

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Glibezid 4, 4 mg tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 4 mg glimepirydu (*glimepiridum*)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Glibezid 4 zawiera 199,34 mg laktozy jednowodnej w każdej tabletkce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

*Glibezid 4, 4mg tabletki:*

Tabletki barwy żółtej, w kształcie kapsułki o kanciastej krawędzi, niepowlekane o wymiarach 10,7 x 5,5 mm, z rowkiem ułatwiającym dzielenie po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

### 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Tabletki zawierające 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

##### Dawkowanie

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 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.

Dla różnych schematów dawkowania są dostępne różne dawki

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 dobową 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 glimepirydu 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.

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 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.

#### ***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 produktu leczniczego. W przypadku niektórych leków, szczególnie leków przeciwcukrzycowych o długim okresie półtrwania (np. chlorpropamid), zaleca się zachowanie kilkudniowego okresu na wydalenie leku, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji hipoglikemicznych spowodowanego łącznym działaniem leków. Zalecana dawka początkowa glimepirydu wynosi 1 mg nadobę.

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.

#### **Sposób podawania**

##### **Podanie doustne**

### **4.3. Przeciwwskazania**

Glimepiryd jest przeciwwskazany u pacjentów w następujących przypadkach:

- -nadwrażliwości na substancję czynną, inne pochodne sulfonilomocznika lub sulfonamidu, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- cukrzycy typu 1 (insulinozależna),
- śpiączki cukrzycowej,

- kwasicy ketonowej,
- ciężkich zaburzeń czynności nerek lub wątroby. W przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek lub wątroby konieczna jest zmiana produktu leczniczego na insulinę.

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

Tabletki z glimepirydem 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, zaburzenia 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 arytmia 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 glimepirydu,
- 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 produktów leczniczych (patrz punkt 4.5.).

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

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 produktu leczniczego na insulinę.

Brak jest danych dotyczących stosowania glimepirydu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby oraz u pacjentów dializowanych. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby wskazana jest zmiana produktu leczniczego na insulinę.

Leczenie pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD) pochodnymi sulfonilomocznika może prowadzić do niedokrwistości hemolitycznej. Glimepiryd należy do pochodnych sulfonilomocznika, dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów z niedoborem G6PD i rozważyć zastosowanie innego produktu leczniczego, który nie jest pochodną sulfonilomocznika.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną.

Pacjenci z rzadko występującą nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

#### **4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Jednoczesne przyjmowanie glimepirydu z niektórymi produktami leczniczymi może powodować zarówno nasilenie jak i osłabienie działania hipoglikemizującego glimepirydu. Dlatego też inne produkty lecznicze 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 CYP2C9 (np. ryfampicyna) lub zahamowania (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.

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

Nasilenie działania zmniejszającego stężenie cukru we krwi, prowadzące w niektórych przypadkach do hipoglikemii może wystąpić na skutek przyjmowania jednego z następujących leków:

- insulina oraz doustne leki przeciwcukrzycowe, takie jak metformina,
- salicylany oraz kwas p-aminosalicylowy,
- steroidy anaboliczne i męskie hormony płciowe,
- chloramfenikol, niektóre sulfonamidy o długotrwałym działaniu, tetracykliny, antybiotyki chinolonowe i klarytromycyna,
- leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny,
- dizopiryamid,
- fenfluramina,
- fibraty,
- inhibitory konwertazy angiotensyny,
- fluoksetyna, inhibitory monoaminooksydazy,
- allopurynol, probenecyd, sulfinpyrazon,
- sympatykolityki,
- cyklofosfamid, trofosfamid i ifosfamid,
- 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 przyjęcia jednego z następujących produktów leczniczych:

- 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 sympatykolitycznych, 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.

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

##### Ciąża

##### Ryzyko związane z cukrzycą

Nieprawidłowe stężenie glukozy u kobiet w ciąży jest związane z częstszym występowaniem wrodzonych wad płodu i większą umieralnością okołoporodową noworodków. Należy kontrolować stężenie glukozy u kobiet w ciąży, aby uniknąć ryzyka uszkodzenia płodu. W czasie ciąży należy stosować insulinę. Pacjentki, które planują ciążę powinny poinformować o tym lekarza.

##### Ryzyko związane ze stosowaniem glimepirydu

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania glimepirydu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały działanie toksyczne na płodność, które prawdopodobnie było związane z farmakologicznym działaniem (hipoglikemia) glimepirydu (patrz punkt 5.3).

Glimepirydu nie należy stosować u kobiet w ciąży.

Jeżeli pacjentka stosująca glimepiryd planuje ciążę lub jeżeli w trakcie leczenia zostanie stwierdzona ciąża należy tak szybko jak to możliwe zastąpić leczenie glimepirydem leczeniem insuliną.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo czy glimepiryd przenika do mleka ludzkiego. Glimepiryd przenika do mleka samicy szczurów. Ponieważ inne leki z grupy sulfonilomocznika przenikają do mleka ludzkiego i mogą powodować hipoglikemię u karmionych piersią niemowląt, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia glimepirydem.

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

Nie zostały przeprowadzone badania dotyczące wpływu glimepirydu na zdolność do prowadzenia pojazdów 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 pojazdu 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.

#### 4.8. Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane z badań klinicznych z zastosowaniem produktu Glibezid i innych pochodnych sulfonilomocznika, zostały wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układowo - narządową oraz zgodnie ze zmniejszającą się częstością (bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Częstość nieznana</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	trombocytopenia, leukopenia, erytropenia, granulocytopenia, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, pancytopenia <sup>1)</sup>		ciężka trombocytopenia z liczbą płytek krwi poniżej 10000/ $\mu$ l oraz plamica małopłytkowa
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>		łagodne reakcje nadwrażliwości <sup>2)</sup> , alergiczne zapalenie naczyń	nadwrażliwość krzyżowa na pochodne sulfonilomocznika, sulfonamidów lub substancji pokrewnych
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	hipoglikemia <sup>3)</sup>		
<b>Zaburzenia oka</b>			zaburzenia widzenia <sup>4)</sup>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		nudności, wymioty, biegunka, ucisk lub uczucie pełności żołądka, ból brzucha <sup>5)</sup>	
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		zaburzenia czynności wątroby (np. łącznie z cholestazą lub żółtaczką), zapalenie wątroby i niewydolność wątroby	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			objawy alergii skórnej, takie jak świąd, wysypka oraz pokrzywka, nadwrażliwość na światło
<b>Badania diagnostyczne</b>		zmniejszenie stężenia sodu w surowicy	

<sup>1)</sup> Objawy te zwykle ustępują po odstawieniu leku.

<sup>2)</sup> Łagodne reakcje nadwrażliwości mogą nasilać się do ciężkich reakcji przebiegających z dusznością, spadkiem ciśnienia tętniczego, niekiedy ze wstrząsem.

<sup>3)</sup> Reakcje tego typu występują najczęściej nagle, mogą mieć ciężki przebieg i nie zawsze dają się łatwo wyróżnić. 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).

<sup>4)</sup> Zaburzenia widzenia spowodowane zmianami stężenia cukru we krwi są przemijające i mogą wystąpić zwłaszcza na początku leczenia.

<sup>5)</sup>Dolegliwości żołądkowo-jelitowe rzadko prowadzą do przerwania leczenia.

#### 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 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9. 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, zaburzenia koordynacji, senność, śpiączka oraz drgawki.

Początkowo leczenie polega na ograniczeniu wchłaniania glimepirydu przez podanie aktywowanego węgla (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 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: doustne leki przeciwcukrzycowe: sulfonamidy, pochodne sulfonylomocznika.

Kod ATC: A10B B12

Glimepiryd jest doustnym lekiem hipoglikemizującym, należącym do grupy pochodnych sulfonylomocznika. Może być stosowany w leczeniu cukrzycy insulinozależnej.

Działanie glimepirydu polega głównie na stymulowaniu 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, jakim jest glukoza. Ponadto glimepiryd działa pozatrzustkowo, co prawdopodobnie dotyczy również innych pochodnych sulfonylomocznika.

### **Wydzielanie insuliny**

Leki z grupy pochodnych sulfonilomocznika wpływają na wydzielanie insuliny poprzez zamykanie kanałów potasowych zależnych od ATP w błonie komórek beta trzustki. 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 glikozylfosfatydyloino-zytoli, która może być skorelowana z lipogenezą i glikogenezą wywoływaną przez lek w izolowanych komórkach mięśniowych i tłuszczowych.

Glimepiryd hamuje wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez zwiększanie wewnątrz-komórkowego 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, zadowalająca 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 niezadowalająca.

### **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.

## **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.

### 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 glimepirydu, 58% radio-aktywności 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): 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.

#### *Szczególne populacje pacjentów*

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, nie chorującym na cukrzycę, była zbliżona do tej stwierdzonej u osób zdrowych.

### **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, karcyno-genności, wpływu na rozwój płodu. Działania niepożądane (embriotoksyczność, teratogenność i toksyczność rozwojowa) uważane były za wynik działania hipoglikemizującego substancji czynnej u samic i potomstwa.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Powidon  
Polisorbat 80  
Talk  
Magnezu stearynian  
Żelaza tlenek żółty (E172).

## **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3. Okres ważności**

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium: 2 lata

## **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium:  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.  
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

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

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku .

Blister:  
10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 oraz 120 tabletek; 500 tabletek (opakowanie szpitalne)  
10x1, 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1, 100x1, 120x1 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**

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.  
Jankovcova 1569/2c  
170 00 Praga 7  
Republika Czeska

## **8. NUMERY POZWOLEN NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

12546

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

12.12.2006 r.

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

11.03.2016