CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Glibezid 4, 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 4 mg glimepirydu (*glimepiridum*).

Substancja pomocnicza:
Produkt leczniczy zawiera 199,34 mg laktozy jednowodnej w każdej tabletce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.
Tabletki barwy żółtej, w kształcie kapsułki o kanciastej krawędzi, niepowlekane o wymiarach 10,7 x 5,5 mm, z rowkiem ułatwiającym dzielenie po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tabletki zawierające 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

Podanie doustne.

Podstawą skutecznego leczenia cukrzycy jest właściwa dieta, regularne ćwiczenia fizyczne, jak również regularne badania krwi i moczu. Tabletki 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 między kolejnymi wielkościami dawek, 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 podawaniu 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 pożądanej kontroli stężenia glukozy zwiększa się, aż do maksymalnej dawki dobowej. Leczenie skojarzone powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza.

U pacjentów, u których po zastosowaniu maksymalnej dawki dobowej glimepirydu 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 pożądanej kontroli stężenia glukozy. Leczenie skojarzone powinno odbywać się 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 pierwszym głównym posiłkiem.
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 czasowe 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 glimepirydem
Możliwe jest dokonanie zmiany sposobu leczenia zastępując inne doustne leki przeciwcukrzycowe glimepirydem. Przy zmianie leczenia na glimepiryd należy wziąć pod uwagę dawkę oraz okres półtrwania poprzednio stosowanego produktu leczniczego. W przypadku niektórych leków, szczególnie leków przeciwcukrzycowych o długim okresie półtrwania (np. chlorpropamid), zaleca się zachowanie kilkudniowego okresu na wydalenie leku, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia 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 glimepirydem
W wyjątkowych przypadkach, u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną, wskazana może być zmiana leczenia na glimepiryd.
Zmiana sposobu leczenia powinna odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza.

Stosowanie w przypadkach zaburzeń czynności nerek lub wątroby
Patrz punkt 4.3.

4.3 Przeciwwskazania

Glimepiryd jest przeciwskazany u pacjentów w następujących przypadkach:
- nadwrażliwości na glimepiryd, inne pochodne sulfonylomocznika lub sulfonamidu, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- cukrzycy typu 1 (insulinozależna),
- śpiączki cukrzycowej,
- kwasicy ketonowej,
- ciężkich zaburzeń czynności nerek lub wątroby. W przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek lub wątroby konieczna jest zmiana produktu leczniczego na insulinę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tabletki z glimepirydem należy przyjmować na krótko przed lub w trakcie posiłku.

W przypadku nieregularnego spożywania posiłków lub pomijania posiłków, leczenie glimepirydem 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, dezorientacja, zaburzenia mowy i widzenia, afazja, drżenie, 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: potliwość, wilgotna skóra, niepokój, częstoskurcz, nadciśnienie, palpitacje, dławica piersiowa oraz arytmia serca. Obraz kliniczny wstrząsu hipoglikemicznego może przypominać udar.

Powyższe objawy można zazwyczaj kontrolować poprzez natychmiastowe podanie węglowodanów (cukru). Sztuczne środki słodzące nie są skuteczne.

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

Ciężka lub długotrwała hipoglikemia, kontrolowana tylko częściowo za pomocą zwykle stosowanych ilości cukru, wymaga natychmiastowej interwencji lekarza lub 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 glimepirydu,
- niektóre niekontrolowane schorzenia endokrynologiczne prowadzące do zaburzenia przemiany węglowodanów lub rozregulowania cukrzycy (np. niektóre zaburzenia czynności tarczycy oraz przedniego płata przysadki lub niewydolność kory nadnerczy),
- jednoczesne przyjmowanie niektórych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Leczenie glimepirydem wymaga regularnego kontrolowania stężenia cukru we krwi i w moczu. Ponadto zaleca się oznaczanie wskaźnika glikozylowanej hemoglobiny.

W czasie leczenia glimepirydem 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 jest danych dotyczących stosowania glimepirydu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz u pacjentów dializowanych. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby wskazana jest zmiana produktu leczniczego na insulinę.

Leczenie pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (G6PD) pochodnymi sulfonylomocznika może prowadzić do niedokrwistości hemolitycznej. Glimepiryd należy do pochodnych sulfonylomocznika, dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów z niedoborem

G6PD i rozważyć zastosowanie innego produktu leczniczego, który nie jest pochodną sulfonylomocznika.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną.
Pacjenci z rzadko występującą nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne przyjmowanie glimepirydu z niektórymi produktami leczniczymi może powodować zarówno nasilenie jak i osłabienie działania hipoglikemizującego glimepirydu. Dlatego też inne produkty lecznicze można przyjmować tylko za zgodą (lub z przepisu) lekarza.

Glimepiryd jest metabolizowany przez enzym cytochromu P450 2C9 (CYP2C9). Metabolizm glimepirydu może być zmieniony pod wpływem indukcji CYP2C9 (np. ryfampicyna) lub zahamowania (np. flukonazol).

Wyniki z interakcji badanej *in vivo* – dane literaturowe – wskazują, że pod wpływem flukonazolu, jednego z najsilniejszych inhibitorów CYP2C9, pole powierzchni 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 cukru we krwi, prowadzące w niektórych przypadkach do hipoglikemii może wystąpić na skutek przyjmowania jednego z następujących leków:
- fenylbutazon, azapropazon, oksyfenbutazon, oraz sulfinpyrazon,
- insulina oraz doustne leki przeciwcukrzycowe, niektóre sulfonamidy o długotrwałym działaniu,
- metformina,
- tetracykliny,
- salicylany oraz kwas p-aminosalicylowy,
- inhibitory monoaminooksydazy,
- steroidy anaboliczne i męskie hormony płciowe,
- antybiotyki chinolonowe,
- chloramfenikol,
- probenecyd,
- leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny,
- mikonazol,
- fenfluramina,
- pentoksyfilina (przy dużych dawkach podawanych pozajelitowo),
- fibraty,
- trytokwalina,
- inhibitory konwertazy angiotensyny,
- fluoksetyna,
- allopurynol,
- sympatykolityki,
- cyklofosfamid, trofosfamid i ifosfamid,
- flukonazol,
- dizopyramid.

Osłabienie działania obniżającego stężenie cukru we krwi, prowadzące w niektórych przypadkach do zwiększenia stężenia cukru we krwi może wystąpić na skutek przyjęcia jednego z następujących produktów leczniczych:
- estrogeny i progestageny,
- saluretyki, diuretyki tiazydowe,

- leki stymulujące tarczycę, 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 β-adrenergiczne, klonidyna oraz rezerpina mogą powodować zarówno nasilenie jak i osłabienie działania hipoglikemizującego.

Pod wpływem działania leków sympatykolitycznych, takich jak leki blokujące receptory β-adrenergiczne, klonidyna, guanetydyna oraz rezerpina, osłabieniu lub zniesieniu może ulec kompensacyjna regulacja pochodzenia adrenergicznego.

Alkohol 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 stężenie glukozy u kobiet w ciąży jest związane z częstszym występowaniem wrodzonych wad płodu i większą umieralnością okołoporodową noworodków. Należy kontrolować stężenie glukozy u kobiet w ciąży, aby uniknąć ryzyka uszkodzenia płodu. W czasie ciąży należy stosować insulinę. Pacjentki, które planują ciążę powinny poinformować o tym lekarza.

Ryzyko związane ze stosowaniem glimepirydu

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania glimepirydu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały działanie toksyczne na płodność, które prawdopodobnie było związane z farmakologicznym działaniem (hipoglikemia) glimepirydu (patrz punkt 5.3).

Glimepirydu nie należy stosować u kobiet w ciąży.
Jeżeli pacjentka stosująca glimepiryd planuje ciążę lub jeżeli w trakcie leczenia zostanie stwierdzona ciąża należy tak szybko jak to możliwe zastąpić leczenie glimepirydem leczeniem insuliną.

Laktacja

Nie wiadomo czy glimepiryd przenika do mleka ludzkiego. Glimepiryd przenika do mleka samic szczurów. Ponieważ inne leki z grupy sulfonylomocznika przenikają do mleka ludzkiego i mogą powodować hipoglikemię u karmionych piersią niemowląt, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia glimepirydem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie zostały przeprowadzone badania dotyczące wpływu glimepirydu na zdolność do 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 urządzeń mechanicznych jest wskazane.

4.8 Działania niepożądane

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

Do sklasyfikowania działań niepożądanych użyto następującej konwencji:
Bardzo często: ≥1/10
Często: ≥1/100 do <1/10
Niezbyt często: ≥1/1 000 do <1/100
Rzadko: ≥1/10 000 do <1/1000
Bardzo rzadko: <1/10 000, w tym pojedyncze przypadki

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				zmiany w obrazie krwi[1)]	
Zaburzenia układu immunologicznego					łagodne reakcje nadwrażliwości[2)], alergiczne zapalenie naczyń, nadwrażliwość krzyżowa na pochodne sulfonylomocznika, sulfonamidów lub substancji pokrewnych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia)[3)]	
Zaburzenia oka			zaburzenia widzenia[4)]		
Zaburzenia żołądka i jelit					nudności, wymioty, biegunka, ucisk lub uczucie pełności żołądka, ból brzucha[5)]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	zaburzenia czynności wątroby (np. łącznie z cholestazą lub żółtaczką), zapalenie wątroby i niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					objawy alergii skórnej, takie jak świąd, wysypka oraz pokrzywka, nadwrażliwość na światło
Badania diagnostyczne					zmniejszenie stężenia sodu w surowicy

[1] Wystąpić mogą trombocytopenia, leukopenia, erytropenia, granulocytopenia, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, pancytopenia. Objawy te zwykle ustępują po odstawieniu leku.
[2] Łagodne reakcje nadwrażliwości mogą nasilać się do ciężkich reakcji przebiegających z dusznością, spadkiem ciśnienia tętniczego, niekiedy ze wstrząsem.
[3] Reakcje tego typu występują najczęściej nagle, mogą mieć ciężki przebieg i nie zawsze dają się łatwo wyrównać. Podobnie jak w przypadku innych leków hipoglikemizujących, wystąpienie takich reakcji zależy od indywidualnych czynników, takich jak nawyki żywieniowe i dawkowanie leku (więcej informacji w punkcie 4.4).
[4] Zaburzenia widzenia spowodowane zmianami stężenia cukru we krwi są przemijające i mogą wystąpić zwłaszcza na początku leczenia.
[5] Dolegliwości żołądkowo-jelitowe rzadko prowadzą do przerwania leczenia.

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu 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 w szpitalu. Mogą wystąpić nudności, wymioty oraz bóle nadbrzusza. Hipoglikemii zazwyczaj towarzyszą objawy neurologiczne, takie jak: niepokój ruchowy, drżenia mięśni, zaburzenia widzenia, zaburzenia koordynacji, 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 glimepirydu 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: doustne leki przeciwcukrzycowe: sulfonamidy, pochodne sulfonylomocznika.
Kod ATC: A10B B12

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

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 fosfolipidazy C specyficznej dla glikozylofosfatydyloino-zytolu, 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 wewnątrz-komórkowego 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. Reakcja fizjologiczna na ćwiczenia fizyczne polegająca na zmniejszeniu wydzielania insuliny, występuje również w trakcie przyjmowania glimepirydu.

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, jest w niewielkim stopniu odpowiedzialny za ogólne działanie leku.

Leczenie skojarzone z metforminą
W jednym badaniu wykazano poprawę kontroli metabolicznej w leczeniu skojarzonym z glimepirydem w porównaniu do leczenia 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 jedzenia 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% radio-aktywności 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 enzymem 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 leku 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 leku podanego pięciu pacjentom po zabiegach chirurgicznych na drogach żółciowych, nie chorującym 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, karcyno-genności, 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
Skrobia kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon
Polisorbat 80
Talk
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium: 2 lata
Butelka z HDPE: 2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium:
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30ºC.

Butelka z HDPE:
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30ºC.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku lub butelka z HDPE zamykana nakrętką z polipropylenu.

Blister:
10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 oraz 120 tabletek; 500 tabletek (opakowanie szpitalne)
10x1, 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1, 100x1, 120x1 tabletek

Butelka z HDPE:
100 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa SA
58-500 Jelenia Góra, ul. Wincentego Pola 21, Polska

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

Pozwolenie nr: 12546

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

12.12.2006 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO