

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Glimepiride Genoptim, 1 mg, tabletki
Glimepiride Genoptim, 2 mg, tabletki
Glimepiride Genoptim, 3 mg, tabletki
Glimepiride Genoptim, 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletką zawiera 1 mg, 2 mg, 3 mg lub 4 mg glimepirydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletką 1 mg zawiera 158,45 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletką 2 mg zawiera 157,50 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletką 3 mg zawiera 156,45 mg laktozy jednowodnej.
Każda tabletką 4 mg zawiera 155,35 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką.

Glimepiride Genoptim, 1mg, tabletki:

Tabletki koloru różowego, płaskie, podłużne z rowkiem dzielącym.
Po jednej stronie, z obu stron rowka wytłoczone oznakowanie "X" i "76", po drugiej stronie gładka.
Wymiary: 10 mm x 5 mm.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Glimepiride Genoptim, 2 mg, tabletki:

Tabletki barwy białej lub kremowej, płaskie, podłużne z rowkiem dzielącym.
Po jednej stronie, z obu stron rowka wytłoczone oznakowanie "Y" i "32", po drugiej stronie gładka.
Wymiary: 10 mm x 5 mm.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Glimepiride Genoptim, 3 mg, tabletki:

Tabletki koloru jasnożółtego, płaskie, podłużne z rowkiem dzielącym.
Po jednej stronie, z obu stron rowka wytłoczone oznakowanie "Y" i "33", po drugiej stronie gładka.
Wymiary: 10 mm x 5 mm.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Glimepiride Genoptim, 4 mg, tabletki:

Tabletki koloru od jasnoniebieskiego do niebieskiego, płaskie, podłużne z rowkiem dzielącym.
Po jednej stronie, z obu stron rowka wytłoczone oznakowanie "Y" i "34", po drugiej stronie gładka.
Wymiary: 10 mm x 5 mm.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Glimepiride Genoptim jest wskazany do stosowania w leczeniu cukrzycy typu 2, gdy dieta, ćwiczenia fizyczne oraz zmniejszenie masy ciała nie są wystarczająco skuteczne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Podstawą skutecznego leczenia cukrzycy jest właściwa dieta, regularne ćwiczenia fizyczne, jak również regularne badania krwi i moczu. Tabletki lub insulina nie są skuteczne, jeśli pacjent nie przestrzega zalecanej diety.

Dawkowanie

Dawkowanie zależy od wyników stężenia glukozy we krwi i moczu.

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

Dla innego schematu dawkowania są dostępne produkty o innych mocach.

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

Tylko w wyjątkowych przypadkach dawka glimepirydu większa niż 4 mg na dobę daje lepsze wyniki terapeutyczne. Maksymalna zalecana dawka dobowa wynosi 6 mg glimepirydu.

U pacjentów, u których po podawaniu maksymalnej dawki dobowej metforminy nie uzyskano zadowalającej skuteczności, można zastosować leczenie skojarzone z glimepirydem.

Utrzymując dawkę metforminy, należy rozpocząć podawanie glimepirydu od małych dawek, które w zależności od pożądanej kontroli stężenia glukozy zwiększa się, aż do maksymalnej dawki dobowej. Leczenie skojarzone powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza.

U pacjentów, u których po zastosowaniu maksymalnej dawki dobowej produktu Glimepiride Genoptim nie uzyskano zadowalającej skuteczności, można w razie konieczności, rozpocząć jednoczesne leczenie insuliną. Utrzymując dawkę glimepirydu, należy rozpocząć podawanie insuliny od małych dawek, które stopniowo zwiększa się w zależności od pożądanej kontroli stężenia glukozy. Leczenie skojarzone powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza.

Wystąpienie u pacjenta hipoglikemii po przyjęciu 1 mg produktu Glimepiride Genoptim 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 okresowe zmniejszenie dawki lub całkowite odstawienie produktu. 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 produktem Glimepiride Genoptim

Możliwe jest dokonanie zmiany sposobu leczenia zastępując inne doustne leki przeciwcukrzycowe produktem Glimepiride Genoptim. W razie zmiany leku na produkt Glimepiride Genoptim 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 wydalanie produktu, w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii spowodowanego łącznym działaniem.

Zalecana dawka początkowa produktu Glimepiride Genoptim wynosi 1 mg/dobę. W zależności od reakcji na leczenie, dawka glimepirydu może być stopniowo zwiększana zgodnie z powyższymi zaleceniami.

Zastąpienie insuliny produktem Glimepiride Genoptim

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby:
Patrz punkt 4.3.

Dzieci i młodzież:

Brak danych dotyczących stosowania glimepirydu u pacjentów w wieku poniżej 8 lat. Dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania glimepirydu w monoterapii u dzieci od 8 lat i młodzieży są ograniczone (patrz punkt 5.1 i 5.2).

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

Sposób podawania

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 pierwszym głównym posiłkiem.

W przypadku pominięcia dawki, nie należy jej korygować zwiększając następną dawkę.

Tabletki należy połknąć, bez żucia, popijając płynem.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Glimepiride Genoptim jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na glimepiryd, inne pochodne sulfonylomocznika lub sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- cukrzyca typu I,
- śpiączka cukrzycowa,
- kwasica ketonowa,
- ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby. W przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek lub wątroby, wymagana jest zamiana leczenia na insulinę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Glimepiride Genoptim należy przyjmować na krótko przed lub w trakcie posiłku.

W przypadku nieregularnego spożywania posiłków lub pomijania posiłków, leczenie produktem Glimepiride Genoptim 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, drżenie, niedowład, zaburzenia czucia, zawroty głowy, uczucie bezradności, utrata samokontroli, delirium, drgawki pochodzenia mózgowego, senność i utrata przytomności aż do stanu śpiączki włącznie, płytki oddech oraz bradykardia. Ponadto mogą wystąpić objawy zaburzenia

regulacji układu adrenergicznego, takie jak: potliwość, wilgotna skóra, niepokój, częstoskurcz, nadciśnienie, palpacje, dławica piersiowa oraz arytmie serca.

Obraz kliniczny wstrząsu hipoglikemicznego może przypominać udar.

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

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

Ciężka lub długotrwała hipoglikemia, kontrolowana tylko częściowo za pomocą zwykle stosowanych ilości cukru, wymaga natychmiastowej interwencji lekarza lub czasami hospitalizacji.

Czynniki mogące wpłynąć na rozwój hipoglikemii:

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

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

W czasie leczenia produktem Glimepiride Genoptim wymagane jest regularne kontrolowanie czynności wątroby oraz obrazu krwi (szczególnie oznaczanie liczby leukocytów i płytek krwi).

W sytuacjach stresowych (np. wypadek, poważna operacja, infekcje ze stanem gorączkowym itp.) może być wskazana czasowa zmiana leku na insulinę.

Brak danych dotyczących stosowania produktu Glimepiride Genoptim u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby oraz u pacjentów dializowanych. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub wątroby wskazana jest zmiana leczenia na insulinę.

Leczenie pochodnymi sulfonilomocznika pacjentów z niedoborem G6PD może prowadzić do niedokrwistości hemolitycznej. Ponieważ glimepiryd należy do grupy pochodnych sulfonilomocznika, należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z niedoborem G6PD lub rozważyć zastosowanie alternatywnego produktu, który nie należy do tej grupy.

Produkt Glimepiride Genoptim zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne przyjmowanie produktu Glimepiride Genoptim z niektórymi produktami leczniczymi 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). Metabolizm glimepirydu może być zmieniony pod wpływem indukcji (np. ryfampicyny) lub zahamowania (np. flukonazolu) CYP2C9.

Wyniki z interakcji badanej *in vivo* opisane w literaturze wskazują, że podanie flukonazolu, jednego z najsilniejszych inhibitorów CYP2C9, powoduje około 2-krotne zwiększenie pola pod krzywą (AUC) glimepirydu.

Interakcje opisuje się na podstawie doświadczeń 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 oraz oksyfenbutazon,
- insulina oraz doustne leki przeciwcukrzycowe, jak metformina,
- salicylany oraz kwas p-aminosalicylowy,
- steroidy anaboliczne i męskie hormony płciowe,
- chloramfenikol, niektóre sulfonamidy o długotrwałym działaniu, tetracykliny, antybiotyki z grupy chinolonów i klarytromycyna,
- leki przeciwwrzepowe z grupy pochodnych kumaryny,
- fenfluramina,
- dizopiramid,
- fibraty,
- inhibitory konwertazy angiotensyny,
- fluoksetyna, inhibitory monoaminooksydazy,
- allopuryinol, probenecyd, sulfinpirazon,
- sympatykolytyki,
- cyklo-, tro- i ifosfamid,
- mikonazol, flukonazol,
- pentoksyfilina (duże dawki podawane pozajelitowo),
- trytokwalina.

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

- estrogeny i progestageny,
- saluretyki, diuretyki tiazydowe,
- leki stymulujące tarczycę, glikokortykosteroidy,
- pochodne fenotiazyny, chloropromazyna,
- 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 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.

Kolesewelam wiąże się z glimepirydem i zmniejsza wchłanianie glimepirydu z przewodu pokarmowego. Nie obserwowano interakcji kiedy glimepiryd został przyjęty co najmniej na 4 godziny przed kolesewelamem. Dlatego glimepiryd należy podawać co najmniej 4 godziny przed kolesewelamem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ryzyko związane z cukrzycą

Nieprawidłowe stężenia glukozy we krwi w czasie ciąży wiążą się z większą częstością występowania wad wrodzonych i umieralności okołoporodowej. Dlatego należy monitorować stężenie glukozy we krwi przez cały okres ciąży, aby zmniejszyć ryzyko teratogenności. W takich przypadkach zaleca się stosowanie insuliny. Pacjentki, która planują ciążę, powinny poinformować o tym lekarza.

Ryzyko związane ze stosowaniem glimepirydu

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania glimepirydu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, związany prawdopodobnie z działaniem farmakologicznym (hipoglikemia) glimepirydu (patrz punkt 5.3).

W związku z tym, nie zaleca się stosowania glimepirydu przez cały okres ciąży.

Jeżeli pacjentka leczona glimepirydem planuje ciążę lub zajdzie w ciążę, należy zastąpić jak najszybciej ten sposób leczenia terapią insuliną.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy glimepiryd przenika do mleka ludzkiego. Glimepiryd przenika do mleka u szczurów. Ponieważ inne pochodne sulfonilomocznika przenikają do mleka matek karmiących oraz ze względu na ryzyko hipoglikemii u noworodków, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia glimepirydem.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Zdolność koncentracji i szybkość reakcji 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 maszyny).

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 o objawach ostrzegawczych hipoglikemii lub u których hipoglikemia występuje często. W takich przypadkach należy rozważyć, czy prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn jest wskazane.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych w oparciu o doświadczenia ze stosowaniem glimepirydu i innych pochodnych sulfonilomocznika, zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów i według częstości występowania (bardzo często: 1/10,

często: 1/100 do < 1/10, niezbyt często: 1/1 000 do < 1/100, rzadko: 1/10 000 do < 1/1 000, bardzo rzadko: < 1/10 000), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: małopłytkowość, leukopenia, erytrocytopenia, granulocytopenia, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, pancytopenia, zazwyczaj ustępujące po przerwaniu leczenia

Nieznana: ciężka małopłytkowość z liczbą płytek mniejszą niż 10 000 / μ l i plamicą małopłytkową.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: alergiczne zapalenie naczyń, łagodne reakcje nadwrażliwości, które mogą ulec nasileniu do ciężkich reakcji z dusznością, zmniejszeniem ciśnienia tętniczego i możliwym wstrząsem.

Nieznana: możliwa jest nadwrażliwość krzyżowa na pochodne sulfonilomocznika, sulfonamidów lub substancji pokrewnych.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: hipoglikemia.

Reakcje hipoglikemiczne występują zazwyczaj natychmiast, mogą być ciężkie i nie zawsze są łatwe do wyrównania. Częstość występowania tych reakcji zależy, tak jak w przypadku innego leczenia hipoglikemizującego, od indywidualnych czynników, jak zwyczajnie żywieniowe i dawkowanie (patrz dalsze informacje w punkcie 4.4).

Zaburzenia oka

Nieznana: zaburzenia widzenia, które są przemijające i występują zwykle po rozpoczęciu leczenia, na skutek zmian stężenia glukozy we krwi.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo rzadko: nudności, wymioty, biegunka, ucisk lub uczucie pełności żołądka, ból brzucha, które rzadko powodują przerwanie leczenia.

Rzadko: zaburzenie smaku

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Nieznana: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Bardzo rzadko: nieprawidłowa czynność wątroby (np. z cholestazą lub żółtaczką), zapalenie wątroby i niewydolność wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Rzadko: łysienie

Badania diagnostyczne

Bardzo rzadko: zmniejszenie stężenia sodu w surowicy.

Rzadko: zwiększenie masy ciała

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 Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: 22 49-21-301,
fax: 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 uwidaczniać się w ciągu pierwszych 24 godzin od przyjęcia produktu. Zaleca się obserwację w szpitalu. Mogą wystąpić nudności, wymioty oraz ból nadbrzusza. Hipoglikemii zazwyczaj towarzyszą objawy neurologiczne, takie jak: niepokój ruchowy, drżenia, zaburzenia widzenia, zaburzenia koordynacji, senność, śpiączka oraz drgawki.

Postępowanie

Początkowo leczenie polega na ograniczeniu wchłaniania przez wywołanie wymiotów, a następnie podaniu wody lub lemoniady z węglem aktywowanym (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 (bolus) 50 ml 50% roztworu, a następnie 10% roztwór w postaci wlewu dożylnego, monitorując stężenie glukozy w krwi. Dalsze leczenie jest objawowe.

W szczególnych przypadkach leczenia hipoglikemii spowodowanej przypadkowym przyjęciem produktu Glimepiride Genoptim 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 hipoglikemizujące; pochodne sulfonilomocznika.
Kod ATC: A10B B12

Glimepiryd jest doustnym lekiem hipoglikemizującym, należącym do grupy pochodnych sulfonilomocznika. 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 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.

Wydzielanie insuliny

Leki z grupy pochodnych sulfonilomocznika wpływają na wydzielanie insuliny poprzez zamykanie kanałów potasowych wrażliwych na ATP w błonie komórek beta trzustki. Zamykanie kanałów potasowych powoduje depolaryzację w komórkach 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 zależnym od ATP kanałem potasowym, ale miejsce wiązania różni się od tego jakie zwykle zajmują 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 glikozylfosfatydyloinozytolu, która może być skorelowana z lipogenezą i glikogenezą wywołowaną przez leki 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, zmniejszone wydzielanie 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, zadowolająca 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 produktu.

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 niezadowolająca.

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.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badanie kliniczne kontrolowane aktywnym leczeniem (glimepiryd do 8 mg na dobę lub metformina do 2000 mg na dobę) trwające 24 tygodnie, do którego włączono 285 dzieci (wiek od 8 do 17 lat) z cukrzycą typu 2.

Zarówno w przypadku glimepirydu, jak i metforminy wykazano znaczące zmniejszenie wyjściowych wartości HbA_{1c} (w przypadku glimepirydu zmniejszenie o 0,95 (SE 0,41); w przypadku metforminy – o 1,39 (SE 0,40)). Jednakże, w przypadku glimepirydu nie osiągnięto kryteriów równoważności w stosunku do metforminy w aspekcie średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej HbA_{1c}.

Różnica pomiędzy dwoma sposobami leczenia wynosiła 44% na korzyść metforminy. Górny zakres (1,05) 95% przedziału ufności dla tej różnicy nie zawierał się w zakresie równoważności, wynoszącej 0,3%.

Podczas leczenia glicemipirydem nie było wątpliwości dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu u dzieci, w porównaniu do dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Brak danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność podanego doustnie glicemipirydu jest całkowita. Przyjmowanie pokarmu 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

Glicemipiryd ma bardzo małą objętość dystrybucji (około 8,8 litra), w przybliżeniu równą objętości dystrybucji albuminy, wysoki stopień wiązania z białkiem (> 99%), oraz niski klirens (około 48 ml/min).

U zwierząt glicemipiryd jest wydzielany z mlekiem. Przenika przez łożysko. Przenikanie przez barierę krew–mózg jest niewielkie.

Metabolizm i eliminacja

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 glicemipirydu, 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): pochodna hydroksylowa i pochodna karboksylowa. Po doustnym podaniu glicemipirydu, końcowy okres półtrwania metabolitów wynosił odpowiednio 3 do 6 i 5 do 6 godzin.

Nie stwierdzono istotnych różnic w farmakokinetyce glicemipirydu po podaniu jednorazowym i wielokrotnym, a różnice osobnicze były również niewielkie. Nie stwierdzono istotnej kumulacji produktu.

Szczególne grupy pacjentów

Farmakokinetyka była podobna u kobiet i mężczyzn oraz w grupie pacjentów młodych i w podeszłym wieku (powyżej 65 lat). U pacjentów z niskim klirensiem kreatyniny obserwowano tendencję do zwiększania się klirensu glicemipirydu oraz zmniejszania się 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 w tej grupie pacjentów.

Farmakokinetyka produktu u pięciu pacjentów po zabiegach chirurgicznych na drogach żółciowych, nie chorujących na cukrzycę, była podobna jak u osób zdrowych.

Dzieci i młodzież

Badanie prowadzone po spożyciu posiłku, które miało na celu określenie farmakokinetyki, bezpieczeństwa i tolerancji dawki 1 mg glicemipirydu 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 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, kancerogenności oraz wpływu na reprodukcję. Działania niepożądane (embriotoksyczność, teratogenność i wpływ na rozwój płodu) uważane były za wynik działania hipoglikemizującej substancji czynnej u samic i potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (PH-101)
Laktoza jednowodna
Powidon (K 25)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian
Żelaza tlenek czerwony (E 172) [tylko dla 1 mg]
Żelaza tlenek żółty (E 172) [tylko dla 3 mg]
Indygotyna, lak aluminiowy (E 132) [tylko dla 4 mg]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 112, 120, 180, 200, 250 i 280 tabletek.

Pojemnik z HDPE z zamknięciem PP zawierający 100, 500 lub 1000 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synoptis Pharma Sp. z o.o.
ul. Krakowiaków 65
02-255 Warszawa

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

1mg: 21367
2 mg: 21368
3 mg: 21369
4 mg: 21370

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

Data wydania pierwszego Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01/08/2013
Data przedłużenia Pozwolenia: 01/02/2017

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

29/03/2018