

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Glimepiride Accord, 1 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 1 mg glimepirydu.

Każda tabletki zawiera 78,37 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletki 1 mg: różowe, okrągłe, płaskie, niepowlekane tabletki ze skośnymi brzegami i linią dzielącą po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie.

Linia podziału na tabletki tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podzielenia na równe dawki.

4. DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Glimepiryd 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 podawania doustnego.

Podstawą powodzenia w leczeniu cukrzycy jest właściwa dieta, regularne wykonywanie ćwiczeń fizycznych, jak również rutynowe badania krwi i moczu. Tabletki lub insulina nie pomogą w kontroli choroby, jeśli pacjent nie przestrzega zalecanej diety.

Dawkowanie

Dawkowanie określa się na podstawie wyników badania stężenia glukozy we krwi i w moczu.

Dawka początkowa wynosi 1 mg glimepirydu na dobę. Jeśli taka dawka zapewnia dobrą kontrolę, należy zastosować ten sposób dawkowania w leczeniu podtrzymującym.

Dla innych schematów dawkowania dostępne są odpowiednie wielkości dawek.

W przypadku braku zadowalającej kontroli, dawkę należy stopniowo zwiększać, na podstawie wyników kontroli glikemii; dawki należy podawać w odstępach wynoszących od 1 do 2 tygodni między kolejno wprowadzаныmi dawkami, do uzyskania dawki 2, 3 lub 4 mg na dobę.

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

Zalecana dawka maksymalna to 6 mg glimepirydu na dobę.

U pacjentów, u których podczas stosowania maksymalnej dobowej dawki metforminy nie uzyskano odpowiedniej kontroli, można rozpocząć leczenie skojarzone z glimepirydem. Utrzymując dawkę metforminy, leczenie glimepirydem należy rozpocząć od małych dawek, które w zależności od pożądanego poziomu kontroli metabolicznej zwiększa się, aż do maksymalnej dawki dobowej. Leczenie skojarzone należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem medycznym.

U pacjentów, u których podczas stosowania maksymalnej dobowej dawki glimepirydu nie uzyskano odpowiedniej kontroli, można w razie konieczności rozpocząć leczenie skojarzone z insuliną. Utrzymując dawkę glimepirydu, leczenie insuliną należy rozpocząć od małych dawek, które zwiększa się w zależności od pożądanego poziomu kontroli metabolicznej. Leczenie skojarzone należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem medycznym.

Zazwyczaj przyjęcie pojedynczej dawki dobowej glimepirydu jest wystarczające. Zaleca się przyjmowanie dawki leku na krótko przed lub w trakcie obfitego śniadania, a w razie, gdy pominięto śniadanie na krótko przed lub w trakcie pierwszego głównego posiłku. W przypadku pominięcia dawki, nie należy jej uzupełniać zwiększając kolejną dawkę.

Jeśli po przyjęciu glimepirydu w dawce 1 mg na dobę u pacjenta wystąpi hipoglikemia, to znaczy, że można kontrolować glikemię za pomocą samej diety.

W związku z tym, że poprawa kontroli cukrzycy wiąże się ze zwiększeniem wrażliwości tkanek na insulinę, w trakcie leczenia zapotrzebowanie na glimepiryd może się zmniejszyć. Dlatego, aby uniknąć wystąpienia hipoglikemii, we właściwym momencie należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia. Zmiana dawkowania może być również konieczna w przypadku zmiany masy ciała, trybu życia pacjenta lub innych czynników, które zwiększają ryzyko hipo- lub hiperglikemii.

Zastąpienie innych doustnych leków hipoglikemizujących glimepirydem

Z reguły można dokonać zmiany innych doustnych leków hipoglikemizujących na glimepiryd. Podczas zmiany na glimepiryd należy wziąć pod uwagę wielkość dawki oraz okres półtrwania poprzednio stosowanego produktu leczniczego. W niektórych przypadkach, w szczególności leków przeciwcukrzycowych o długim okresie półtrwania (np. chlorpropamid), zaleca się zastosowanie kilkudniowego okresu wypłukania leku w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji hipoglikemicznych w wyniku działania addycyjnego.

Zalecana dawka początkowa wynosi 1 mg glimepirydu raz na dobę. W zależności od odpowiedzi na leczenie, dawka może być stopniowo zwiększana zgodnie z zaleceniami podanymi wyżej.

Zastąpienie insuliny glimepirydem

W wyjątkowych przypadkach, u pacjentów, u których nastąpiło wyrównanie cukrzycy typu 2 insuliną, może być wskazana zmiana leczenia na glimepiryd. Zmianę leczenia należy przeprowadzać pod ścisłym nadzorem medycznym.

Specjalne grupy pacjentów

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby

Patrz punkt 4.3.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących stosowania glimepirydu u pacjentów w wieku poniżej 8 lat. Dane dotyczące stosowania glimepirydu w monoterapii u dzieci w wieku 8 do 17 lat są ograniczone (patrz punkt 5.1 oraz 5.2).

Dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania glimepirydu u dzieci są niewystarczające, dlatego też jego stosowanie w tej grupie pacjentów nie jest zalecane.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości, popijając płynem.

4.3 Przeciwwskazania

Glimepiryd jest przeciwwskazany u pacjentów, u których występują poniższe objawy:

- nadwrażliwość na glimepiryd, inne pochodne sulfonilomocznika lub sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- cukrzyca 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

Glimepiryd należy przyjmować na krótko przed lub w trakcie posiłku.

W przypadku nieregularnego spożywania lub pomijania posiłków leczenie tabletkami Glimepiride Accord 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, niedowład, zaburzenia czucia, zawroty głowy, uczucie bezzadności, 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, tachykardia, nadciśnienie, palpacje, dławica piersiowa oraz zaburzenia rytmu serca.

Obraz kliniczny w ciężkiej hipoglikemii może przypominać udar.

Powyższe objawy można zazwyczaj szybko zmniejszyć przez natychmiastowe podanie węglowodanów (cukru). Sztuczne słodziki nie są skuteczne.

Z doświadczenia uzyskanego dla innych pochodnych sulfonylomocznika wiadomo, że pomimo początkowej skuteczności działania środków zaradczych, może dojść do nawrotu hipoglikemii.

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

Do czynników mogących wpłynąć na rozwój hipoglikemii należą:

- niechęć lub (częściej u pacjentów w podeszłym wieku) niezdolność pacjenta do współpracy
- niedożywienie, nieregularne przyjmowanie lub pomijanie posiłków oraz okresowe poszczenie
- zmiany w diecie
- brak równowagi między wysiłkiem fizycznym a ilością spożywanych węglowodanów
- spożywanie alkoholu, zwłaszcza z jednoczesnym pomijaniem posiłków
- zaburzenia czynności nerek
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- przedawkowanie tabletek Glimepiride Accord
- niektóre niewyrównane zaburzenia układu endokrynologicznego wpływające na metabolizm węglowodanów lub zaburzenia regulacji hipoglikemii (jak na przykład w niektórych zaburzeniach czynności tarczycy i w niewydolności przedniego płata przysadki lub niewydolności kory nadnerczy)
- jednoczesne przyjmowanie niektórych innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5)

Leczenie tabletkami Glimepiride Accord wymaga regularnej kontroli stężenia glukozy we krwi i moczu. Dodatkowo zaleca się oznaczanie stężenia hemoglobiny glikozylowanej.

Podczas leczenia tabletkami Glimepiride Accord wymagane jest regularne kontrolowanie czynności wątroby oraz obrazu krwi (w szczególności oznaczanie liczby leukocytów i płytek krwi).

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

Brak danych dotyczących stosowania tabletek Glimepiride Accord u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz u pacjentów dializowanych. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby wskazane jest zastąpienie leku insuliną.

Leczenie pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-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 leku, który nie jest pochodną sulfonylomocznika.

Tabletki Glimepiride Accord zawierają laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującą nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni stosować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

W przypadku jednoczesnego stosowania glimepirydu z niektórymi innymi produktami leczniczymi może wystąpić niepożądane zwiększenie lub zmniejszenie działania

hipoglikemizującego glimepirydu. Z tego względu, inne produkty lecznicze można stosować wyłącznie po konsultacji (lub z przepisu) lekarza.

Glimepiryd jest metabolizowany przez enzym cytochromu P450 2C9 (CYP2C9). Wiadomo, że na jego metabolizm wpływa równoczesne stosowanie induktorów (np. ryfampicyna) lub inhibitorów (np. flukonazol) CYP2C9.

Wyniki badania in vivo dotyczącego interakcji, opisanego w literaturze, wskazują, że wartość AUC glimepirydu zwiększała się około dwukrotnie, gdy stosowano go jednocześnie z flukonazolem, jednym z najsilniejszych inhibitorów CYP2C9.

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

Nasilenie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi, a w niektórych przypadkach hipoglikemia może na przykład wystąpić na skutek przyjmowania jednego z następujących leków:

- fenylbutazon, azapropazon i oksyfenbutazon,
- insulina i doustne produkty przeciwcukrzycowe, takie jak metformina,
- salicylany i kwas p-amino-salicylowy,
- steroidy anaboliczne i męskie hormony płciowe,
- chloramfenikol, niektóre sulfonamidy o długim działaniu, tetracykliny, antybiotyki chinolonowe i klarytromycyna,
- leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny,
- fenfluramina,
- dyzopiramid,
- fibraty,
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE),
- fluoksetyna, inhibitory monoaminooksydazy,
- allopurynol, probenecyd, sulfinpirazon,
- leki sympatykolityczne,
- cyklofosfamid, trofosfamid oraz ifosfamidy,
- mikonazol, flukonazol,
- pentoksyfyllina (duże dawki pozajelitowo),
- trytokwalina.

Oslabienie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi, a tym samym zwiększenie stężenia cukru we krwi, może wystąpić na skutek przyjmowania jednego z następujących produktów leczniczych, np.:

- estrogeny i progestageny
- saluretyki, tiazydowe leki moczopędne
- leki stymulujące czynność tarczycy, glikokortykosteroidy
- pochodne fenotiazyny, chlorpromazyna
- adrenalina i leki sympatykomimetyczne
- kwas nikotynowy (duże dawki) i pochodne kwasu nikotynowego
- leki przeczyszczające (stosowane długotrwale)
- fenytoina, diazoksyd
- glukagon, barbiturany, ryfampicyna
- acetozolamid

Antagoniści H_2 , leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, klonidyna oraz rezerpina mogą powodować zarówno nasilenie, jak i osłabienie działania obniżającego stężenie glukozy we krwi.

Pod wpływem sympatykolytycznych produktów leczniczych, takich jak leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, klonidyna, guanetydyna i rezerpina, objawy zaburzenia regulacji pochodzenia adrenergicznego wywołanej hipoglikemią mogą być osłabione lub nie występować.

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

Glimepiryd może nasilać lub osłabiać działanie pochodnych kumaryny.

Kolesewelam wiąże się z glimepirydem obniżając jego wchłanianie z przewodu pokarmowego. W przypadku przyjęcia glimepirydu co najmniej na 4 godziny przed przyjęciem kolesewelamu nie obserwowano żadnych interakcji. Dlatego też glimepiryd należy przyjmować co najmniej 4 godziny przed przyjęciem kolesewelamu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ryzyko związane z cukrzycą

Nieprawidłowe stężenia glukozy we krwi podczas ciąży związane są z większą częstością występowania wad wrodzonych i podwyższoną umieralnością okołoporodową noworodków. Należy kontrolować stężenie glukozy u kobiet w ciąży, aby uniknąć ryzyka uszkodzenia płodu. W takich okolicznościach należy zastosować insulinę. Pacjentki, które planują zająć w 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 toksyczny wpływ na reprodukcję, który najprawdopodobniej był związany z działaniem farmakologicznym (hipoglikemia) glimepirydu (patrz punkt 5.3).

Dlatego, nie zaleca się stosowania glimepirydu podczas całej ciąży. W przypadku stosowania leczenia glimepirydem, jeśli pacjentka planuje zająć w ciążę lub w razie stwierdzenia ciąży, należy jak najszybciej zmienić lek na insulinę.

Laktacja

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Zdolność koncentracji i szybkość reakcji pacjenta może zostać osłabiona w wyniku hipoglikemii lub hiperglikemii lub np. z powodu zaburzeń widzenia. Może to stwarzać zagrożenie w

sytuacjach, w których zdolności te mają szczególne znaczenie (np. prowadzenie samochodu lub obsługa maszyn).

Pacjentów należy poinformować, o konieczności podjęcia środków ostrożności w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdu. Ma to szczególnie znaczenie u pacjentów z niską świadomością lub brakiem świadomości objawów ostrzegawczych hipoglikemii lub, u których hipoglikemia występuje często. Należy rozważyć czy w takich sytuacjach wskazane jest prowadzenie pojazdów oraz obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane z badań klinicznych zostały oparte na doświadczeniach z zastosowaniem glimepirydu i innych pochodnych sulfonylomocznika, zostały one podane poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości występowania (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10,000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko $< 1/10,000$; częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: trombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia, agranulocytoza, erytropenia, niedokrwistość hemolityczna i pancytopenia, które zwykle ustępują po odstawieniu produktu leczniczego.

Częstość nieznana: ciężka małopłytkowość z liczbą płytek mniejszą niż 10 000/ μ l i plamica małopłytkowa.

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Częstość nieznana: Możliwe jest wystąpienie nadwrażliwości krzyżowej na pochodne sulfonylomocznika, sulfonamidy lub pokrewne substancje.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: hipoglikemia

W większości przypadków reakcje hipoglikemiczne występują nagle, mogą mieć ciężką postać i przebieg, nie zawsze dają się łatwo wyrównać. Wystąpienie hipoglikemii zależy, podobnie jak w przypadku innych schematów leczenia hipoglikemizującego, od czynników indywidualnych, takich jak przyzwyczajenia dietetyczne oraz dawka (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: Szczególnie w początkowym okresie leczenia mogą wystąpić przejściowe zaburzenia widzenia, wynikające ze zmiany stężenia glukozy we krwi.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo rzadko: nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej i ból brzucha, prowadzące w rzadkich przypadkach do odstawienia leku.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: upośledzenie czynności wątroby (np. z cholestazą i żółtaczką), zapalenie wątroby i niewydolność wątroby.

Częstość nieznana: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości ze strony skóry, których objawami są: świąd, wysypka, pokrzywka i nadwrażliwość na światło.

Badania diagnostyczne

Bardzo rzadko: zmniejszenie stężenia sodu w surowicy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W przypadku przedawkowania 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. Zazwyczaj zaleca się obserwację w szpitalu. Mogą wystąpić wymioty, nudności oraz bóle nadbrzusza. Hipoglikemii mogą towarzyszyć objawy neurologiczne takie jak niepokój ruchowy, drżenie, zaburzenia widzenia, zaburzenia koordynacji, senność, śpiączka oraz drgawki.

Leczenie

Leczenie polega przede wszystkim na ograniczeniu wchłaniania poprzez wywołanie wymiotów, a następnie podaniu wody lub lemoniady z węglem aktywowanym (adsorbent) i siarczanu sodu (środek przeczyszczający). W przypadku spożycia dużej ilości leku, wskazane jest płukanie żołądka, a następnie podanie aktywowanego węgla i siarczanu sodu. W przypadku przedawkowania (o ciężkim przebiegu) zaleca się hospitalizację w oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy jak najszybciej podać glukozę, w razie konieczności w dożylnym wstrzyknięciu (bolus) 50 ml 50% roztworu, a następnie 10% roztworu w postaci wlewu dożylnego, ściśle monitorując stężenie glukozy we krwi. Dalsze leczenie powinno być objawowe.

W szczególnych przypadkach leczenia hipoglikemii wywołanej przypadkowym przyjęciem glimepirydu przez niemowlęta i małe dzieci, dawkę podawanej glukozy należy starannie kontrolować, aby uniknąć niebezpieczeństwa hiperglikemii. Należy dokładnie monitorować stężenie glukozy we krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: doustne leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, z wyjątkiem insuliny: sulfonamidy, pochodne sulfonilomocznika,

Kod ATC: A10B B12

Glimepiryd jest substancją hipoglikemizującą, aktywną po podaniu doustnym, należąca do grupy pochodnych sulfonilomocznika. Może być stosowany w leczeniu cukrzycy.

Glimepiryd działa przede wszystkim 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, jakim jest glukoza. Ponadto glimepiryd działa pozatrzustkowo, co prawdopodobnie dotyczy również innych pochodnych sulfonilomocznika.

Uwalnianie insuliny:

Pochodne sulfonilomocznika regulują wydzielanie insuliny przez zamykanie kanałów potasowych zależnych od ATP w błonie komórek beta trzustki. Zamykanie kanałów potasowych wywołuje depolaryzację błony komórkowej komórek beta i przez otwarcie kanałów wapniowych prowadzi do zwiększonego napływu jonów wapnia do wnętrza komórki. Prowadzi to do uwalniania insuliny w wyniku egzocytozy.

Glimepiryd wiąże się w dużym stopniu z białkiem błonowym komórek beta, związanym z kanałem potasowym zależnym od ATP, ale w innym miejscu niż to, które zwykle zajmują 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 obwodową tkankę mięśniową i tłuszczową odbywa się przez specjalne białka transportujące, które znajdują się w błonie komórkowej. Transport glukozy w tych tkankach stanowi etap ograniczający zużycie glukozy. Glimepiryd bardzo szybko zwiększa liczbę aktywnych cząsteczek transportujących glukozę w błonie komórek mięśni i tkanki tłuszczowej, co pobudza wychwyt glukozy.

Glimepiryd zwiększa aktywność fosfolipazy C swoistej dla glikozylofosfatydyloinozytolu, co może być skorelowane z lipogenezą i glikogenezą wywoływaną przez leki w izolowanych komórkach mięśniowych i tłuszczowych.

Glimepiryd hamuje wytwarzanie glukozy w wątrobie przez zwiększanie wewnątrzkomórkowego stężenia fruktozo-2,6-dwufosforanu, 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 intensywne ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie 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, dobra kontrola metaboliczna utrzymuje się przez całą dobę po podaniu pojedynczej dawki dobowej.

Pomimo że hydroksymetabolity glimepirydu powodowały niewielkie, lecz znamienne obniżenie stężenia glukozy w surowicy zdrowych osób, to są one w niewielkim stopniu odpowiedzialne za całkowite działanie leku.

Leczenie skojarzone z metforminą

W jednym badaniu wykazano poprawę kontroli metabolicznej podczas jednoczesnego stosowania glimepirydu w porównaniu ze stosowaniem metforminy w monoterapii u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli cukrzycy podczas stosowania maksymalnej dawki metforminy.

Leczenie skojarzone z insuliną

Dane dotyczące leczenia skojarzonego z insuliną są ograniczone. U pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli cukrzycy podczas stosowania maksymalnej dawki glimepirydu, można rozpocząć leczenie insuliną. W dwóch badaniach leczenie skojarzone spowodowało taką samą poprawę kontroli metabolicznej, jak podczas stosowania wyłącznie insuliny; jednak w leczeniu skojarzonym wymagana była mniejsza średnia dawka insuliny.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież:

Badanie kliniczne kontrolowane trwające 24 tygodnie (z zastosowaniem glimepirydu w dawce do 8 mg na dobę lub metforminy w dawce do 2000 mg na dobę) zostało przeprowadzone w grupie 285 dzieci w wieku 8-17 lat z cukrzycą typu 2.

Obydwie substancje znacząco zmniejszyły wartość hemoglobiny glikowanej HbA_{1c} w porównaniu do wartości wyjściowej (glimepiryd – 0,95 (0,41); metformina – 1,39 (0,40)). Jednakże glimepiryd nie spełniał kryteriów równoważności w stosunku do metforminy pod względem uzyskanej średniej zmiany w odniesieniu do wartości wyjściowej HbA_{1c}. Różnica między schematami leczenia wynosiła 0,44% na korzyść metforminy. Górna granica (1,05) 95% przedziału ufności (non-inferiority) dla tej różnicy nie była niższa niż 0,3% marginesu nie mniejszej skuteczności. Podczas leczenia glimepirydem u dzieci nie zaobserwowano nowych działań mogących mieć wpływ na bezpieczeństwo stosowania leku w porównaniu do pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 2. Brak danych dotyczących długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dostępność biologiczna glimepirydu po podaniu doustnym jest całkowita. Przyjmowanie jedzenia nie ma istotnego wpływu na wchłanianie, jedynie szybkość wchłaniania jest nieco zmniejszona. Maksymalne stężenie leku w surowicy krwi (C_{max}) występuje około 2,5 godziny po podaniu doustnym (średnie stężenie po wielokrotnym podawaniu dawki 4 mg na dobę wynosi 0,3 µg/ml) i występuje zależność liniowa pomiędzy dawką oraz C_{max} i AUC (pole powierzchni pod krzywą stężenie/czas).

Dystrybucja

Glimepiryd ma bardzo niską 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 barierę łożyskową. Stopień przenikania przez barierę krew-mózg jest niewielki.

Biotransformacja i eliminacja

Średni okres półtrwania w surowicy mający znaczenie dla stężenia leku we krwi po zastosowaniu dawek wielokrotnych 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, a 35% w kale. W moczu nie wykryto niezmienionej substancji. Zarówno w moczu, jak i w kale wykryto dwa metabolity, będące wynikiem metabolizmu w wątrobie (głównym enzymem jest CYP2C9), mianowicie pochodną hydroksylową i pochodną karboksylową. Po doustnym podaniu glimepirydu, końcowy okres półtrwania tych metabolitów wynosił odpowiednio 3 do 6 oraz 5 do 6 godzin.

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

Specjalne grupy pacjentów

Farmakokinetyka leku u kobiet i mężczyzn oraz u pacjentów młodych i w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) była zbliżona.

U pacjentów z niskim klirensiem kreatyniny występowała skłonność do zwiększania się klirensu glimepirydu oraz obniżania średnich stężeń leku w surowicy krwi, najprawdopodobniej w wyniku szybszej eliminacji ze względu na mniejsze wiązanie z białkami.

Wydalenie dwóch metabolitów przez nerki było zaburzone. Ogólnie, w tej grupie pacjentów nie należy spodziewać się zwiększonego ryzyka kumulacji leku.

Farmakokinetyka u pięciu pacjentów bez cukrzycy po operacji dróg żółciowych była podobna do stwierdzonej u zdrowych osób.

Dzieci i młodzież

W badaniu dotyczącym farmakokinetyki, bezpieczeństwa stosowania oraz tolerancji po podaniu pojedynczej dawki 1 mg glimepirydu u 30 dzieci z cukrzycą typu 2 (4 dzieci w wieku 10-12 lat i 26 dzieci w wieku 12-17 lat) średnie wartości pola powierzchni pod krzywą (AUC), maksymalnego stężenia leku w surowicy krwi (C_{max}) i okresu półtrwania ($T_{1/2}$) osiągały wartości podobne do obserwowanych u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki badań przedklinicznych obserwowane podczas stosowania dawek przewyższających maksymalne dawki stosowane u ludzi miały dotychczas niewielkie zastosowanie w praktyce klinicznej lub wynikały z działania farmakodynamicznego (hipoglikemia) substancji czynnej. Wyniki te uzyskano na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, badań toksyczności po podaniu wielokrotnej dawki, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz wpływu na rozwój płodu. Obserwowane później działania niepożądane (obejmujące embriotoksyczność, teratogenność i toksyczny wpływ na rozwój) uważane były za wtórne wobec działania hipoglikemizującego leku u samic i potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon K-30

Magnezu stearynian

Tabletki, 1 mg:

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii typu PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 10, 30, 60, 90, 120 lub 180 tabletek w blisterach po 10 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

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

15698

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

10.07.2009/ 27.06.2012

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