

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symglic
3 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 3 mg glimepirydu.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki 3 mg zawiera 136,95 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Tabletki są białe, podługie, z rowkiem ułatwiającym dzielenie po obu stronach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Symglic 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 podawania doustnego.

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 zalecanej diety.

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

Dawka początkowa wynosi 1 mg glimepirydu na dobę. Jeśli taka dawka zapewnia dobrą kontrolę glikemii, należy ją przyjąć jako dawkę podtrzymującą.

Produkt leczniczy dostępny jest w dawkach dostosowanych do różnych schematów leczenia.

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 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 małej dawki, którą w zależności od pożądanego poziomu 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 produktu leczniczego Symglic nie uzyskano zadowalającej skuteczności, można w razie konieczności rozpocząć jednoczesne leczenie insuliną. Utrzymując dawkę glimepirydu, należy rozpocząć podawanie insuliny od małej dawki, którą zwiększa się, w zależności od pożądanego poziomu stężenia glukozy. Leczenie skojarzone należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza.

Zwykle pojedyncza dawka dobową glimepirydu jest wystarczająca. Zaleca się przyjmowanie leku na krótko przed lub w trakcie obfitego śniadania, lub – gdy pominięto śniadanie – na krótko przed lub w trakcie 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 trakcie leczenia, gdy na skutek poprawy kontroli cukrzycy wzrasta wrażliwość na insulinę, zapotrzebowanie na glimepiryd może się zmniejszyć. W celu uniknięcia hipoglikemii, we właściwym momencie należy rozważyć zmniejszenie dawki lub całkowite odstawienie leku. Zmiana dawkowania może być również konieczna jeśli wystąpią zmiany masy ciała lub trybu życia pacjenta oraz inne czynniki zwiększające ryzyko hipo- lub hiperglikemii.

Zastąpienie innych doustnych leków przeciwcukrzycowych produktem leczniczym Symglic

Na ogół możliwe jest dokonanie zmiany sposobu leczenia, zastępując inne doustne leki przeciwcukrzycowe produktem leczniczym Symglic. Przy zmianie leczenia na Symglic należy wziąć pod uwagę dawkę oraz okres półtrwania poprzednio stosowanego leku. W przypadku niektórych leków, szczególnie dla leków przeciwcukrzycowych o długim okresie półtrwania (np. chlorpropamid), zalecany jest kilkudniowy okres przerwy w leczeniu na usunięcie leku z organizmu, w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii, spowodowanej 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 Symglic

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

Specjalne grupy pacjentów

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby:

Patrz punkt 4.3.

Dzieci i młodzież:

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania glimepiridu u pacjentów w wieku poniżej 8 lat. Istnieje niewiele danych dotyczących stosowania glimepirydu u pacjentów w wieku od 8 do 17 lat w monoterapii (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Ponieważ dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci są niewystarczające, nie zaleca się stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Symglic jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na glimepiryd, inne pochodne sulfonilomocznika lub sulfonamidu lub na jakikolwiek inny składnik preparatu
- cukrzyca typu 1 (insulinozależna)
- śpiączka cukrzycowa
- kwasica ketonowa
- ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby. W przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek lub wątroby konieczna jest zmiana leku na insulinę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Symglic należy przyjmować krótko przed posiłkiem lub podczas posiłku.

Gdy posiłki są przyjmowane o nieregularnych porach lub w ogóle pomijane, leczenie produktem leczniczym Symglic 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, płytki oddech oraz bradykardia.

Ponadto, mogą wystąpić objawy zaburzenia regulacji układu adrenergicznego, takie jak pocenie się, wilgotna skóra, niepokój, tachykardia, nadciśnienie tętnicze, palpacje, dławica piersiowa oraz zaburzenia rytmu serca.

Obraz kliniczny w ciężkiej hipoglikemii może przypominać udar.

Powyższe objawy można zazwyczaj szybko zmniejszyć poprzez natychmiastowe podanie węglowodanów (cukru). Sztuczne środki słodzące są nieskuteczne.

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

Ciężka lub długotrwała hipoglikemia, wyrównywana jedynie doraźnie przez przyjęcie zwykle stosowanych ilości cukru, wymaga natychmiastowego leczenia farmakologicznego, a czasami hospitalizacji.

Do czynników mogących wpłynąć na rozwój hipoglikemii należą:

- niechęć lub (częściej u pacjentów w podeszłym wieku) niezdolność pacjenta do współpracy z lekarzem
- niedożywienie, nieregularne przyjmowanie posiłków lub pomijanie posiłków, poszczenie
- brak równowagi pomiędzy wysiłkiem fizycznym a ilością spożywanych węglowodanów
- zmiany diety
- spożywanie alkoholu, szczególnie z jednoczesnym pomijaniem posiłków
- zaburzenia czynności nerek
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- przedawkowanie glimepirydu
- niektóre niewyrównane zaburzenia endokrynologiczne, prowadzące do zaburzeń przemiany węglowodanów lub rozregulowania cukrzycy (jak np. niektóre zaburzenia czynności tarczycy oraz przedniego płata przysadki lub niewydolność kory nadnerczy)
- jednoczesne przyjmowanie niektórych leków (patrz punkt 4.5).

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

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

W sytuacjach stresowych (np. wypadki, operacje z nagłych wskazań, zakażenia ze stanem gorączkowym itp.) może być wskazana czasowa zmiana leku na insulinę.

Nie przeprowadzono doświadczeń 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 leku na insulinę.

Leczenie pacjentów z niedoborem G6PD pochodnymi sulfonilomocznika może prowadzić do anemii hemolitycznej. Ponieważ glimepiryd należy do grupy pochodnych sulfonilomocznika należy go stosować z ostrożnością u pacjentów z niedoborem G6PD i rozważyć leczenie alternatywne preparatami nie zawierającymi sulfonilomocznika.

Produkt leczniczy Symglic zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jeśli glimepiryd jest przyjmowany jednocześnie z niektórymi lekami, może wystąpić 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 (np. ryfampicyna) lub hamujących (np. flukonazol) enzym CYP2C9.

Wyniki z interakcji badanej in vivo opisywane w literaturze 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.

Wskutek stosowania jednego z następujących produktów leczniczych może wystąpić nasilenie działania zmniejszającego stężenie cukru we krwi, prowadzące w niektórych przypadkach do hipoglikemii, na przykład:

- fenylobutazon, azapropazon i oksyfenbutazon,
- insulina oraz doustne leki przeciwcukrzycowe, np. metformina,
- salicylany oraz kwas p-aminosalicylowy,
- steroidy anaboliczne i męskie hormony płciowe,
- chloramfenikol, niektóre sulfonamidy o długotrwałym działaniu, tetracykliny, antybiotyki chinolonowe i klarytromycyna,
- leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny,
- fenfluramina,
- dizopirydam,
- fibraty,
- inhibitory konwertazy angiotensyny,
- fluoksetyna, inhibitory monoaminooksydazy,
- allopuryinol, probenecyd, sulfinpyrazon,
- sympatykolityki,
- cyklofosfamid, trofosfamid i ifosfamid,
- mikonazol, flukonazol,
- pentoksyfilina (przy dużych dawkach podawanych pozajelitowo),
- trytokwalina.

Oslabienie działania obniżającego stężenie cukru we krwi, a tym samym zwiększenie stężenia cukru we krwi, może wystąpić, gdy jednocześnie z produktem leczniczym Symglic przyjmowania jest jedna z następujących substancji czynnych, np.:

- 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 H₂, leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, klonidyna oraz rezerpina mogą prowadzić zarówno do nasilenia, jak i osłabienia działania hipoglikemizującego.

Pod wpływem działania leków sympatykolytycznych, takich jak leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, klonidyna, guanetydyna oraz rezerpina, objawy kompensacyjnej regulacji pochodzenia adrenergicznego mogą być osłabione lub zniesione.

Zarówno jednorazowe, jak i przewlekłe picie alkoholu może w nieprzewidywalny sposób nasilać lub osłabiać hipoglikemizujące działanie glimepirydu.

Glimepiryd może zarówno nasilać, jak i osłabiać działanie pochodnych kumaryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę lub laktację

Ciąża

Ryzyko związane z cukrzycą

Nieprawidłowe stężenia glukozy we krwi w czasie ciąży związane są z większą częstością występowania wad wrodzonych i podwyższoną umieralnością okołoporodową. Tak więc stężenie glukozy we krwi musi być ściśle kontrolowane w czasie ciąży, w celu uniknięcia ryzyka teratogennego. W tych okolicznościach należy stosować insulinę. Pacjentki rozważające zajście w ciążę powinny poinformować o tym lekarza.

Ryzyko związane ze stosowaniem glimepirydu

Brak jest wystarczających danych ze stosowaniem glimepirydu u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na zdolność do rozrodu, który prawdopodobnie był związany z działaniem farmakologicznym (hipoglikemia) glimepirydu (patrz punkt 5.3).

Wskutek tego, glimepiryd nie powinien być stosowany podczas całej ciąży.

W przypadku leczenia glimepirydem, gdy pacjentka planuje ciążę lub jeśli ciąża zostanie stwierdzona jak najszybciej należy zastosować leczenie insuliną.

Laktacja

Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka kobiecego. Glimepiryd jest wydzielany do mleka u szczurów. Ponieważ inne pochodne sulfonilomocznika przenikają do mleka kobiecego i ponieważ istnieje ryzyko wystąpienia hipoglikemii u dzieci karmionych piersią, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia glimepirydem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Zdolność pacjenta do koncentracji oraz szybkość reakcji może ulec osłabieniu na skutek hipoglikemii lub hiperglikemii lub np. z powodu zaburzeń widzenia. Może to stwarzać zagrożenie w sytuacjach, gdy zdolności te mają szczególne znaczenie (np. podczas prowadzenia samochodu lub obsługiwanie maszyn).

Pacjentom należy zalecić podjęcie środków ostrożności, aby uniknąć hipoglikemii w trakcie prowadzenia samochodu. Wskazanie to jest szczególnie ważne u pacjentów z niską świadomością lub brakiem świadomości objawów ostrzegawczych hipoglikemii lub u których hipoglikemia występuje często. Należy rozważyć, czy w tych okolicznościach prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych jest wskazane.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane obserwowano w związku ze stosowaniem glimepirydu i innych pochodnych sulfonilomocznika; podzielono je według klasyfikacji układów narządowych i częstości występowania, w kolejności od najczęściej do najrzadziej występujących (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$, $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1000$, $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$; bardzo rzadko $< 1/10\ 000$; częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)).

Zaburzenia krwi i układu limfatycznego

Rzadko: trombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia, agranulocytoza, erytropenia, niedokrwistość hemolityczna, pancytopenia, zazwyczaj ustępujące po odstawieniu leku.

Zaburzenia układu odpornościowego

Bardzo rzadko: alergiczne zapalenie naczyń, łagodne reakcje nadwrażliwości, które mogą przybrać ciężką postać, z dusznością, obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi i czasem wstrząsem.

Częstość nieznana: nadwrażliwość krzyżowa na pochodne sulfonilomocznika, sulfonamidów lub substancji pokrewnych.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: hipoglikemia.

Reakcje te przeważnie występują nagle, mogą mieć ciężką postać i nie zawsze dają się łatwo wyrównać. Wystąpienie takich reakcji, tak jak w przypadku innych terapii przeciwcukrzycowych, zależy od indywidualnych czynników, takich jak nawyki żywieniowe i dawkowanie (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia wzroku

Częstość nieznana: zaburzenia widzenia, przemijające, szczególnie w początkowym okresie leczenia, spowodowane są zmianami stężenia cukru we krwi.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Bardzo rzadko: nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból brzucha, które rzadko powodują przerwanie leczenia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Bardzo rzadko: zaburzenie czynności wątroby (np. cholestaza i żółtaczka), zapalenie wątroby i niewydolność wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości skórnej takie, jak świąd, wysypka oraz pokrzywka i nadwrażliwość na światło.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Bardzo rzadko: zmniejszenie stężenia sodu w surowicy.

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu może wystąpić hipoglikemia, trwająca od 12 do 72 godzin, która może nawrócić po początkowej poprawie. Objawy mogą nie pojawić się nawet przez 24 godziny od przedawkowania. Najczęściej zalecana jest obserwacja szpitalna. Mogą wystąpić nudności, wymioty oraz ból 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 zapobieganiu wchłanianiu leku przez podawanie aktywowanego węgla (adsorbent) oraz siarczanu sodu (środek przeczyszczający). W przypadku przyjęcia dużej ilości leku, wskazane jest płukanie żołądka, a następnie podanie aktywowanego węgla i siarczanu sodu. W przypadku przedawkowania (o szczególnie ciężkim przebiegu) wskazana jest hospitalizacja 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, uważnie monitorując stężenie glukozy we krwi. Dalsze leczenie powinno być objawowe.

W szczególnych przypadkach leczenia hipoglikemii spowodowanej przypadkowym przyjęciem produktu leczniczego Symglic przez niemowlęta i małe dzieci, dawka podawanej glukozy musi być starannie kontrolowana, aby uniknąć wystąpienia 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 substancją hipoglikemizującą, aktywną po podaniu doustnym, należącą do grupy pochodnych sulfonilomocznika. Może być stosowany w leczeniu cukrzycy insulinoniezależnej.

Glimepiryd działa głównie przez stymulowanie wydzielania insuliny przez komórki beta trzustki. Podobnie jak w przypadku innych pochodnych sulfonilomocznika, działanie to polega na zwiększeniu wrażliwości komórek beta trzustki na fizjologiczny bodziec glukozowy. Ponadto glimepiryd ma wyraźne działanie pozatrzustkowe, postulowane również dla innych pochodnych sulfonilomocznika.

Wydzielanie insuliny

Pochodne sulfonilomocznika regulują wydzielanie insuliny poprzez zamykanie kanału potasowego zależnego od ATP w błonie komórek beta trzustki. Zamykanie kanału potasowego 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 komórek beta, związanym z kanałem potasowym zależnym od ATP, ale miejsce wiązania jest inne od tego, jakie zwykle zajmują inne pochodne sulfonilomocznika.

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 mięśniowych i tłuszczowych następuje za pośrednictwem specjalnych białek transportujących znajdujących się w błonie komórkowej. Transport glukozy w tych tkankach jest etapem ograniczającym zużytkowanie glukozy. Glimepiryd bardzo szybko zwiększa liczbę aktywnych cząsteczek transportujących glukozę w błonach komórkowych mięśni i tkanki tłuszczowej, co powoduje zwiększony wychwyt glukozy.

Glimepiryd zwiększa aktywność fosfolipazy C swoistej dla glikozylofosfatydyloinozytolu, która może wiązać się z lipogenezą i glikogenezą wywoływaną przez lek w izolowanych komórkach tłuszczowych i mięśniowych.

Glimepiryd hamuje wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez zwiększanie wewnątrzkomórkowego stężenia fruktozo-2,6-bisfosforanu, który z kolei hamuje glukoneogenezę.

Działanie ogólne

U zdrowych osób minimalna skuteczna doustna dawka wynosi około 0,6 mg. Działanie glimepirydu zależy od dawki i jest powtarzalne. Reakcja fizjologiczna na intensywne ćwiczenia fizyczne, w postaci zmniejszenia 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 u zdrowych osób, jest on 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 samą metforminą u pacjentów, u których nie osiągnęto zadowalającej kontroli maksymalną dawką dobową metforminy.

Leczenie skojarzone z insuliną

Dane dotyczące leczenia skojarzonego z insuliną są ograniczone. U pacjentów, u których nie uzyskano 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; jednak w przypadku leczenia skojarzonego potrzebna była mniejsza średnia dawka insuliny.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

U 285 dzieci (w wieku 8-17 lat) z cukrzycą typu 2 przeprowadzono trwające 24 tygodnie badanie kliniczne z aktywną kontrolą (glimepiryd w dawce 8 mg na dobę lub metformina w dawce do 2000 mg na dobę).

Zarówno w grupie glimepirydu jak i metforminy obserwowano znaczne obniżenie HbA_{1c} w porównaniu z wartościami wyjściowymi (glimepiryd – 0,95 (se 0,41); metformina – 1,39 (se 0,40)). Działanie glimepirydu, w porównaniu z metforminą, nie osiągnęło kryterium *non-inferiority* w parametrze HbA_{1c} w stosunku do wartości wyjściowych. Różnica pomiędzy tymi lekami wynosiła 0,44% na korzyść metforminy. Górny limit (1,05) 95% przedziału ufności dla różnicy nie leżał poniżej marginesu *non-inferiority* wynoszącego 0,3%.

Nie uzyskano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa u dzieci leczonych glimepirydem, w porównaniu z dorosłymi pacjentami z cukrzycą typu 2. Brak danych z długoterminowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania glimepirydu dla dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Biodostępność podanego doustnie glimepirydu jest całkowita. Przyjmowanie jedzenia nie ma istotnego wpływu na wchłanianie, a jedynie nieznacznie zmniejsza szybkość wchłaniania leku. Maksymalne stężenie leku w surowicy krwi (C_{max}) występuje w ciągu ok. 2,5 godziny po podaniu doustnym (średnie stężenie 0,3 µg/ml podczas wielokrotnego podawania 4 mg na dobę), przy czym istnieje liniowa zależność pomiędzy dawką a zarówno C_{max} , jak i AUC (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu).

Dystrybucja: Glimepiryd ma bardzo małą objętość dystrybucji (ok. 8,8 litra), w przybliżeniu równą objętości dystrybucji albuminy, wysoki stopień wiązania z białkami (>99%) oraz niski klirens (ok. 48 ml/min).

U zwierząt glimepiryd jest wydzielany z mlekiem. Glimepiryd przenika przez łożysko. Przenikanie przez barierę krew-mózg jest niewielkie.

Biotransformacja i wydalanie: Średni okres półtrwania w surowicy, który ma wpływ na stężenia leku w surowicy w warunkach podawania wielokrotnego, wynosi około 5 do 8 godzin. Po podaniu dużych dawek obserwowano nieznacznie dłuższe okresy półtrwania.

Po podaniu pojedynczej dawki radioaktywnie znakowanego glimepirydu, 58% radioaktywności oznaczono w moczu, a 35 % w kale. Niezmienionej substancji nie wykryto w moczu. Zarówno w moczu, jak i w kale stwierdzono dwa metabolity – najprawdopodobniej pochodzące z przemian w wątrobie (głównie przez CYP2C9) – pochodną hydroksylową i pochodną karboksylową. Po doustnym podaniu glimepirydu, końcowe okresy półtrwania tych metabolitów wynosiły odpowiednio od 3 do 6 i od 5 do 6 godzin.

Porównanie podania jednorazowego i wielokrotnego raz na dobę nie ujawniło żadnych istotnych różnic w zakresie farmakokinetyki, a zmienność osobnicza była bardzo niska. Nie stwierdzono istotnej kumulacji leku.

Szczególne grupy pacjentów

Farmakokinetyka leku była podobna u kobiet i mężczyzn, oraz u pacjentów młodych i w podeszłym wieku (powyżej 65 lat). U pacjentów z niskim klirensiem kreatyniny występowała tendencja do zwiększania się klirensu glimepirydu oraz obniżania średnich stężeń leku w surowicy krwi, najprawdopodobniej na skutek szybszej eliminacji ze względu na mniejsze wiązanie z białkami. Stwierdzono zmniejszenie wydalania obu metabolitów przez nerki. Ogólnie u tych pacjentów nie należy przewidywać zwiększonego ryzyka kumulacji leku.

Farmakokinetyka leku podanego pięciu pacjentom po zabiegach chirurgicznych na drogach żółciowych, nie chorującym na cukrzycę, była zbliżona do stwierdzonej u osób zdrowych.

Dzieci i młodzież

Badanie po podaniu na czczo, które miało na celu określenie farmakokinetyki, bezpieczeństwa i tolerancji dawki 1 mg glimepirydu u 30 pacjentów pediatrycznych (4 dzieci w wieku od 10 do 12 lat i 26 dzieci w wieku od 12 do 17 lat) z cukrzycą typu 2 wykazało, że średnie $AUC_{(0-last)}$, C_{max} i $t_{1/2}$ były podobne do wartości opisywanych u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki badań przedklinicznych zaobserwowane podczas stosowania dawek znacznie przewyższających maksymalne dawki stosowane u ludzi, mają niewielkie zastosowanie w praktyce klinicznej lub wynikały z działania farmakodynamicznego (hipoglikemia) substancji czynnej. Wyniki te oparte są na typowych badaniach farmakologicznych bezpieczeństwa stosowania leku, badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnej dawki, genotoksyczności, karcynogenności i toksycznego wpływu na zdolność do rozrodu. W tych ostatnich (obejmujących embriotoksyczność, teratogenność i toksyczność rozwojową) obserwowane

działania niepożądane uważane były za wtórne wobec działania hipoglikemizującego wywołanego przez substancję czynną u samic i ich potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K30
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek żółty (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste blistry z folii PVC/Aluminium.

10, 20, 30, 50, 60, 90 lub 120 tabletek (w blisterach po 10 tabletek)

Nie wszystkie rodzaje i wielkości opakowań muszą znajdować się na rynku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

SymPhar Sp. z o.o.
ul. Włoska 1
00-777 Warszawa
Polska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

12070

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

13.02.2006/

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2011 -07- 1 2