

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Glimepiryd SymPhar, 1 mg, tabletki
Glimepiryd SymPhar, 2 mg, tabletki
Glimepiryd SymPhar, 3 mg, tabletki
Glimepiryd SymPhar, 4 mg, tabletki
Glimepiryd SymPhar, 6 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletką zawiera 1 mg glimepirydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletką zawiera 70,81 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4).

Jedna tabletką zawiera 2 mg glimepirydu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jedna tabletką zawiera 141,08 mg laktozy jednowodnej, 0,11 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E110) oraz 0,14 mg tartrazyny (E102) (patrz punkt 4.4).

Jedna tabletką zawiera 3 mg glimepirydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletką zawiera 140,71 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4).

Jedna tabletką zawiera 4 mg glimepirydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletką zawiera 139,60 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4).

Jedna tabletką zawiera 6 mg glimepirydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletką zawiera 137,44 mg laktozy jednowodnej (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletka barwy różowej o rozmiarze 8 mm x 4,1 mm jest płaska, podłużna, ze ściętymi brzegami oraz z linią podziału po jednej stronie i oznakowaniem „G” po drugiej stronie.

Tabletka barwy zielonej o rozmiarze 10,1 mm x 5,1 mm jest płaska, podłużna, ze ściętymi brzegami oraz z linią podziału po jednej stronie i oznakowaniem „G” po drugiej stronie.

Tabletka barwy żółtej o rozmiarze 10,1 mm x 5,1 mm jest płaska, podłużna, ze ściętymi brzegami oraz z linią podziału po jednej stronie i oznakowaniem „G” po drugiej stronie.

Tabletka barwy niebieskiej o rozmiarze 10,1 mm x 5,1 mm jest płaska, podłużna, ze ściętymi brzegami oraz z linią podziału po jednej stronie i oznakowaniem „G” po drugiej stronie.

Tabletka barwy pomarańczowej o rozmiarze 10,1 mm x 5,1 mm jest płaska, podłużna, ze ściętymi brzegami oraz z linią podziału po jednej stronie i oznakowaniem „G” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Glimepiryd SymPhar przeznaczony jest 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

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 badań stężenia glukozy we krwi i w moczu.

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

Dla innych schematów dawkowania dostępne są produkty o innych mocach.

W przypadku braku zadowalającej kontroli, dawkę należy stopniowo zwiększać kierując się wynikami 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 wynosi 6 mg glimepirydu na dobę.

U pacjentów, u których po zastosowaniu maksymalnej dawki dobowej metforminy nie uzyskano zadowalającej skuteczności, można zastosować leczenie skojarzone z glimepirydem. Utrzymując dawkę metforminy, podawanie glimepirydu należy rozpocząć 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 leczniczego Glimepiryd SymPhar nie uzyskano zadowalającej skuteczności, można w razie konieczności zastosować leczenie skojarzone z insuliną. Utrzymując dawkę glimepirydu, podawanie insuliny należy rozpocząć od małych dawek, które stopniowo zwiększa się w zależności od pożądanej kontroli metabolicznej. Leczenie skojarzone powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza.

Zazwyczaj pojedyncza dawka dobową glimepirydu jest wystarczająca. Zaleca się przyjmowanie leku na krótko przed obfitym śniadaniem lub w trakcie obfitego śniadania, lub - gdy pominięto śniadanie - na krótko przed pierwszym głównym posiłkiem lub w trakcie pierwszego głównego posiłku.

W przypadku pominięcia dawki, nie należy jej korygować zwiększając następną dawkę. Tabletki należy połykać w całości, popijając płynem.

Wystąpienie u pacjenta hipoglikemii po przyjęciu 1 mg produktu glimepirydu na dobę oznacza możliwość kontrolowania glikemii 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 lub w razie wystąpienia innych czynników zwiększających ryzyko hipo- lub hiperglikemii.

Zastąpienie innych doustnych leków przeciwcukrzycowych produktem leczniczym Glimepiryd SymPhar
Na ogół możliwe jest dokonanie zmiany sposobu leczenia zastępując inne doustne leki przeciwcukrzycowe produktem leczniczym Glimepiryd SymPhar. W razie zmiany leku na produkt leczniczy Glimepiryd SymPhar należy wziąć pod uwagę dawkę oraz okres półtrwania poprzednio stosowanego produktu

lecniczego. W przypadku niektórych leków, szczególnie leków przeciwcukrzycowych o długim okresie półtrwania (np. chlorpropamid), zaleca się zachowanie kilkudniowego okresu na wydalenie produktu, w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii spowodowanego łącznym działaniem.

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

Zastąpienie insuliny produktem leczniczym Glimepiryd SymPhar

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

Specjalne 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 stosowania glimepirydu w monoterapii u dzieci i młodzieży w wieku od 8 do 17 lat są ograniczone (patrz punkty 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

Do stosowania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, inne pochodne sulfonilomocznika lub sulfonamidy, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Glimepiryd jest przeciwwskazany u pacjentów z następującymi schorzeniami:

- cukrzyca insulinozależna,
- 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 leczniczy Glimepiryd SymPhar należy przyjmować na krótko przed posiłkiem lub w trakcie posiłku.

Gdy posiłki są przyjmowane o nieregularnych porach lub w ogóle pomijane, leczenie produktem leczniczym Glimepiryd SymPhar 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, splątanie, 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, tachykardia, nadciśnienie tętnicze, palpacje, dławica piersiowa oraz zaburzenia rytmu serca.

Obraz kliniczny w ataku ciężkiej hipoglikemii może przypominać udar.

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

Na przykładzie innych pochodnych sulfonylomocznika 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,
- zmiany diety,
- brak równowagi pomiędzy wysiłkiem fizycznym a ilością spożywanych węglowodanów,
- spożywanie alkoholu, szczególnie z jednoczesnym pomijaniem posiłków,
- zaburzenia czynności nerek,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby,
- przedawkowanie produktu leczniczego Glimepiryd SymPhar,
- 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 produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Leczenie produktem leczniczym Glimepiryd SymPhar wymaga regularnego kontrolowania stężenia glukozy we krwi i w moczu. Ponadto zaleca się oznaczanie stężenia hemoglobiny glikozylowanej.

W trakcie leczenia produktem leczniczym Glimepiryd SymPhar 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.

Brak doświadczeń dotyczących stosowania produktu leczniczego Glimepiryd SymPhar 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 pochodnymi sulfonylomocznika pacjentów z niedoborem G6PD może prowadzić do niedokrwistości hemolitycznej. Ponieważ glimepiryd należy do grupy pochodnych sulfonylomocznika, należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z niedoborem G6PD lub rozważyć zastosowanie alternatywnego produktu, który nie należy do tej grupy.

Preparat zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Dzieci i młodzież

Dostępne dane na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci i młodzieży są niewystarczające, dlatego też nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w tej grupie pacjentów.

[Glimepiryd SymPhar 2 mg, tabletki]

Produkt leczniczy Glimepiryd SymPhar zawiera barwniki: żółcień pomarańczową FCF (E110) i tartrazynę (E102), które mogą wywoływać reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jeśli glimepiryd jest przyjmowany jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, może wystąpić zarówno nasilenie jak i osłabienie działania hipoglikemizującego glimepirydu. Dlatego też inne produkty lecznicze należy przyjmować wyłącznie za zgodą (z przepisu) 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.

Opisywane w literaturze wyniki z badań interakcji *in vivo* wskazują, że pod wpływem flukonazolu, jednego z najsilniejszych inhibitorów CYP2C9, pole pod krzywą (AUC) glimepirydu zwiększa się około dwukrotnie.

Na podstawie doświadczeń ze stosowaniem glimepirydu i innych pochodnych sulfonilomocznika należy wymienić następujące interakcje.

Nasilenie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi, prowadzące w niektórych przypadkach do hipoglikemii, może wystąpić na skutek jednoczesnego przyjmowania jednego z następujących produktów leczniczych, np.:

- fenylobutazon, azapropazon i oksyfenbutazon,
- insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe, w tym metformina,
- salicylany i kwas p-aminosalicylowy,
- steroidy anaboliczne i męskie hormony płciowe,
- chloramfenikol, niektóre sulfonamidy o długotrwałym działaniu, tetracykliny, antybiotyki chinolinowe i klarytromycyna,
- leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny,
- fenfluramina,
- dizopiramid,
- fibraty,
- inhibitory ACE,
- fluoksetyna, inhibitory MAO,
- allopuryinol, probenecyd, sulfinpirazon,
- sympatykolityki,
- cyklofosfamidy, trofosfamidy i ifosfamidy,
- mikonazol, flukonazol,
- pentoksyfilina (przy dużych dawkach podawanych pozajelitowo),
- trytokwalina.

Oslabienie działania obniżającego stężenie glukozy we krwi, a tym samym zwiększenie stężenia glukozy we krwi może wystąpić, gdy jednocześnie przyjmowany jest jeden z następujących produktów leczniczych, 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 obniżającego stężenie cukru we krwi.

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

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

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

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ryzyko związane z cukrzycą

Nieprawidłowe stężenia glukozy we krwi w czasie ciąży wiążą się ze zwiększeniem częstości występowania wad wrodzonych i umieralności okołoporodowej. Dlatego też, w celu uniknięcia ryzyka teratogenności, w okresie ciąży należy starannie monitorować stężenie glukozy we krwi. W takich przypadkach zaleca się stosowanie insuliny. Pacjentki planujące 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).

Stosowanie glimepirydu jest przeciwwskazane w całym okresie ciąży. Jeżeli pacjentka leczona glimepirydem planuje ciążę lub zajdzie w ciążę, leczenie należy jak najszybciej zmienić na terapię insulinową.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy glimepiryd jest wydzielany do mleka matki. Glimepiryd przenika do mleka szczurów.

Ponieważ inne pochodne sulfonilomocznika przenikają do mleka matek karmiących, istnieje ryzyko wystąpienia hipoglikemii u karmionych piersią noworodków. Produktu leczniczego Glimepiryd SymPhar nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Zdolność pacjenta do koncentracji i reagowania może być ograniczona w wyniku hipoglikemii lub hiperglikemii lub na przykład na skutek zaburzeń widzenia. Może to stwarzać ryzyko w sytuacjach, w których zdolność ta ma szczególne znaczenie (np. podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu).

Pacjentom należy zalecić zachowanie środków ostrożności, aby nie dopuścić do hipoglikemii w trakcie prowadzenia pojazdów mechanicznych. Jest to szczególnie ważne u pacjentów z obniżonym poziomem lub brakiem świadomości sygnałów ostrzegawczych hipoglikemii lub z częstymi epizodami hipoglikemii. Należy rozważyć, czy w tych okolicznościach zalecane jest prowadzenie pojazdów mechanicznych i obsługa urządzeń w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Poniższe działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych opisano na podstawie doświadczenia ze stosowaniem glimepirydu i innych pochodnych sulfonilomocznika.

Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem (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: $< 1/10\ 000$; nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Trombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia, agranulocytoza, erytopenia, anemia hemolityczna i pancytopenia ¹⁾
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, łagodne reakcje nadwrażliwości, które mogą przybrać ciężką postać z dusznością, obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi i czasem wstrząsem
	Nieznana	Możliwe jest wystąpienie nadwrażliwości krzyżowej na pochodne sulfonilomocznika, sulfonamidy lub substancje pokrewne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko	Hipoglikemia ²⁾
Zaburzenia oka	Nieznana	Zaburzenia widzenia ³⁾
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo rzadko	Nudności, wymioty, biegunka, ucisk lub uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból brzucha ⁴⁾
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności wątroby (np. łącznie z cholestazą i żółtaczką), zapalenie wątroby i niewydolność wątroby
	Nieznana	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Alergiczne reakcje skórne mogą objawiać się świądem, wysypką, pokrzywką i nadwrażliwością na światło
Badania diagnostyczne	Bardzo rzadko	Zmniejszenie stężenia sodu we krwi

¹⁾ Zmiany na ogół ustępują po odstawieniu leczenia.

²⁾ Reakcje hipoglikemiczne występują zazwyczaj nagle, mogą mieć ciężki przebieg i nie zawsze łatwo je wyleczyć. Podobnie jak w przypadku innych leków hipoglikemizujących, występowanie tego typu reakcji zależy od czynników indywidualnych, takich jak nawyki żywieniowe oraz dawkowanie (patrz dalej w punkcie 4.4).

³⁾ Zaburzenia te są przemijające, występują w szczególności po rozpoczęciu leczenia i są spowodowane zmianami stężenia cukru we krwi.

⁴⁾ Reakcje te rzadko prowadzą do odstawienia leczenia.

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych.

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V*.

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu może wystąpić trwająca od 12 do 72 godzin hipoglikemia, która może nawrócić po początkowej poprawie. Objawy mogą wystąpić dopiero po 24 godzinach od przedawkowania. Na ogół 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.

Leczenie zasadniczo polega na ograniczeniu wchłaniania leku przez wywołanie wymiotów, a następnie przez podanie do picia wody lub lemoniady z aktywowanym węglem (adsorbent) oraz siarczanem 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 możliwie jak najszybciej rozpocząć podawanie glukozy, w razie konieczności w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego (bolus) podaje się 50 ml 50% roztworu, a następnie 10% roztwór w postaci wlewu dożylnego, uważnie monitorując stężenie glukozy we krwi. Dalsze leczenie powinno być objawowe.

Dzieci i młodzież

Lecząc hipoglikemię spowodowaną w szczególności przypadkowym przyjęciem produktu leczniczego Glimepiryd SymPhar 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: leki zmniejszające stężenie glukozy we krwi, bez insuliny; sulfonamidy, pochodne mocznika. Kod ATC: A10BB12.

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

Mechanizm działania

Glimepiryd działa głównie przez stymulowanie 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 glukozowy. Ponadto glimepiryd wydaje się mieć wyraźne działanie pozatrzustkowe, postulowane również dla innych pochodnych sulfonylomocznika.

Wydzielanie insuliny

Pochodne sulfonylomocznika regulują wydzielanie insuliny poprzez zamykanie kanału potasowego zależnego od ATP w błonie komórek beta trzustki. Zamykanie kanału potasowego powoduje depolaryzację komórek beta i poprzez 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 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 sulfonylomocznika.

Działanie pozatrzustkowe

Do działania pozatrzustkowego należy np. zwiększenie wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę oraz zmniejszenie wychwytu insuliny przez wątrobę.

Wychwyty glukozy z krwi przez obwodowe tkanki mięśniowe i tłuszczowe następuje za pośrednictwem specjalnych białek transportujących znajdujących się w błonie komórkowej. Transport glukozy w tych tkankach jest etapem ograniczającym stopień zużycia glukozy. Glimepiryd bardzo szybko zwiększa liczbę aktywnych cząsteczek transportujących glukozę w błonach komórkowych mięśni i komórek tłuszczowych, co powoduje zwiększony wychwyty 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 osób zdrowych minimalna skuteczna dawka doustna 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, zadowalającą kontrolę metaboliczną przez całą dobę można uzyskać po podaniu pojedynczej dawki dobowej.

Pomimo że hydroksymetabolit glimepirydu powodował niewielkie, lecz znaczące zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy u osób zdrowych, jest on jedynie 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 osiągnano 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 stosując maksymalną dawkę 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.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono trwające 24 tygodnie badanie kliniczne z aktywną kontrolą (glimepiryd do 8 mg na dobę lub metformina do 2000 mg na dobę), 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 HbA1c (glimepiryd -0,95 (SE 0,41); metformina -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 HbA1c. Różnica pomiędzy dwoma sposobami leczenia wynosiła 0,44% na korzyść metforminy. Górny zakres (1,05) 95% przedziału ufności dla tej różnicy nie zawierał się w zakresie równoważności, wynoszącym 0,3%.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność glimepirydu po podaniu doustnym 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 $\mu\text{g/ml}$ 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 (około 48 ml/min).

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

Metabolizm i eliminacja

Średni przeważający 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.

Specjalne grupy pacjentów

Farmakokinetyka leku była podobna u mężczyzn i kobiet 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 prowadzone w warunkach po spożyciu posiłku, którego przedmiotem były właściwości farmakokinetyczne, bezpieczeństwo i tolerancja 1 mg pojedynczej dawki glimepirydu u 30 dzieci (4 dzieci w wieku 10-12 lat i 26 dzieci w wieku 12-17 lat) z cukrzycą typu 2 wykazało średnie wartości $AUC_{(0-last)}$, C_{max} i $t_{1/2}$ podobne do poprzednio obserwowanych u pacjentów 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 rozród i rozwój potomstwa. 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
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon K29-K32
Magnezu stearynian

[tabletki 1 mg:] żelaza tlenek czerwony (E172)

[tabletki 2 mg:] żelaza tlenek żółty (E172), tartrazyna lak aluminiowy (E102), błękit brylantowa FCF lak aluminiowy (E133), żółcień pomarańczowa FCF lak aluminiowy (E110)

[tabletki 3 mg:] żelaza tlenek żółty (E172)

[tabletki 4 mg:] indygotyna lak aluminiowy (E132)

[tabletki 6 mg:] żelaza tlenek żółty i czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PCV/aluminium.

Wielkości opakowań dla wszystkich dawek: 30 tabletek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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