

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pemidal, 1 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu  
tabletki 1 mg zawiera także 138,95 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Tabletki są barwy różowej, podłużne 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 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. Doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulina nie są skuteczne, jeśli pacjent nie przestrzega zalecanej diety.

#### Dawkowanie

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.

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, podawanie glimepirydu należy rozpocząć 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, podawanie insuliny należy rozpocząć 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 niewielką ilością wody.

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 w celu uniknięcia 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.

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

#### Sposób podawania

Stosować doustnie.

#### ***Zastąpienie innych doustnych leków przeciwcukrzycowych glimepirydem***

Możliwe jest dokonanie zmiany sposobu leczenia zastępując inne doustne leki przeciwcukrzycowe 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 na 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 glimepirydu u pacjentów w wieku poniżej 8 lat. W przypadku dzieci w wieku 8 do 17 lat dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania glimepirydu w monoterapii (patrz punkty 5.1 i 5.2). Ponieważ dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności glimepirydu u dzieci są niewystarczające, nie zaleca się stosowania glimepirydu w tej grupie wiekowej.

### 4.3. Przeciwwskazania

Stosowanie glimepirydu jest przeciwwskazane u pacjentów z następującymi schorzeniami:

- cukrzyca typu 1 (insulinozależna),
- śpiączka cukrzycowa,
- kwasica ketonowa,
- ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby,
- nadwrażliwość na glimepiryd, inne pochodne sulfonilomocznika lub sulfonamidu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

Stosowanie glimepirydu u kobiet w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

### 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

W przypadku nieregularnego spożywania posiłków lub pomijania posiłków, leczenie glimepirydem 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 rozregulowania cukrzycy (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 takich pacjentów wskazana jest zmiana leku na insulinę.

Stosowanie pochodnych sulfonilomocznika u pacjentów z niedoborem G6PD może prowadzić do wystąpienia anemii hemolitycznej. Ponieważ glimepiryd jest zaliczany do grupy pochodnych sulfonilomocznika, ze szczególną ostrożnością należy go podawać pacjentom z G6PD i rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia przy użyciu produktów nie będących pochodnymi sulfonilomocznika.

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

#### **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.

Na podstawie badań ze stosowaniem glimepirydu oraz innych pochodnych sulfonilomocznika należy wymienić następujące interakcje.

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 oraz oksyfenbutazon,
- insulina oraz doustne leki przeciwcukrzycowe, takie jak metformina,
- salicylany oraz kwas p-amino-salicylowy,
- steroidy anaboliczne i męskie hormony płciowe,
- chloramfenikol, niektóre sulfonamidy o długotrwałym działaniu, tetracykliny, antybiotyki chinolonowe, klarytromycyna,
- leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny,
- fenfluramina,
- disopyramide,
- fibraty,
- inhibitory konwertazy angiotensyny,
- fluoksetyna, inhibitory monoamino oksydazy,
- allopuryinol, probenecyd, sulfinpirazon,
- sympatolityki,
- cyklofosfamid, trofosfamid i ifosfamidy,

- mikonazol, flukonazol,
- pentoksyfilina (przy dużych dawkach podawanych pozajelitowo),
- 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 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 H<sub>2</sub>, leki blokujące receptory β-adrenergiczne, klonidyna oraz rezerpina mogą powodować zarówno nasilenie jak i osłabienie działania hipoglikemizującego.

Pod wpływem działania leków sympatolitycznych, takich jak leki blokujące receptory β-adrenergiczne, klonidyna, guanetydyna oraz rezerpina, osłabieniu lub zniesieniu może ulec kompensacyjna regulacja hipoglikemii pochodzenia adrenergicznego.

Alkohol może nasilać lub osłabiać hipoglikemizujące działanie glimepirydu w sposób nieprzewidywalny.

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

#### **4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Ryzyko związane z cukrzycą

Nieprawidłowe stężenia cukru we krwi w okresie ciąży są związane z wyższą częstotliwością występowania wad wrodzonych i śmiertelności okołoporodowej. W związku z tym, w okresie ciąży, należy dokładnie monitorować stężenie cukru we krwi, w celu uniknięcia ryzyka wystąpienia wad rozwojowych. W takiej sytuacji zalecane jest stosowanie insuliny.

Pacjentki, które planują ciążę powinny poinformować o tym lekarza.

Ryzyko związane ze stosowaniem glimepirydu

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania glimepirydu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały występowanie toksycznego wpływu na zdolność do rozrodu, który prawdopodobnie był związany z farmakologicznym działaniem (hipoglikemia) glimepirydu (patrz punkt 5.3).

W związku z tym glimepirydu nie należy stosować w całym okresie ciąży.

W przypadku stosowania glimepirydu, jeśli pacjentka planuje ciążę lub, jeśli zostanie potwierdzona ciąża należy, tak szybko jak to możliwe, zmienić dotychczasowe leczenie, na insulinę.

##### Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania glimepirydu do mleka ludzkiego. Glimepiryd przenika do mleka u szczurów. Ponieważ inne pochodne sulfonilomocznika przenikają do mleka kobiecego, oraz

z powodu istnienia ryzyka wystąpienia hipoglikemii u dzieci karmionych piersią, stosowanie glimepirydu w okresie laktacji jest przeciwwskazane.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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 samochodu 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.

#### 4.7. Działania niepożądane

Poniżej wymieniono działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu glimepirydu i innych pochodnych sulfonilomocznika, uszeregowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz zmniejszającą się częstością występowania:

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:	$< 1/10\ 000$
Nie znana	nie może być określona na podstawie dostępnych danych

##### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

*Rzadko:* małopłytkowość, leukopenia, granulocytopenia, agranulocytoza, erytopenia, niedokrwistość hemolityczna, pancytopenia, które zwykle ustępują po odstawieniu leku.

##### Zaburzenia układu immunologicznego

*Bardzo rzadko:* leukocytozastyczne zapalenie naczyń; łagodne reakcje nadwrażliwości, które mogą nasilać się do ciężkich reakcji przebiegających z dusznością, spadkiem ciśnienia tętniczego, niekiedy ze wstrząsem.

*Nie znana:* nadwrażliwość krzyżowa na pochodne sulfonilomocznika, sulfonamidy lub pokrewne substancje chemiczne.

##### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

*Rzadko:* hipoglikemia.

Reakcje tego typu występują najczęściej nagle, mogą mieć ciężką postać i nie zawsze dają się łatwo wyrównać. Podobnie jak w przypadku innych leków hipoglikemizujących, wystąpienie takich reakcji zależy od indywidualnych czynników, takich jak nawyki żywieniowe i dawkowanie leku (więcej informacji w punkcie 4.4).

##### Zaburzenia oka

*Nie znane:* przemijające zaburzenia widzenia, szczególnie podczas rozpoczynania leczenia, spowodowane zmianami stężenia glukozy we krwi.

Zaburzenia żołądka i jelit

*Bardzo rzadko:* nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia, wrażenie pełnego żołądka, ból brzucha. Objawy te rzadko prowadzą do odstawienia leku.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

*Nie znana:* zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

*Nie znana:* reakcje nadwrażliwości skórnej, takie jak świąd, wysypka, pokrzywka, nadwrażliwość na światło.

Badania

*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:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 40-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.8 Przedawkowanie**

Po przedawkowaniu 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 w szpitalu. 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 wywołanie wymiotów a następnie podanie aktywowanego węgla (adsorbent) oraz siarczanu sodu (środek przeczyszczający) z wodą lub lemoniadą. 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, 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: leki obniżające stężenie glukozy we krwi, z wyłączeniem insuliny: sulfonamidy, pochodne mocznika, kod ATC: A10B B12.

Glimepiryd jest doustnym lekiem hipoglikemizującym, należącym do grupy pochodnych sulfonilomocznika. Może być stosowany w leczeniu cukrzycy insulinozależnej (typ 2). 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 zależnych od ATP w błonie komórek beta. 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 sulfonilomocznika.

### **Działanie pozatrzustkowe**

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

Wychwyt glukozy z krwi przez obwodowe tkanki 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 fosfolipidazy C specyficznej dla glikozylofosfatydyloinozytolu, która może być skorelowana z lipogenezą i glikogenezą wywołowaną przez lek w izolowanych komórkach mięśniowych i tłuszczowych.

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 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, 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 leku.

### **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

U 285 dzieci (w wieku 8 – 17 lat) z cukrzycą typu 2 przeprowadzono trwające 24 tygodnie badanie kliniczne z aktywną kontrolą (glimepiryd w dawce do 8 mg na dobę lub metformina w dawce do 2000 mg na dobę). Zarówno w grupie glimepirydu jak i metforminy obserwowano znaczne obniżenie HbA<sub>1c</sub> w porównaniu z wartościami wyjściowymi (glimepiryd -0,95 (se 0,41); metformina -1,39 (se 0,40)). Działanie glimepirydu, w porównaniu z metforminą, nie osiągnęło kryterium *non-inferiority* w parametrze średnia zmiana HbA<sub>1c</sub> w stosunku do wartości wyjściowych. Różnica pomiędzy tymi lekami wynosiła 0,44% na korzyść metforminy. Górny limit (1,05) 95% przedziału ufności dla różnicy nie leżał poniżej marginesu *non-inferiority* wynoszącego 0,3%.

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### Wchłanianie

Biodostępność podanego doustnie glimepirydu 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 µg/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

Glimepiryd 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 glimepiryd jest wydzielany z mlekiem. Przenika przez łożysko. Przenikanie przez barierę krew – mózg jest niewielkie.

#### Biotransformacja 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 glimepirydu, 58% radioaktywności oznaczono w moczu, zaś 35% w kale. W moczu nie wykryto niezmięnionej 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.

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,

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 leku w tej grupie pacjentów.

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

#### Dzieci i młodzież

Badanie, 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 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 oparte są na typowych badaniach farmakologicznych bezpieczeństwa stosowania leku, badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnej dawki, genotoksyczności, karcynogenności i toksycznego wpływu na zdolność do rozrodu. W tych ostatnich (obejmujących embriotoksyczność, teratogenność i toksyczność rozwojową) obserwowane działania niepożądane uważane były za wtórne wobec działania hipoglikemizującego wywołanego przez substancję czynną u samic i ich potomstwa.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna.  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A).  
Celuloza mikrokrystaliczna.  
Powidon K30.  
Magnezu stearynian oraz barwniki:  
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.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PCV/Aluminium w tekturowym pudełku.  
Każdy blister zawiera po 10 tabletek.  
Wielkości opakowań:  
10, 20, 30, 50, 60, 90 i 120 tabletek.  
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Adamed Pharma S.A.  
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A  
05-152 Czosnów

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 12104

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.02.2006 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.04.2011 r.

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