

CHARAKTERYSTKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Limeral 1 mg	1 mg tabletki
Limeral 2 mg	2 mg tabletki
Limeral 3 mg	3 mg tabletki
Limeral 4 mg	4 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 1 mg *Glimepiridum* (glimepirydu).

Każda tabletka zawiera 2 mg *Glimepiridum* (glimepirydu).

Każda tabletka zawiera 3 mg *Glimepiridum* (glimepirydu).

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Limeral 1 mg

Tabletki są różowe, płaskie i podłużne. Oznakowane "G" na jednej stronie, z nacięciem na drugiej stronie, o wymiarze 8,0 x 4,1 mm.

Limeral 2 mg

Tabletki są zielone, płaskie i podłużne. Oznakowane "G" na jednej stronie, z nacięciem na drugiej stronie, o wymiarze 10,1 x 5,1 mm.

Limeral 3 mg

Tabletki są żółte, płaskie i podłużne. Oznakowane "G" na jednej stronie, z nacięciem na drugiej stronie, o wymiarze 10,1 x 5,1 mm.

Limeral 4 mg

Tabletki są niebieskie, płaskie i podłużne. Oznakowane "G" na jednej stronie, z nacięciem na drugiej stronie, o wymiarze 10,1 x 5,1 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Limeral 1 mg, Limeral 2 mg, Limeral 3 mg, Limeral 4 mg jest wskazany 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 przestrzeganie prawidłowej diety, jak również regularne badania krwi i moczu. Doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulina nie są skuteczne, jeśli pacjent nie przestrzega zalecanej diety.

Dawkowanie zależy od wyników badań 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.

Dla różnych schematów dawkowania dostępne są odpowiednie moce leku.

W przypadku braku zadowalającej kontroli, dawkę należy stopniowo zwiększać, na podstawie wyników kontroli glikemii, w odstępach 1-2 tygodniowych do osiągnięcia dawki 2, 3 lub 4 mg glimepirydu na dobę.

Tylko w wyjątkowych przypadkach dawka glimepirydu większa niż 4 mg na dobę daje lepsze wyniki terapeutyczne.

Maksymalna zalecana dawka dobową 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 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 skuteczności kontroli stężenia glukozy. Leczenie skojarzone należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza.

Zazwyczaj pojedyncza dawka dobową 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 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 preparatem Limeral 1mg, Limeral 2 mg, Limeral 3 mg, Limeral 4 mg

Możliwe jest dokonanie zmiany sposobu leczenia zastępując inne doustne leki przeciwcukrzycowe preparatem Limeral. Podczas zmiany dotąd stosowanego leku przeciwcukrzycowego na preparat Limeral należy uwzględnić dawkę i okres półtrwania uprzednio stosowanych leków. W niektórych przypadkach, zwłaszcza w odniesieniu do leków przeciwcukrzycowych o długim okresie półtrwania (np. chlorpropamid), zaleca się rozpoczęcie przyjmowania Limeral po kilkudniowej przerwie w przyjmowaniu leków, w celu uniknięcia interakcji zwiększających ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

Zalecana dawka początkowa glimepirydu wynosi 1 mg na dobę. W zależności od wyników badania poziomu glikemii, dawka glimepirydu może być stopniowo zwiększana zgodnie z powyższymi zaleceniami.

- **Zastąpienie insuliny preparatem Limeral 1mg, Limeral 2 mg, Limeral 3 mg, Limeral 4 mg**

W wyjątkowych przypadkach, u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną, wskazana może być zmiana leczenia na preparat Limeral 1 mg, Limeral 2 mg, Limeral 3 mg, Limeral 4 mg. Zmiana sposobu leczenia powinna odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza.

- **Stosowanie w przypadku zaburzeń czynności nerek lub wątroby**

Patrz punkt 4.3.

4.3 Przeciwwskazania

Glimepirydu nie należy stosować w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na glimepiryd, inne pochodne sulfonilomocznika lub sulfonamidu albo jakiegokolwiek inny składnik preparatu,
- cukrzyca insulinozależna,
- śpiączka cukrzycowa,
- kwasica ketonowa,
- ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby.

W przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek lub wątroby konieczna jest zmiana leku na insulinę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Preparat Limeral 1 mg, Limeral 2 mg, Limeral 3 mg, Limeral 4 mg powinien być przyjmowany bezpośrednio 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, zmęczenie, 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, palpacje, 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 sulfonilomocznika 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 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,
- zmiana diety,
- brak równowagi pomiędzy wysiłkiem fizycznym a ilością spożywanych węglowodanów,
- spożywanie alkoholu, szczególnie z jednoczesnym pomijaniem posiłków,

- zaburzenia czynności nerek,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby,
- przedawkowanie glimepirydu,
- niektóre niewyrównane zaburzenia (lub: nieleczone choroby) endokrynologiczne prowadzące do zaburzenia przemiany węglowodanów lub rozregulowania cukru (np. niektóre zaburzenia czynności tarczycy oraz przedniego płata przysadki lub niewydolność kory nadnerczy),
- jednoczesne przyjmowanie niektórych leków (patrz punkt 4.5.).

Leczenie preparatem Limal 1 mg, Limal 2 mg, Limal 3 mg, Limal 4 mg wymaga regularnego kontrolowania stężenia cukru we krwi i w moczu. Ponadto zaleca się oznaczanie stężenia hemoglobiny glikozylowanej.

W czasie leczenia preparatem Limal 1 mg, Limal 2 mg, Limal 3 mg, Limal 4 mg 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 leku na insulinę.

Brak danych dotyczących stosowania preparatu Limal 1 mg, Limal 2 mg, Limal 3 mg, Limal 4 mg u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz u pacjentów dializowanych. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby wskazana jest zmiana leku na insulinę.

Leczenie pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD) pochodnymi sulfonilomocznika może prowadzić do niedokrwistości hemolitycznej. Ponieważ glimepiryd należy do grupy pochodnych sulfonilomocznika, należy stosować go ze szczególną ostrożnością u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej i należy rozważyć stosowanie leków nie będących pochodnymi sulfonilomocznika.

Preparat Limal 1 mg, Limal 2 mg, Limal 3 mg, Limal 4 mg zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lappa lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego preparatu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

Glimepiryd jest metabolizowany przez enzym cytochromu P450 2C9 (CYP2C9). Wiadomo, że na metabolizm glimepirydu ma wpływ jednoczesne stosowanie leków indukujących enzym 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 sulfonilomocznika.

Nasilenie działania zmniejszającego stężenie cukru we krwi, prowadzące w niektórych przypadkach do hipoglikemii może wystąpić na skutek jednoczesnego przyjmowania glimepirydu oraz jednego z następujących leków:

- fenylbutazon, azapropazon oraz oksyfenbutazon, sulfinpirazon
- 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
- flukonazol
- fluoksetyna
- allopurynol
- sympatykolytyki
- cyklofosfamid, trofosfamid i ifosfamid.

Oslabienie działania obniżającego stężenie cukru we krwi, prowadzące w niektórych przypadkach do zwiększenia stężenia cukru we krwi może wystąpić na skutek jednoczesnego przyjmowania glimepirydu oraz jednego z następujących leków:

- 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 sympatykolytycznych, 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 Ciąża i laktacja

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 samiec szczurów. Ponieważ inne leki z grupy sulfonilomocznika 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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie zostały przeprowadzone badania dotyczące wpływu na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie 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 sulfonilomocznika.

Częstotliwość występowania:

Niezbyt często: (>1/1000, <1/100)

Rzadko: (>1/10 000, <1/1000)

Bardzo rzadko: (<1/10 000, w tym pojedyncze przypadki)

Układ, narząd	Nieczęsto (>1/1.000 and <1/100)	Rzadko (>1/10.000 i <1/1.000)	Bardzo rzadko (<1/10.000, w tym pojedyncze przypadki)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego		zmiany w obrazie krwi ¹⁾	
Zaburzenia układu immunologicznego			łagodne reakcje nadwrażliwości ²⁾ leukoklastyczne zapalenie naczyń, nadwrażliwość krzyżowa na pochodne sylfonylomocznika, sulfonamidy lub substancje pokrewne.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hipoglikemia ³⁾	
Zaburzenia oka	zaburzenia widzenia ⁴⁾		
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe			nudności, wymioty, biegunka, wrażenie pełnego żołądka, ból brzucha ⁵⁾
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	zaburzenie czynności wątroby (np. zastój żółci i żółtaczka), zapalenie wątroby i niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			objawy alergii skórnej, takie jak świąd, wysypka, pokrzywka oraz nadwrażliwość na światło
Badania			zmniejszenie stężenia sodu w surowicy.

¹⁾ Wystąpić mogą trombocytopenia, leukopenia, erytopenia, 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: A10BB12

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 glikozylofosfatydiloinozytolu, 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-bisfosforanu, 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% 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 enzymem jest CYP2C9):

po 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 klirensiem 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, 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
Celuloza mikrokrystaliczna (typ 101)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon (K29-K32)
Magnezu stearynian

tabletki 1 mg: żelaza tlenek czerwony (E172).
tabletki 2 mg: żelaza tlenek żółty (E172), tartrazyna (E102), lak, błękit brylantowy FCF (E133), lak, żółcień pomarańczowa (E110), lak
tabletki 3 mg: żelaza tlenek żółty (E172)
tabletki 4 mg: indygotyna (E132), lak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PCV/aluminium w tekturowym pudełku.

10, 15, 20, 30, 50, 60, 90 i 120 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group hf.

Reykjavíkurvegur 76-78

220 Hafnarfjörður

Islandia

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

1 mg: 12515

2 mg: 12516

3 mg: 12517

4 mg: 12518

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

28.11.2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO