależność pomiędzy dawką a C_{max} oraz AUC (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia do czasu).

Dystrybucja

Glimepiryd ma bardzo małą objętość dystrybucji (około 8,8 litra), w przybliżeniu równą objętości dystrybucji albuminy, wysoki stopień wiązania z białkami (>99%), oraz niski klirens (około 48 ml/min).
U zwierząt glimepiryd jest wydzielany z mlekiem. Przenika przez łożysko. Przenikanie przez barierę krew–mózg jest niewielkie.

Biotransformacja i wydalanie

Średni okres półtrwania w surowicy, mający wpływ na stężenie leku w surowicy po podaniu wielokrotnym, wynosi około 5 do 8 godzin. Po podaniu dużych dawek, obserwowano nieznaczne wydłużenie okresu półtrwania.

Po podaniu pojedynczej dawki radioaktywnie znakowanego glimepirydu, 58% radioaktywności oznaczono w moczu, zaś 35% w kale. W moczu nie wykryto niezmienionej substancji. Zarówno w moczu, jak i w kale zidentyfikowano dwa metabolity, najprawdopodobniej pochodzące z przemian w wątrobie (głównym izoenzymem jest CYP2C9): pochodną hydroksylową i pochodną karboksylową. Po doustnym podaniu glimepirydu, końcowy okres półtrwania metabolitów wynosił odpowiednio 3 do 6 i 5 do 6 godzin.

Nie stwierdzono istotnych różnic w farmakokinetyce glimepirydu po podaniu jednorazowym i wielokrotnym, a różnice osobnicze były również niewielkie. Nie stwierdzono istotnej kumulacji leku.

Farmakokinetyka glimepirydu u kobiet i mężczyzn oraz w grupie pacjentów młodych i w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) była podobna. U pacjentów z niskim klirensem kreatyniny obserwowano tendencję do zwiększania się klirensu glimepirydu oraz obniżania średniego stężenia w surowicy krwi, prawdopodobnie na skutek szybszej eliminacji ze względu
na mniejsze wiązanie z białkami. Wydalanie obu metabolitów przez nerki było zmniejszone. Nie należy przewidywać zwiększonego ryzyka kumulacji leku w tej grupie pacjentów.

Farmakokinetyka glimepirydu podanego pięciu pacjentom po zabiegach chirurgicznych na drogach żółciowych, niechorującym na cukrzycę, była zbliżona do tej stwierdzonej u osób zdrowych.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki badań przedklinicznych zaobserwowane podczas stosowania dawek przewyższających maksymalne dawki stosowane u ludzi mają niewielkie zastosowanie
w praktyce klinicznej lub wynikały z działania farmakodynamicznego (hipoglikemia) substancji czynnej. Wyniki te dotyczą typowych badań farmakologicznych bezpieczeństwa stosowania leku, badań toksyczności po podaniu wielokrotnej dawki, genotoksyczności, karcynogenności, wpływu na rozwój płodu. Działania niepożądane (embriotoksyczność, teratogenność i toksyczność rozwojowa) uważane były za wynik działania hipoglikemizującego substancji czynnej u samic i potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K-30
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Indygotyna (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:
30 tabletek (3 blistry po 10 tabletek)
60 tabletek (6 blistrów po 10 tabletek)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Walbrzyska 13
60-198 Poznań

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 12016

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

01.10.2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO