

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Glimegamma, 1 mg, tabletki
Glimegamma, 2 mg, tabletki
Glimegamma, 3 mg, tabletki
Glimegamma, 4 mg, tabletki
Glimegamma, 6 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Glimegamma, 1 mg, tabletki
Każda tabletka zawiera 1 mg glimepirydu (*Glimepiridum*)
Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna – 138,95 mg na tabletkę

Glimegamma, 2 mg, tabletki
Każda tabletka zawiera 2 mg glimepirydu (*Glimepiridum*)
Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna – 137,92 mg na tabletkę

Glimegamma, 3 mg, tabletki
Każda tabletka zawiera 3 mg glimepirydu (*Glimepiridum*)
Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna – 136,96 mg na tabletkę

Glimegamma, 4 mg, tabletki
Każda tabletka zawiera 4 mg glimepirydu (*Glimepiridum*)
Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna – 135,85 mg na tabletkę

Glimegamma, 6 mg, tabletki
Każda tabletka zawiera 6 mg glimepirydu (*Glimepiridum*)
Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna – 133,95 mg na tabletkę i Żółcień pomarańczowa FCF (E110)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Glimegamma, 1 mg, tabletki
Różowe, podłużne tabletki o wymiarach około 11 x 5,5 mm, z rowkiem dzielącym po obu stronach. Linia podziału na tabletkę tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Glimegamma, 2 mg, tabletki
Zielone, podłużne tabletki o wymiarach około 11 x 5,5 mm, z rowkiem dzielącym po obu stronach.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Glimegamma, 3 mg, tabletki
Jasnożółte, podłużne tabletki o wymiarach około 11 x 5,5 mm, z rowkiem dzielącym po obu stronach. Linia podziału na tabletkę tylko ułatwia rozkruszanie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Glimegamma, 4 mg, tabletki
Jasnoniebieskie, podłużne tabletki o wymiarach około 11 x 5,5 mm, z rowkiem dzielącym po obu stronach.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Glimegamma, 6 mg, tabletki

Jasnopomarańczowe, podłużne tabletki o wymiarach około 11 x 5,5 mm, z rowkiem dzielącym po obu stronach. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Glimegamma zalecany jest w leczeniu cukrzycy typu 2, gdy dieta, ćwiczenia fizyczne i redukcja masy ciała nie są wystarczająco skuteczne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Podstawą skutecznego leczenia cukrzycy jest przestrzeganie odpowiedniej diety, regularne ćwiczenia fizyczne jak również rutynowa kontrola stężenia glukozy we krwi i moczu. Doustne środki przeciwcukrzycowe lub insulina nie są skuteczne, jeśli pacjent nie stosuje odpowiedniej diety.

Dawkowanie jest określane w zależności od wyników oznaczeń glukozy we krwi i moczu.

Dawka początkowa wynosi 1 mg glimepirydu na dobę. Jeśli osiągnięta zostanie odpowiednia kontrola, dawkowanie to może pozostać w leczeniu podtrzymującym.

W przypadku braku zadowalającej skuteczności, dawkowanie powinno być zwiększone stopniowo na podstawie wyników kontroli glikemii w odstępach 1-2 tygodniowych między kolejnymi wielkościami dawek do dawki 2 mg, 3 mg lub 4 mg glimepirydu na dobę.

Dla różnych schematów dawkowania dostępne są różne moce produktu leczniczego.

Dawkowanie większe niż 4 mg glimepirydu na dobę daje lepsze wyniki jedynie w wyjątkowych przypadkach.

Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 6 mg glimepirydu.

U pacjentów, u których po zastosowaniu maksymalnej dawki dobowej metforminy nie osiągnięto odpowiedniej kontroli, można zastosować jednoczesne podawanie glimepirydu. Podczas leczenia podtrzymującego z zastosowaniem metforminy, leczenie z zastosowaniem glimepirydu powinno rozpocząć się od niskiej dawki, która następnie zwiększana jest do dawki maksymalnej w zależności od pożądanej kontroli stężenia glukozy. Leczenie skojarzone należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza.

U pacjentów, u których po zastosowaniu maksymalnej dawki dobowej produktu Glimegamma nie uzyskano odpowiedniej kontroli, można zastosować jednoczesne podawanie insuliny. Podczas leczenia podtrzymującego z zastosowaniem glimepirydu, leczenie z zastosowaniem insuliny powinno rozpocząć się od małej dawki, która następnie zwiększana jest do dawki maksymalnej w zależności od pożądanej kontroli stężenia glukozy. Leczenie skojarzone należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza.

Jeśli u pacjenta występuje hipoglikemia po przyjęciu 1 mg glimepirydu na dobę, oznacza to możliwość kontroli glikemii za pomocą samej diety.

Ponieważ poprawa kontroli cukrzycy związana jest z większą wrażliwością na insulinę, w czasie leczenia może zmniejszyć się zapotrzebowanie na glimepiryd. Z tego względu, aby zapobiec wystąpieniu hipoglikemii, konieczne jest rozważenie okresowego zmniejszenia dawki lub odstawienie leczenia. Zmiana dawkowania może być także konieczna w przypadku wystąpienia zmiany masy ciała lub trybu życia pacjenta oraz wystąpienia innych czynników zwiększających ryzyko hipo- lub hiperglikemii.

- Zastąpienie innych doustnych produktów przeciwcukrzycowych produktem Glimegamma

Możliwe jest dokonanie zmiany sposobu leczenia poprzez zastąpienie innych produktów leczniczych przeciwcukrzycowych produktem Glimegamma.

Podczas zmiany stosowanego dotąd produktu leczniczego na produkt Glimegamma, należy uwzględnić dawkę i okres półtrwania uprzednio stosowanych produktów leczniczych. W niektórych przypadkach, zwłaszcza w odniesieniu do preparatów przeciwcukrzycowych o długim okresie półtrwania (np. chloropropamid), zaleca się zastosowanie kilkudniowego okresu „wmywania” produktu w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji hipoglikemicznych w wyniku wzajemnego nasilenia działania produktów leczniczych.

Zalecana dawka początkowa wynosi 1 mg glimepirydu na dobę.

W zależności od odpowiedzi, dawka glimepirydu może być zwiększana stopniowo w sposób opisany powyżej.

- Zastąpienie insuliny produktem leczniczym Glimegamma

W wyjątkowych przypadkach, u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną, może być wskazana zmiana z insuliny na produkt leczniczy Glimegamma. Zmiana musi następować pod ścisłą kontrolą lekarską.

Specjalne grupy pacjentów

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby Patrz punkt 4.3

Dzieci i młodzież

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania glimepirydu u pacjentów w wieku poniżej 8 lat. Dla dzieci w wieku od 8 do 17 lat, istnieją ograniczone dane w stosowaniu glimepirydu w monoterapii (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności u dzieci są niewystarczające i dlatego stosowanie u tej grupy pacjentów nie jest zalecane.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Zwykle pojedyncza dawka dobową glimepirydu jest wystarczająca. Zaleca się przyjmowanie tej dawki bezpośrednio przed śniadaniem lub w trakcie pożywnej śniadania lub – jeśli nie jest jedzone – w trakcie pierwszego dużego posiłku.

W przypadku pominięcia dawki, nie należy zwiększać następnej dawki. Tabletki należy połykać nie rozgryzając ich, popijając odpowiednią ilością płynu.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję, inne pochodne sulfonilomocznika lub sulfonamidy albo na którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1
- cukrzyca insulinozależna
- śpiączka cukrzycowa
- kwasica ketonowa
- ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby. W ciężkich zaburzeniach czynności nerek lub wątroby konieczna jest zmiana na leczenie insuliną.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Glimegamma należy przyjmować krótko przed lub w czasie trwania posiłku.

Jeśli posiłki spożywane są o nieregularnych porach lub pomijane całkowicie, leczenie z zastosowaniem produktu Glimegamma może prowadzić do hipoglikemii. Objawami hipoglikemii mogą być: ból głowy, niepokojący głód, nudności, wymioty, zmęczenie, senność, zaburzenia snu, niepokój ruchowy,

agresywność, zaburzenia koncentracji, czujności i czasu reakcji, depresja, dezorientacja, zaburzenia mowy i widzenia, afazja, drżenia, niedowład, zaburzenia czucia, zawroty głowy, bezradność, utrata samokontroli, delirium, drgawki pochodzenia mózgowego, ospałość oraz utrata świadomości do stanu śpiączki włącznie, płytki oddech i zwolnienie akcji serca.

Ponadto obecne mogą być objawy kompensacji adrenergicznej takie jak potliwość, wilgotna skóra, niepokój, przyspieszenie czynności serca, nadciśnienie, kołatanie serca, dławica piersiowa i arytmia.

Kliniczny obraz ciężkiego napadu hipoglikemii może przypominać udar. Objawy zazwyczaj mogą być szybko skorygowane przez podanie węglowodanów (cukru). Sztuczne środki słodzące nie są skuteczne.

Doświadczenia uzyskane podczas stosowania innych pochodnych sulfonilomocznika wskazują, że pomimo początkowego osiągnięcia zamierzonej skuteczności, może nastąpić nawrót hipoglikemii.

Ciężka długotrwała hipoglikemia kontrolowana jedynie czasowo za pomocą zwykle stosowanych ilości cukru, wymaga natychmiastowej interwencji lekarza i niekiedy hospitalizacji.

Czynniki sprzyjające powstawanie hipoglikemii:

- niechęć lub (szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku) niezdolność do współdziałania
- niedożywienie, nieregularne spożywanie posiłków, pomijanie posiłków lub okresy postu
- brak równowagi między wysiłkiem fizycznym, a spożyciem węglowodanów
- zmiana diety
- spożywanie alkoholu, zwłaszcza z jednoczesnym pomijaniem posiłków
- zaburzenia czynności nerek
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- przedawkowanie produktu leczniczego Glimegamma
- niektóre niewyrównane zaburzenia czynności gruczołów wydzielania wewnętrznego wpływające na metabolizm węglowodanów lub na kompensacyjne wyrównanie hipoglikemii (np. niektóre zaburzenia czynności tarczycy i przedniego płata przysadki mózgowej lub niewydolność kory nadnerczy)
- jednoczesne podawanie niektórych innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

Stosowanie produktu leczniczego Glimegamma wymaga regularnego kontrolowania stężenia glukozy we krwi i moczu. Dodatkowo zalecane jest oznaczanie stężenia glikowanej hemoglobiny.

W czasie stosowania produktu leczniczego Glimegamma wymagane jest regularne kontrolowanie czynności wątroby oraz obrazu krwi (szczególnie liczby leukocytów i trombocytów).

W warunkach stresu (np. wypadki, zabiegi chirurgiczne z ostrych wskazań, zakażenia przebiegające z gorączką itd.) może być wskazana czasowa zmiana leczenia na insulinę.

Brak jest doświadczeń ze stosowaniem glimepirydu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby lub u pacjentów dializowanych. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub wątroby wskazana jest zmiana na leczenie insuliną.

Leczenie pacjentów z niedoborem G6PD z zastosowaniem pochodnych sulfonilomocznika może prowadzić do anemii hemolitycznej. Ponieważ glimepiryd należy do klasy pochodnych sulfonilomocznika, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z niedoborem G6PD oraz należy rozważyć zastosowanie produktów nie będących pochodnymi sulfonilomocznika.

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

Produkt leczniczy Glimegamma 6 mg, tabletki zawiera barwnik żółcień pomarańczowa FCF (E110), który może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jeśli produkt leczniczy Glimegamma stosowany jest jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, może to spowodować niepożądane nasilenie lub osłabienie działania hipoglikemizującego. Dlatego stosowanie innych produktów leczniczych może mieć miejsce tylko za zgodą (lub z przepisem) lekarza.

Glimepiryd metabolizowany jest z udziałem cytochromu P450 2C9 (CYP2C9). Wiadomo, że na metabolizm ten ma wpływ jednoczesne stosowanie leków indukujących izoenzym CYP2C9 (np. ryfampicyna) lub hamujących CYP2C9 (np. flukonazol).

Wyniki z badań interakcji *in vivo* wykazują, że AUC glimepirydu zwiększa się około dwukrotnie podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu, który jest głównym potencjalnym inhibitorem izoenzymu CYP2C9.

Na podstawie doświadczenia z glimepirydem i z innymi pochodnymi sulfonilomocznika należy wymienić poniższe interakcje.

Nasilenie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi, a co za tym idzie wystąpienie w niektórych przypadkach hipoglikemii, może mieć miejsce w następstwie jednoczesnego przyjęcia z produktem leczniczym Glimegamma jednego z następujących produktów leczniczych:

- fenylbutazon, azapropazon i oksyfenbutazon
- insulina i doustne przeciwcukrzycowe produkty lecznicze jak metformina
- salicylany i kwas p-aminosalicylowy
- steroidy anaboliczne i męskie hormony płciowe
- chloramfenikol, niektóre długo działające sulfonamidy, tetracykliny, antybiotyki z grupy chinolonów i klarytromycyna
- przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny
- fenfluramina
- dizopiramid
- fibraty
- inhibitory ACE
- fluoksetyna, inhibitory MAO,
- allopurinol, probenecyd, sulfinpirazon
- sympatykomimetyki
- cyklofosfamid, trofosfamid i ifosfamid
- mikonazol, flukonazol
- pentoksyfilina (duże dawki podawane parenteralnie)
- trytokwalina.

Osłabienie działania obniżającego stężenie glukozy we krwi, a co za tym idzie wystąpienie w niektórych przypadkach zwiększenia stężenia glukozy we krwi może mieć miejsce w następstwie jednoczesnego stosowania jednego z następujących leków:

- estrogeny lub progestageny
- saluretyki, diuretyki tiazydowe
- leki stymulujące tarczycę, glukokortykoidy
- pochodne fenotiazyny, chloropromazyna
- adrenalina i sympatykomimetyki
- kwas nikotynowy (duże dawki) i pochodne kwasu nikotynowego
- środki przeczyszczające (długotrwałe stosowanie)
- fenytoina, diazoksyd
- glukagon, barbiturany i ryfampicyna
- acetazolamid.

Antagoniści receptora H₂, betablokery, klonidyna i rezerpina mogą prowadzić zarówno do nasilenia jak i do osłabienia działania obniżającego stężenie glukozy we krwi.

Pod wpływem produktów leczniczych o działaniu sympatykolytycznym, takich jak betablokery, klonidyna, guanetydyna i rezerpina, osłabieniu lub zniesieniu mogą ulec objawy wywołanego hipoglikemią kompensacyjnego pobudzenia układu adrenergicznego.

Spożywanie alkoholu 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 stężenie glukozy we krwi podczas ciąży wiąże się z wyższą 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 planujące ciążę powinny poinformować o tym lekarza.

Ryzyko związane ze stosowaniem glimepirydu

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania glimepirydu w czasie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, związany prawdopodobnie z działaniem farmakologicznym (hipoglikemia) glimepirydu (patrz punkt 5.3).

W konsekwencji nie zaleca się stosowania glimepirydu przez cały okres ciąży.

Jeżeli pacjentka leczona glimepirydem jest w ciąży lub planuje ciążę, należy jak najszybciej zastąpić ten sposób leczenia na terapię insuliną.

Karmienie piersią

Brak jest danych na temat przenikania do mleka ludzkiego. Glimepiryd przenika do mleka szczurów. Ponieważ inne pochodne sulfonilomocznika przenikają do mleka karmiących oraz ze względu na ryzyko hipoglikemii u noworodków, nie zaleca się podczas stosowania glimepirydu karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących zdolności do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Zdolność pacjentów do koncentracji i szybkość ich reakcji może być upośledzona w następstwie hipoglikemii lub hiperglikemii lub na przykład z powodu zaburzeń wzroku. Może to stwarzać zagrożenie w sytuacjach, gdy zdolności te są szczególnie istotne (np. prowadzenie samochodu lub obsługa maszyn).

Pacjenci powinni być uprzedzeni, że w czasie prowadzenia samochodu powinni unikać sytuacji mogących prowadzić do wystąpienia hipoglikemii. Jest to szczególnie ważne u pacjentów, u których nie występują lub występują w nieznacznym nasileniu objawy początkowe hipoglikemii oraz u pacjentów, u których często występuje hipoglikemia. W takich przypadkach należy rozważyć, czy prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie urządzeń przez pacjenta jest wskazane.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych, które występowały w związku z podawaniem glimepirydu i innych pochodnych sulfonilomocznika wymieniono poniżej według malejącej częstości występowania według klasyfikacji układów i narządów

Częstość występowania:

bardzo często	$\geq 1/10$;
często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$;
niezbyt często	$\geq 1/1000$ do $< 1/100$;
rzadko	$\geq 1/10000$ do $< 1/1000$;
bardzo rzadko	$< 1/10000$;
częstość nieznana (częstość nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych)	

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko:	trombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia, agranulocytoza, erytopenia, niedokrwistość hemolityczna, pancytopenia, które zwykle ustępują po odstawieniu leczenia.
Częstość nieznana:	ciężka trombocytopenia z liczbą płytek krwi mniejszą niż 10 000/ μ l i plamica małopłytkowa

Zaburzenia układu odpornościowego

Bardzo rzadko:	leukocytoklastyczne zapalenie naczyń krwionośnych, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości z możliwością przybrania ciężkiej postaci z dusznością, spadkiem ciśnienia krwi i czasem wstrząsem.
Częstość nieznana:	możliwe jest wystąpienie krzyżowej zdolności wywołania alergii przez pochodne sylfonylomocznika, sulfonamidy lub podobne substancje.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko:	hipoglikemia.
Reakcje hipoglikemiczne najczęściej występują nagle, mogą być ciężkie i nie zawsze są łatwe do skorygowania. Wystąpienie takich reakcji zależy, podobnie jak w przypadku innych terapii hipoglikemii, od indywidualnych czynników takich jak przyzwyczajenia dietetyczne i dawkowanie (patrz punkt 4.4).	

Zaburzenia oka

Częstość nieznana:	zaburzenia widzenia wynikające ze zmiany stężenia glukozy we krwi mogą wystąpić szczególnie w początkowym okresie leczenia.
--------------------	---

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo rzadko:	nudności, wymioty, biegunka, uczucie pełności w żołądku, ból brzucha, co prowadzi rzadko do przerwania leczenia.
----------------	--

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko:	upośledzenie czynności wątroby (np. cholestaza i żółtaczką), zapalenie wątroby i niewydolność wątroby
Częstość nieznana:	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana:	reakcje nadwrażliwości ze strony skóry takie jak świąd, wysypka, pokrzywka i nadwrażliwość na światło.
--------------------	--

Badania diagnostyczne:

Bardzo rzadko:	zmniejszenie stężenia sodu we krwi.
----------------	-------------------------------------

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 181 C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W wyniku 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 po zażyciu. W większości przypadków zalecana jest obserwacja w szpitalu. Mogą wystąpić nudności, wymioty i bóle nadbrzusza. Hipoglikemii mogą towarzyszyć objawy neurologiczne takie jak: niepokój ruchowy, drżenia, zaburzenia widzenia, trudności z koordynacją ruchu, senność, śpiączka i drgawki.

Leczenie

Początkowo leczenie polega na ograniczeniu wchłaniania poprzez wywołanie wymiotów, a następnie podanie do wypicia wody lub lemoniady z węglem aktywowanym (adsorbent) oraz siarczanu sodu (środek przeczyszczający). W przypadku przyjęcia dużej dawki zalecane jest płukanie żołądka, a następnie podanie węgla aktywowanego i siarczanu sodu. W przypadku przedawkowania o ciężkim przebiegu konieczna jest hospitalizacja na oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy jak najszybciej podać 50 ml 50% roztworu glukozy, jeśli konieczne poprzez wstrzyknięcie dożylnie (bolus), a następnie roztwór 10% w postaci wlewu dożylnego, dokładnie monitorując stężenie glukozy we krwi. Dalsze leczenie jest objawowe.

Dzieci i młodzież

W szczególnych przypadkach, gdy leczenie hipoglikemii dotyczy przypadkowego przyjęcia produktu leczniczego Glimegamma przez niemowlęta i małe dzieci, dawka glukozy musi być dokładnie kontrolowana, aby uniknąć niebezpieczeństwa wystąpienia hiperglikemii. Stężenie glukozy we krwi musi być ściśle monitorowane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, doustne leki hipoglikemizujące, pochodne sulfonylomocznika.

Kod ATC: A10B B12

Glimepiryd jest aktywną substancją hipoglikemiczną należącą do pochodnych sulfonylomocznika. Może być stosowany w leczeniu cukrzycy insulinoniezależnej.

Działanie glimepirydu polega głównie na stymulowaniu wydzielania insuliny z komórek beta trzustki. Podobnie jak w przypadku innych pochodnych sulfonylomocznika, mechanizm działania związany jest ze zwiększeniem reakcji komórek beta trzustki na fizjologiczny bodziec jakim jest glukoza. Dodatkowo glimepiryd prawdopodobnie działa pozatrzustkowo, co także jest sugerowane w przypadku innych pochodnych sulfonylomocznika.

- Uwalnianie insuliny:

Pochodne sulfonylomocznika wpływają na wydzielanie insuliny zamykając ATP-zależny kanał potasowy w komórkach beta trzustki. Zamknięcie kanału potasowego powoduje depolaryzację komórki beta i w rezultacie w wyniku otwarcia kanałów wapiennych, zwiększony napływ jonów wapnia do komórki. Prowadzi to do uwalniania insuliny na drodze egzocytozy.

Glimepiryd wiąże się nietrwale z białkiem błonowym komórek beta, związanym z kanałem potasowym zależnym od ATP. Miejsce wiązania różni się od zwykle zajmowanego przez pochodne sulfonilomocznika.

- Działanie pozatrzustkowe:

Do pozatrzustkowych skutków działania glimepirydu należy zwiększenie wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę oraz zmniejszenie wychwyty insuliny przez wątrobę.

Wychwyt glukozy z krwi do obwodowych tkanek mięśniowych i tłuszczowych odbywa się z udziałem specjalnego białka transportującego zlokalizowanego w błonie komórkowej. Transport glukozy do tych tkanek jest etapem ograniczającym zużytkowanie glukozy. Glimepiryd bardzo szybko zwiększa liczbę aktywnych cząsteczek transportujących glukozę w błonie mięśni i tkanki tłuszczowej, co stymuluje wychwyt glukozy.

Glimepiryd zwiększa aktywność fosfolipazy C specyficznej dla glikozylofosfatydilinozytolu, co może być związane ze stymulacją przez lek lipogenezy i glikogenezy w izolowanych komórkach mięśniowych i tłuszczowych.

Glimepiryd hamuje wytwarzanie glukozy w wątrobie dzięki zwiększeniu wewnątrzkomórkowego stężenia fruktozo-2,6-difosforanu, który hamuje glukoneogenezę.

- Działanie ogólne

U zdrowych osób, minimalna skuteczna dawka glimepirydu wynosi około 0,6 mg. Działanie glimepirydu jest zależne od dawki i powtarzalne. Podczas stosowania glimepirydu zachowana jest fizjologiczna odpowiedź na intensywne ćwiczenia fizyczne, która polega na zmniejszeniu wydzielania insuliny. Nie stwierdzono istotnych różnic w działaniu produktu leczniczego podanego na 30 minut przed posiłkiem i bezpośrednio przed posiłkiem. U pacjentów z cukrzycą dobra kontrola metaboliczna utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu pojedynczej dawki dobowej.

Pomimo, że hydroksymetabolit glimepirydu powoduje niewielkie, lecz istotne zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy zdrowych osób, przyjmuje się, że stanowi to jedynie niewielką część ogólnego działania leku.

- Leczenie skojarzone z metforminą

W jednym badaniu klinicznym wykazano poprawę kontroli metabolicznej w leczeniu skojarzonym z glimepirydem w porównaniu z leczeniem tylko metforminą u pacjentów, u których kontrola metaboliczna maksymalną dawką dobową metforminy była niezadowalająca.

- Leczenie skojarzone z insuliną

Dane dotyczące leczenia skojarzonego z insuliną są ograniczone. U pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną glikemią maksymalną dawką glimepirydu możliwe jest równoległe rozpoczęcie leczenia insuliną. W dwóch badaniach leczenie skojarzone pozwoliło na osiągnięcie poprawy kontroli metabolicznej tego samego stopnia, jak w przypadku monoterapii insuliną, lecz z zastosowaniem mniejszej średniej dawki insuliny w terapii skojarzonej.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono kontrolowane badania kliniczne (glimepiryd w dawce do 8 mg na dobę lub metformina w dawce 2000 mg na dobę) trwające 24 tygodnie u 285 dzieci (w wieku 8-17 lat) z cukrzycą typu 2. Zarówno glimepiryd jak i metformina wykazały znaczący spadek HbA_{1c} w stosunku do stanu wyjściowego (glimepiryd – 0,95; se 0,41; metformina – 1,39; se 0,40. Jednak glimepiryd nie osiągnął kryterium nie-niższości do metforminy w znaczeniu zmiany od wartości wyjściowej HbA_{1c}. Różnica w leczeniu wynosiła 0,44% na korzyść metforminy.

Górny zakres (1,05) 95% przedziału ufności dla tej różnicy nie zawierał się w zakresie równoważności, wynoszącej 0,3%. Podczas leczenia glimepirydem 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 u dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Wchłanianie

Po podaniu doustnym biodostępność glimepirydu jest całkowita. Pokarm nie wywiera istotnego wpływu na wchłanianie, poza niewielkim zmniejszeniem szybkości wchłaniania. Po podaniu doustnym maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) osiągane jest po około 2,5 godzinach (ok. 0,3 µg/ml podczas wielokrotnego podawania dawki dobowej 4 mg). C_{max} i AUC (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu) wykazują liniową zależność od dawki.

- Dystrybucja:

Glimepiryd ma bardzo małą objętość dystrybucji (ok. 8,8 l), w przybliżeniu równą objętości dystrybucji we frakcji albumin, silne wiązanie z białkami (> 99%) oraz mały klirens (około 48 ml/min). U zwierząt glimepiryd wydzielany jest z mlekiem. Glimepiryd przenika barierę łożyska. Przenikanie przez barierę krew-mózg jest niskie.

- Biotransformacja i wydalanie:

Średni okres półtrwania w surowicy wynosi 5-8 godzin i ma wpływ na stężenie leku w surowicy w warunkach wielokrotnego podania. Po zastosowaniu dużych dawek okres półtrwania ulega niewielkiemu przedłużeniu.

Po podaniu pojedynczej dawki znakowanego glimepirydu, 58% radioaktywności oznaczono w moczu, a 35% w kale. W moczu nie wykryto niezmiennionej substancji. W moczu i kale zidentyfikowano dwa metabolity, pochodzące prawdopodobnie z przemian w wątrobie (głównym enzymem metabolizującym jest CYP2C9): pochodna hydroksylowa i pochodna karboksylowa. Po podaniu doustnym glimepirydu całkowity okres półtrwania metabolitów wynosił odpowiednio 3 do 6 i 5 do 6 godzin.

- Po podaniu jednorazowym i wielokrotnym nie stwierdzono znaczących różnic w farmakokinetyce glimepirydu, a różnice osobnicze również były bardzo niskie. Nie odnotowano istotnej kumulacji leku.

Specjalne grupy pacjentów

Farmakokinetyka była podobna u kobiet i mężczyzn, jak również u pacjentów młodych i w podeszłym wieku (powyżej 65 lat). U pacjentów z małym klirensiem kreatyniny, klirens glimepirydu zwiększał się nieznacznie, a średnie stężenie w surowicy zmniejszało się prawdopodobnie dzięki szybszej eliminacji ze względu na słabsze wiązanie z białkami. Wydalanie obu metabolitów przez nerki było zmniejszone. Nie należy przewidywać zwiększonego ryzyka kumulacji leku w tej grupie pacjentów.

Farmakokinetyka leku podanego 5 pacjentom po zabiegach chirurgicznych na drogach żółciowych, nie chorujących na cukrzycę, była podobna do stwierdzonej u zdrowych osób.

Dzieci i młodzież

Badania farmakokinetyki, bezpieczeństwa i tolerowania glimepirydu w pojedynczej dawce 1 mg u 30 dzieci (4 dzieci w wieku 10-12 lat i 26 dzieci w wieku 12-17 lat) z cukrzycą typu 2 wykazały, że wartość $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} i $t_{1/2}$ są podobne do tych wartości obserwowanych u pacjentów 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 i mogą być spowodowane farmakodynamicznym działaniem (hipoglikemia) substancji czynnej. Wyniki te opierają się na typowych badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, takich jak badania toksyczności po podaniu wielokrotnej dawki, genotoksyczności, karcynogenności i wpływu na rozród. Działania niepożądane obserwowane w późniejszych badaniach (obejmujących embriotoksyczność, teratogenność i

toksyczny wpływ na rozwój płodu) uważane są za wtórne do hipoglikemii spowodowanej u samic i potomstwa działaniem substancji czynnej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K30
Magnezu stearynian
Glimegamma 1 mg, tabletki: Żelaza tlenek czerwony (E172)
Glimegamma 2 mg, tabletki: Żelaza tlenek żółty (E172), indygokarmin, lak (E132)
Glimegamma 3 mg, tabletki: Żelaza tlenek żółty (E172)
Glimegamma 4 mg, tabletki: Indygokarmin, lak (E132)
Glimegamma 6 mg, tabletki: Żółcień pomarańczowa FCF (E110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Glimegamma 1 mg, tabletki: 2 lata
Glimegamma 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg, tabletki: 3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowania po 30, 60 i 120 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne 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

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
71 034 Böblingen
Niemcy

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

Pozwolenie numer 18101/18102/18103/18104/18105

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

14.04.2011/06.04.2012

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

09.01.2015