

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Glibetic 1 mg, tabletki
Glibetic 2 mg, tabletki
Glibetic 3 mg, tabletki
Glibetic 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Glibetic 1 mg, tabletki
Każda tabletką zawiera 1 mg glimepirydu (*Glimepiridum*).

Glibetic 2 mg, tabletki
Każda tabletką zawiera 2 mg glimepirydu (*Glimepiridum*).

Glibetic 3 mg, tabletki
Każda tabletką zawiera 3 mg glimepirydu (*Glimepiridum*).

Glibetic 4 mg, tabletki
Każda tabletką zawiera 4 mg glimepirydu (*Glimepiridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Glibetic 1 mg, tabletki: tabletką podłużna, różowa, z kreską dzielącą z obydwu stron.
Glibetic 2 mg, tabletki: tabletką podłużna, zielona, z kreską dzielącą z obydwu stron.
Glibetic 3 mg, tabletki: tabletką podłużna, kremowa, z kreską dzielącą z obydwu stron.
Glibetic 4 mg, tabletki: tabletką podłużna, niebieska, z kreską dzielącą z obydwu stron.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Glibetic 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 zaleconej 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.

Dostępne są tabletki o różnej mocy w celu dostosowania do zalecanego schematu dawkowania.

W przypadku braku zadowalającej kontroli glikemii, dawkę należy stopniowo zwiększać, na podstawie wyników kontroli glikemii, w odstępach 1-2 tygodniowych do osiągnięcia dawki dobowej 2 mg, 3 mg 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, należy rozpocząć podawanie glimepirydu 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, należy rozpocząć podawanie insuliny 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 produktu 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 produktu.

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 produktu. Zmianę dawkowania należy także rozważyć w przypadku wystąpienia zmiany masy ciała lub trybu życia pacjenta oraz wystąpienia innych czynników zwiększających ryzyko hipo- lub hiperglikemii.

Zastąpienie innych doustnych leków przeciwcukrzycowych produktem Glibetic

Możliwe jest dokonanie zmiany sposobu leczenia zastępując inne doustne leki przeciwcukrzycowe produktem Glibetic. Podczas zmiany leczenia na produkt Glibetic, 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 kilkudniowej przerwy w przyjmowaniu leków, potrzebnej na usunięcie leku z organizmu, w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii powodowanego łącznym działaniem leków.

Zalecana dawka początkowa produktu Glibetic wynosi 1 mg na dobę.

W zależności od reakcji na leczenie, dawka glimepirydu może być stopniowo zwiększana zgodnie z powyższymi zaleceniami.

Zastąpienie insuliny produktem Glibetic

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.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby:

Patrz punkt 4.3.

Dzieci i młodzież:

Nie ma danych dotyczących stosowania glimepirydu u pacjentów w wieku poniżej 8 lat. W przypadku dzieci w wieku od 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.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Glimepirydu nie należy stosować następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną, inne pochodne sulfonilomocznika lub sulfonamidu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- cukrzyca typu 1 (insulinozależna)
- śpiączka cukrzycowa
- kwasica ketonowa
- ciężkie zaburzenie czynności nerek lub wątroby. W takim przypadku konieczna jest zmiana leku na insulinę.

Stosowanie glimepirydu u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Glibetic należy przyjmować na krótko przed posiłkiem 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 produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

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

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

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

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

Leczenie pochodnymi sulfonilomocznika pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (G6PD) może prowadzić do niedokrwistości hemolitycznej. Ponieważ glimepiryd należy do grupy pochodnych sulfonilomocznika, dlatego należy go ostrożnie stosować u pacjentów z niedoborem G6PD i należy rozważyć leczenie alternatywne produktami leczniczymi nie należącymi do pochodnych sulfonilomocznika.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne przyjmowanie produktu Glibetic z niektórymi lekami może powodować zarówno nasilenie, jak i osłabienie działania hipoglikemizującego glimepirydu. Dlatego też inne produkty lecznicze można przyjmować tylko za zgodą (lub z przepisem) lekarza.

Glimepiryd jest metabolizowany przez enzym cytochromu P450 2C9 (CYP2C9). Wiadomo, że na metabolizm glimepirydu ma wpływ jednoczesne stosowanie produktów leczniczych 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.

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

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 i oksyfenbutazon;
- insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe, takie jak metformina;
- salicylany i kwas paraaminosalicylowy;
- steroidy anaboliczne i męskie hormony płciowe;
- chloramfenikol;
- niektóre sulfonamidy długo działające, tetracykliny, antybiotyki chinolonowe i klarytromycyna;
- leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny;
- fenfluramina;
- dyzopiramid;
- fibraty;
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE);
- fluoksetyna, inhibitory MAO;
- allopuryinol, probenecyd, sulfinpirazon;
- sympatykolityki;
- cyklofosfamidy, trofosfamidy i ifosfamidy;
- mikonazol, flukonazol;
- pentoksyfilina (duże dawki podawane parenteralnie);
- 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, glikokortykoidy;
- pochodne fenotiazyny, chloropromazyna;
- adrenalina i sympatykomimetyki;
- kwas nikotynowy (w dużych dawkach) oraz pochodne kwasu nikotynowego;
- leki przeczyszczające (długotrwałe stosowanie);
- fenytoina, diazoksyd;
- glukagon, barbiturany oraz ryfampicyna;
- acetazolamid.

Antagoniści receptora H₂, leki blokujące receptory β-adrenergiczne, klonidyna oraz rezerpina mogą powodować zarówno nasilenie jak i osłabienie działania hipoglikemizującego.

Pod wpływem działania leków 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 stężenia glukozy we krwi w czasie ciąży wiążą 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. Pacjentka, która planuje ciążę powinna poinformować o tym lekarza.

Ryzyko związane ze stosowaniem glicemipirydu

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania glicemipirydu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, związaną prawdopodobnie z działaniem farmakologicznym (hipoglikemia) glicemipirydu (patrz punkt 5.3). Z tego powodu stosowanie glicemipirydu w całym okresie ciąży jest przeciwwskazane. Jeśli pacjentka leczona glicemipirydem zajdzie w ciążę lub ją planuje, należy zastąpić jak najszybciej ten sposób leczenia terapią insulinową.

Karmienie piersią

Brak jest danych na temat przenikania glicemipirydu do mleka matek karmiących. Glicemipiryd przenika do mleka szczurów. Ponieważ inne pochodne sulfonilomocznika przenikają do mleka matek karmiących oraz ze względu na ryzyko hipoglikemii u noworodków, nie należy podawać glicemipirydu podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wykonano badań wpływu na zdolność 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 maszyn jest wskazane.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane opisuje się na podstawie badań z zastosowaniem glicemipirydu i innych pochodnych sulfonilomocznika.

Przyjęto następującą klasyfikację częstości występowania działań niepożądanych:

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: $< 1/10\ 000$

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość, granulocytopenia, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna oraz pancytopenia. Powyższe objawy na ogół ustępują po odstawieniu produktu.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, łagodne reakcje nadwrażliwości. Łagodne reakcje nadwrażliwości mogą przybrać ciężką postać, z dusznością, obniżeniem ciśnienia tętniczego i czasem wstrząsem.

Częstość nieznana: nadwrażliwość krzyżowa na pochodne sulfonilomocznika, sulfonamidów lub substancji pokrewnych.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: hipoglikemia.

Hipoglikemia przeważnie występuje nagle, może mieć ciężką postać i przebieg, nie zawsze daje się łatwo wyrównać. Podobnie jak w przypadku innych leków hipoglikemizujących występowanie powyższych objawów zależy od indywidualnych czynników, takich jak nawyki żywieniowe i dawkowanie (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: zaburzenia widzenia.

Przemijające zaburzenia widzenia występują zazwyczaj w początkowym okresie leczenia i są spowodowane zmianami stężenia glukozy we krwi.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo rzadko: nudności, wymioty oraz biegunka, ucisk lub uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból brzucha.

Dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego rzadko prowadzą do odstawienia produktu.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: zaburzenia czynności wątroby (np. łącznie z cholestazą lub żółtaczką), zapalenie wątroby mogące prowadzić do niewydolności wątroby.

Częstość nieznana: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: objawy alergii skórnej, takie jak świąd, wysypka oraz pokrzywka, nadwrażliwość na światło.

Badania diagnostyczne

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 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania 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 szpitalną. 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 glibepirydu przez wywołanie wymiotów, a następnie podanie aktywnego węgla (adsorbent) oraz siarczanu sodu (środek przeczyszczający). W przypadku przyjęcia dużej dawki produktu zaleca się płukanie żołądka, a następnie podanie aktywnego 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 glibepirydu 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: A10BB12

Glibepiryd jest doustnym lekiem hipoglikemizującym, należącym do grupy pochodnych sulfonylomocznika. Może być stosowany w leczeniu cukrzycy insulinoniezależnej (typ 2.).

Działanie glibepirydu 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 glibepiryd działa pozatrzustkowo, co prawdopodobnie dotyczy również innych pochodnych sulfonylomocznika.

Wydzielanie insuliny

Leki z grupy pochodnych sulfonylomocznika 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.

Glibepiryd 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 sulfonylomocznika.

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. Glibepiryd 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-bifosforanu, który z kolei hamuje glukoneogenezę.

Działanie ogólne

U osób zdrowych minimalna skuteczna doustna dawka terapeutyczna glimepirydu wynosi około 0,6 mg. Działanie glimepirydu zależy od dawki i jest powtarzalne. Reakcja fizjologiczna na ćwiczenia fizyczne 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.

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 8 mg na dobę lub metformina w dawce do 2000 mg na dobę). Zarówno w grupie glimepirydu jak i metforminy obserwowano znaczne obniżenie HbA_{1c} 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_{1c} w stosunku do wartości wyjściowych. Różnica pomiędzy tymi lekami wyniosła 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 osiągnięte w ciągu około 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% 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.

Specjalne grupy pacjentów

Farmakokinetyka produktu 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 produktu podanego pięciu pacjentom po zabiegach chirurgicznych na drogach żółciowych, nie chorującym 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 dotyczą typowych badań farmakologicznych bezpieczeństwa stosowania leku, badań toksyczności po podaniu wielokrotnej dawki, genotoksyczności, karcynogenności, 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

Glibetic 1 mg:
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa
Laktoza
Powidon
Magnezu stearynian
Tlenek żelaza czerwony (E172)

Glibetic 2 mg:
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa
Laktoza
Powidon
Magnezu stearynian
Tlenek żelaza żółty (E172)
Indygokarmina (E132)

Glibetic 3 mg:
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa
Laktoza
Powidon
Magnezu stearynian
Tlenek żelaza żółty (E172)

Glibetic 4 mg:
Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa
Laktoza
Powidon
Magnezu stearynian
Indygokarmina (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/PVC, w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 30 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glibetic 1 mg: 10976
Glibetic 2 mg: 10975
Glibetic 3 mg: 10974
Glibetic 4 mg: 10973

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.04.2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08.03.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.12.2016 r.

Charakterystyka Produktu Leczniczego zgodna
z Zawiadomieniem Prezesa URPLW MiPB UR.DZL.ZLN.4020.00109.2016.JS3.2 z dn. 29.12.2016 r.