

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Glidiamid, 1 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki zawiera 1 mg *Glimepiridum* (glimepirydu).

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna 138,95 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Barwy różowej, podłużna, z rowkami po obu stronach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Glimepiryd stosuje się w leczeniu cukrzycy typu 2, gdy dieta, ćwiczenia fizyczne i 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. Doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulina nie są skuteczne, jeśli pacjent nie przestrzega zalecanej 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.

Dla różnych schematów dawkowania dostępne są tabletki o różnej mocy.

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 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 płynem.

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, by w porę uniknąć 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 glimepirydem

Możliwe jest dokonanie zmiany sposobu leczenia poprzez zastąpienie innych doustnych leków przeciwcukrzycowych glimepirydem. Przy zmianie leczenia na glimepiryd 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/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. Przeciwwskazania.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących stosowania glicemipirydu u pacjentów w wieku poniżej 8 lat. W przypadku dzieci w wieku od 8 do 17 lat dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania glicemipirydu w monoterapii (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Ponieważ dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci są niewystarczające, nie zaleca się stosowania glicemipirydu w tej grupie pacjentów.

4.3 Przeciwwskazania

Glicemipiryd jest przeciwwskazany w następujących stanach chorobowych:

- cukrzyca typu 1 (insulinozależna)
- śpiączka cukrzycowa
- kwasica ketonowa
- ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby
- nadwrażliwość na glicemipiryd, inne pochodne sulfonilomocznika lub sulfonamidy albo jakiegokolwiek inny składnik preparatu.

W przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek lub wątroby konieczna jest zmiana leku na insulinę.

Stosowanie glicemipirydu u kobiet w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tabletki zawierające glicemipiryd należy przyjmować na krótko przed lub w trakcie posiłku.

W przypadku nieregularnego spożywania posiłków lub pomijania posiłków, leczenie glicemipirydem 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, 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,
- 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 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 leków (patrz punkt 4.5).

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

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 leku na insulinę.

Brak 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 leku na insulinę.

Leczenie pacjentów z niedoborem G6PD lekami z grupy pochodnych sulfonilomocznika może spowodować niedokrwistość hemolityczną. Jako że glimepiryd należy do grupy pochodnych sulfonilomocznika, u pacjentów z niedoborem G6PD należy zachować ostrożność i rozważyć zastosowanie innego leku, należącego do innej grupy terapeutycznej.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować preparatu Glidamid.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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 przepisu) 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:

- fenylobutazon, azapropazon i oksyfenbutazon
- insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe, takie jak metformina,
- salicylany oraz kwas p-aminosalicylowy,
- steroidy anaboliczne i męskie hormony płciowe,

- chloramfenikol, niektóre długodziałające sulfonamidy, tetracykliny, antybiotyki chinolonowe i klarytromycyna,
- leki przeciwkrzepliwe będące pochodnymi kumaryny,
- fenfluramina,
- dizopiramid,
- fibraty,
- inhibitory ACE,
- fluoksetyna, inhibitory MAO,
- allopurynol, probenecyd, sulfinpirazon,
- leki sympatykolityczne
- cyklofosfamid, trofosfamid i ifosfamid
- mikonazol, flukonazol
- pentoksyfilina (w wysokiej dawce podawana parenteralnie)
- trytokwalina.

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 czynność tarczycy, glikokortykosteroidy,
- pochodne fenotiazyny, chlorpromazyna,
- adrenalina i sympatykomimetyki,
- kwas nikotynowy (w dużych dawkach) i pochodne kwasu nikotynowego,
- leki przeczyszczające (długotrwałe stosowanie),
- fenytoina, diazoksyd,
- glukagon, barbiturany i ryfampicyna,
- acetazolamid.

Antagoniści receptorów H₂, leki blokujące receptory β-adrenergiczne, klonidyna i rezerpina mogą powodować zarówno nasilenie jak i osłabienie działania obniżającego stężenie glukozy we krwi.

Pod wpływem sympatykolitycznych substancji czynnych, takich jak leki blokujące receptory β-adrenergiczne, klonidyna, guanetydyna i rezerpina, kompensacyjna regulacja adrenergiczna w hipoglikemii może ulec osłabieniu lub zniesieniu.

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

Glimepiryd może nasilać lub 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 toksyczość reprodukcyjną prawdopodobnie związaną z działaniem farmakologicznym (hipoglikemia) glimepirydu (patrz punkt 5.3).

W związku z tym glimepirydu nie należy 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.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy glimepiryd jest wydzielany do mleka kobiecego. Glimepiryd jest wydzielany do mleka karmiących szczurzyce. Ponieważ inne pochodne sulfonilomocznika przenikają do mleka kobiecego i istnieje ryzyko wystąpienia hipoglikemii u karmionych niemowląt, glimepiryd jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych.

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. Zostały one wymienione według klasyfikacji układów i narządów, 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: ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Bardzo rzadko: ($< 1/10\ 000$)

Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadkie: małopłytkowość, leukopenia, granulocytopenia, agranulocytoza, erytopenia, niedokrwistość hemolityczna, pancytopenia), które są zwykle odwracalne po odstawieniu leku.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadkie: leukocytozyczne zapalenie naczyń, łagodne reakcje nadwrażliwości, które mogą nasilić się do reakcji nadwrażliwości o ciężkim przebiegu z dusznością, spadkiem ciśnienia krwi i czasem wstrząsem.

Częstość nieznana: krzyżowa zdolność wywoływania alergii na pochodne sulfonilomocznika, sulfonamidy lub pokrewne substancje chemiczne jest możliwa.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadkie: 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 punkt 4.4).

Zaburzenia oka

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

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Bardzo rzadkie: nudności, wymioty, biegunka, uczucie rozdęcia brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej i ból brzucha, które rzadko są przyczyną odstawienia leku.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: wzrost stężenia enzymów wątrobowych

Bardzo rzadkie: zaburzenia czynności wątroby (np. zastój żółci i żółtaczka), zapalenie wątroby, niewydolność wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: reakcje nadwrażliwości skóry mogą wystąpić w postaci świądu, wysypki, pokrzywki i nadwrażliwości na światło.

Badania laboratoryjne

Bardzo rzadkie: 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 sprowokowanie wymiotów oraz podanie do wypicia wody z aktywowanym węglem (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, ściśle 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 cukrzycy insulino niezależnej (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 wychwyty 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. 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 glicypirydu 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 glicypirydem 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 glicypirydu, 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.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież:

U 285 dzieci z cukrzycą typu 2, w wieku od 8 do 17 lat, przeprowadzono trwające 24 tygodnie badanie kliniczne z aktywną grupą kontrolną (glicypiryd do 8 mg na dobę lub metformina do 2000 mg na dobę).

Zarówno glicypiryd, jak i metformina powodowały znaczące zmniejszenie wartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowych (glicypiryd -0,95 (se 0,41); metformina -1,39 (se 0,40)). Nie osiągnięto jednak dla glicypirydu kryteriów równoważności (*non-inferiority*) w stosunku do metforminy w aspekcie średniej zmiany HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej. Różnica pomiędzy oboma sposobami leczenia wynosiła 0,44% na korzyść metforminy. Górna granica (1,05) 95% przedziału ufności dla tej różnicy nie leżała poniżej marginesu równoważności (*non-inferiority*) wynoszącego 0,3%.

Po leczeniu glicypirydem nie stwierdzono u dzieci żadnych nowych (w porównaniu do dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2) problemów związanych z bezpieczeństwem. Brak danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność podanego doustnie glicypirydu 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 $\mu\text{g/ml}$ 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

Glicypiryd 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 glicypiryd 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): 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.

Szczególne grupy pacjentów

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, najprawdopodobniej 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.

Dzieci i młodzież:

W badaniu, w którym u 30 dzieci (4 w wieku od 10 do 12 lat i 26 w wieku od 12 do 17 lat) z cukrzycą typu 2 oceniano właściwości farmakokinetyczne, bezpieczeństwo stosowania i tolerancję pojedynczej dawki glimepirydu wynoszącej 1 mg podanej po posiłku, średnie wartości $AUC_{(0-last)}$, C_{max} i $t_{1/2}$ były podobne do tych, które wcześniej obserwowano u dorosłych.

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 hipoglikemizującej substancji czynnej u samic i potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/Al., w tekturowym pudełku.
30 tabletek (każdy blister zawiera 10 tabletek).

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

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2
35-959 Rzeszów
Polska

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

Pozwolenie nr 11978

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

22.12.2005/ 07.07.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.11.2011