

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symglic, 1 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 1 mg glimepirydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki 1 mg zawiera 138,95 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Tabletki są koloru różowego, podłużne, z rowkiem ułatwiającym dzielenie po obydwu stronach.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Symglic stosuje się w leczeniu cukrzycy typu 2, gdy same ograniczenia dietetyczne, ćwiczenia fizyczne oraz zmniejszenie masy ciała nie są wystarczająco skuteczne.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podstawą skutecznego leczenia cukrzycy jest przestrzeganie odpowiedniej diety, regularne ćwiczenia fizyczne, jak również cykliczne badania krwi i moczu. Tabletki lub insulina nie są skuteczne, jeśli pacjent nie przestrzega zaleconej diety.

##### Dawkowanie

Dawkowanie zależy od wyników oznaczeń stężenia glukozy we krwi i moczu.

Początkowo glimepiryd podaje się w dawce 1 mg na dobę. Jeśli osiągnięta zostanie odpowiednia kontrola glikemii, dawkę tę należy stosować w leczeniu podtrzymującym.

Produkt leczniczy dostępny jest w dawkach umożliwiającym zastosowanie różnych schematów leczenia.

W przypadku braku zadowalającej kontroli, dawkę należy zwiększać stopniowo, na podstawie wyników kontroli glikemii, w 1-2 tygodniowych odstępach między kolejnymi wielkościami dawek, do dawki dobowej 2, 3 lub 4 mg glimepirydu.

Dawka glimepirydu większa niż 4 mg na dobę daje lepsze wyniki tylko w wyjątkowych przypadkach.

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, leczenie skojarzone z glimepirydem rozpoczyna się od małych dawek, które zwiększa się 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 leczniczego Symglic nie uzyskano zadowalającej kontroli, można w razie konieczności rozpocząć jednoczesne leczenie insuliną. Utrzymując dawkę glimepirydu, leczenie skojarzone z insuliną rozpoczyna się od małych dawek, które zwiększa się, w zależności od pożądanego poziomu stężenia glukozy. Leczenie skojarzone należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza.

Zwykle pojedyncza dawka dobową glimepirydu jest wystarczająca. Zaleca się przyjmowanie leku na krótko przed lub w trakcie obfitego śniadania, lub – gdy pominięto śniadanie – na krótko przed lub w trakcie pierwszego głównego posiłku.

W przypadku pominięcia dawki, nie należy zwiększać następnej dawki leku.

Wystąpienie u pacjenta hipoglikemii po przyjęciu 1 mg glimepirydu na dobę oznacza możliwość kontroli glikemii wyłącznie 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, na pewnym etapie, rozważenie okresowego zmniejszenia dawki lub odstawienia leku. Zmiana dawkowania może być także konieczna w przypadku zmiany masy ciała lub trybu życia pacjenta oraz wystąpienia innych czynników zwiększających ryzyko hipo- lub hiperglikemii.

#### *Zastąpienie innych doustnych leków przeciwcukrzycowych produktem leczniczym Symglic*

Na ogół możliwe jest dokonanie zmiany sposobu leczenia, zastępując inne doustne leki przeciwcukrzycowe produktem leczniczym Symglic. Przy zmianie leczenia na Symglic 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 zastosowanie kilkudniowego okresu „wymywania” leku z organizmu, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia reakcji hipoglikemicznych w wyniku wzajemnego nasilenia działania leków. Zalecana dawka początkowa glimepirydu wynosi 1 mg na dobę.

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

#### *Zastąpienie insuliny produktem leczniczym Symglic*

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

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby*

Patrz punkt 4.3.

##### *Dzieci i młodzież*

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania glimepirydu u pacjentów w wieku poniżej 8 lat. Istnieje niewiele danych dotyczących stosowania glimepirydu u pacjentów w wieku od 8 do 17 lat w monoterapii (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Ponieważ dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci i młodzieży są niewystarczające, nie zaleca się stosowania.

#### Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Tabletki należy połykać w całości, popijając niewielką ilością wody.

### 4.3 Przeciwwskazania

Symglic jest przeciwwskazany w 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 zaburzenia czynności nerek lub wątroby. W przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek lub wątroby konieczna jest zmiana leku na insulinę;
- ciąża;
- karmienie piersią.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Symglic należy przyjmować krótko przed posiłkiem lub podczas posiłku.

Gdy posiłki są przyjmowane o nieregularnych porach lub w ogóle pomijane, leczenie produktem leczniczym Symglic może prowadzić do hipoglikemii. Objawami hipoglikemii mogą być: bóle głowy, niepohamowany głód, nudności, wymioty, zmęczenie, 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, płytki oddech oraz bradykardia.

Ponadto, mogą wystąpić objawy zaburzenia regulacji układu adrenergicznego, takie jak pocenie się, wilgotna skóra, niepokój, tachykardia, nadciśnienie tętnicze, palpacje, dławica piersiowa oraz zaburzenia rytmu serca.

Obraz kliniczny w ciężkiej hipoglikemii może przypominać udar.

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

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

Ciężka lub długotrwała hipoglikemia, wyrównywana jedynie doraźnie przez przyjęcie zwykle stosowanych ilości cukru, wymaga natychmiastowego leczenia farmakologicznego, a czasami hospitalizacji.

Do czynników mogących wpłynąć na rozwój hipoglikemii należą:

- niechęć lub (częściej u pacjentów w podeszłym wieku) niezdolność pacjenta do współpracy z lekarzem;
- niedożywienie, nieregularne przyjmowanie posiłków lub pomijanie posiłków, okresy postu;
- zmiana diety;
- brak równowagi pomiędzy wysiłkiem fizycznym a ilością spożywanych węglowodanów;
- spożywanie alkoholu, szczególnie z jednoczesnym pomijaniem posiłków;
- zaburzenia czynności nerek;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- przedawkowanie glimepirydu;
- niektóre niewyrównane zaburzenia czynności gruczołów wydzielania wewnętrznego wpływające na metabolizm węglowodanów lub na kompensacyjne wyrównanie hipoglikemii (np. niektóre zaburzenia czynności tarczycy oraz przedniego płata przysadki mózkowej lub niewydolność kory nadnerczy);
- jednoczesne przyjmowanie niektórych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

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

W trakcie leczenia produktem leczniczym Symglic wymagane jest regularne kontrolowanie czynności wątroby oraz obrazu krwi (szczególnie oznaczanie liczby leukocytów i trombocytów).

W sytuacjach stresowych (np. wypadki, operacje z nagłych wskazań, zakażenia ze stanem gorączkowym itp.) może być wskazana czasowa zmiana leczenia na insulinę.

Nie przeprowadzono doświadczeń dotyczących stosowania glimepirydu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz u pacjentów dializowanych. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby wskazana jest zmiana leczenia na insulinę.

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

Symglic zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lek Symglic zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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

Działanie hipoglikemizujące glimepirydu może być nasilone lub osłabione przez inne produkty lecznicze przyjmowane jednocześnie z glimepirydem. Z tego powodu stosowanie innych produktów leczniczych może mieć miejsce tylko za zgodą (lub z przepisem) lekarza.

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

Opisane w literaturze wyniki badań interakcji *in vivo* wykazały, że AUC glimepirydu zwiększa się około 2-krotnie podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu, który jest głównym potencjalnym inhibitorem izoenzymu CYP2C9.

Na podstawie doświadczeń ze stosowaniem glimepirydu oraz innych pochodnych sulfonilomocznika znaczenie mogą mieć wymienione niżej 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 jednego z następujących produktów leczniczych:

- fenylobutazonu, azapropazonu i oksyfenbutazonu;
- insuliny oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych, np. metforminy;
- salicylanów oraz kwasu p-aminosalicylowego;
- steroidów anabolicznych i męskich hormonów płciowych;
- chloramfenikolu, niektórych sulfonamidów o długotrwałym działaniu, tetracyklin, antybiotyków chinolonowych i klarytromycyny;
- leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryny;
- fenfluraminy;
- dizopirydamidu;
- fibratów;
- inhibitorów konwertazy angiotensyny;
- fluoksetyny, inhibitorów monoaminooksydazy;

- allopurynolu, probenecydu, sulfinpyrazonu;
- sympatykolytyków;
- cyklofosfamidu, trofosfamidu i ifosfamidu;
- mikonazolu, flukonazolu;
- pentoksyfiliny (przy dużych dawkach podawanych pozajelitowo);
- trytokwaliny.

Oslabienie 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 przyjęcia jednego z następujących produktów leczniczych:

- estrogenów i progestagenów;
- saluretyków, diuretyków tiazydowych;
- leków stymulujących tarczycę, glukokortykosteroidów;
- pochodnych fenotiazyny, chlorpromazyny;
- adrenaliny i sympatykomimetyków;
- kwasu nikotynowego (w dużych dawkach) oraz pochodnych kwasu nikotynowego;
- leków przeczyszczających (długotrwałe stosowanie);
- fenytoiny, diazoksydu;
- glukagonu, barbituranów oraz ryfampicyny;
- acetazolamidu.

Antagoniści receptora H<sub>2</sub>, leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, klonidyna oraz rezerpina mogą prowadzić zarówno do nasilenia, jak i osłabienia działania hipoglikemizującego.

Pod wpływem działania produktów leczniczych o działaniu sympatykolytycznym, takich jak leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, klonidyna, guanetydyna oraz rezerpina, osłabieniu lub zniesieniu mogą ulec objawy wywołanego hipoglikemią kompensacyjnego pobudzenia układu adrenergicznego.

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

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę lub laktację**

### Ciąża

#### *Ryzyko związane z cukrzycą*

Nieprawidłowe stężenia glukozy we krwi w czasie ciąży związane są z większą częstością występowania wad wrodzonych płodu i podwyższoną umieralnością okołoporodową. Dlatego w czasie ciąży, w celu uniknięcia ryzyka wpływu teratogennego, stężenie glukozy we krwi musi być ściśle kontrolowane. W takich przypadkach zaleca się stosowanie insuliny. Pacjentka, która planuje zajście w ciążę powinna poinformować o tym lekarza.

#### *Ryzyko związane ze stosowaniem glimepirydu*

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania glimepirydu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, związany prawdopodobnie z działaniem farmakologicznym (hipoglikemia) glimepirydu (patrz punkt 5.3).

W związku z powyższym, nie zaleca się stosowania glimepirydu przez cały okres ciąży.

Jeżeli pacjentka leczona glimepirydem zajdzie w ciążę lub ją planuje, należy zastąpić jak najszybciej sposób leczenia na terapię insuliną.

### Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania glimepirydu do mleka ludzkiego. Glimepiryd jest wydzielany do mleka samic szczurów. Ponieważ inne pochodne sulfonylomocznika przenikają do mleka ludzkiego oraz ze względu na ryzyko wystąpienia hipoglikemii u dzieci karmionych piersią, nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania glimepirydu.

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

Brak danych dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Zdolność pacjenta do koncentracji oraz szybkość reakcji mogą ulec pogorszeniu w następstwie hipoglikemii lub hiperglikemii lub np. z powodu zaburzeń widzenia. Może to stwarzać zagrożenie w sytuacjach, gdy prawidłowe funkcjonowanie tych umiejętności ma szczególne znaczenie (np. podczas prowadzenia samochodu lub obsługiwanie maszyn).

Pacjenta należy poinformować, że w trakcie prowadzenia pojazdu powinien 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 maszyn przez pacjenta jest wskazane.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Następujące działania niepożądane obserwowano w związku ze stosowaniem glimepirydu i innych pochodnych sulfonylomocznika, 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 ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

##### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: trombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia, agranulocytoza, erytopenia, niedokrwistość hemolityczna i pancytopenia, które zwykle ustępują po odstawieniu produktu leczniczego.

Częstość nieznana: ciężka małopłytkowość (trombocytopenia) z liczbą płytek krwi  $< 10\ 000/\mu\text{l}$ , plamica małopłytkowa.

##### Zaburzenia układu odpornościowego

Bardzo rzadko: alergiczne zapalenie naczyń, łagodne reakcje nadwrażliwości, które mogą przybrać ciężką postać z trudnościami w oddychaniu, obniżeniem ciśnienia krwi oraz niekiedy prowadzące do wstrząsu.

Częstość nieznana: nadwrażliwość krzyżowa na pochodne sulfonylomocznika, sulfonamidy lub substancje pokrewne.

##### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: hipoglikemia.

W większości przypadków reakcje hipoglikemiczne występują nagle, mogą mieć ciężką postać i przebieg, nie zawsze dają się łatwo wyrównać. Wystąpienie hipoglikemii zależy, tak jak w przypadku zastosowania innych terapii przeciwcukrzycowych, od indywidualnych czynników, takich jak przyzwyczajenia żywieniowe i dawkowanie (patrz punkt 4.4).

##### Zaburzenia oka

Częstość nieznana: zaburzenia widzenia, przemijające, szczególnie w początkowym okresie leczenia, spowodowane zmianami stężenia glukozy we krwi.

##### Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo rzadko: nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból brzucha, prowadzące w bardzo rzadkich przypadkach do przerwania leczenia.

##### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Bardzo rzadko: zaburzenie czynności wątroby (np. z cholestazą i żółtaczką), zapalenie wątroby i niewydolność wątroby.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości skórnej takie, jak świąd, wysypka oraz pokrzywka i nadwrażliwość na światło.

#### Badania diagnostyczne

Bardzo rzadko: zmniejszenie stężenia sodu w surowicy 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 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, [strona](http://strona) internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

## **4.9 Przedawkowanie**

W wyniku przedawkowania produktu leczniczego 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 od zażycia. W większości przypadków zalecana jest obserwacja w szpitalu. Mogą wystąpić nudności, wymioty oraz ból nadbrzusza. Hipoglikemii zazwyczaj towarzyszą objawy neurologiczne, takie jak niepokój ruchowy, drżenia mięśni, zaburzenia widzenia, trudności z koordynacją, senność, śpiączka oraz drgawki.

Początkowo leczenie polega na ograniczeniu wchłaniania leku przez wywołanie wymiotów, a następnie podaniu wody lub napoju z węglem aktywowanym (adsorbent) oraz siarczanu sodu (środek przeczyszczający). W przypadku przyjęcia dużej dawki leku, zalecane jest przeprowadzenie płukania żołądka, a następnie podanie węgla aktywowanego i siarczanu sodu. W przypadku przedawkowania o szczególnie ciężkim przebiegu konieczna jest hospitalizacja na oddziale intensywnej opieki medycznej. W takim przypadku należy jak najszybciej podać glukozę. Jeśli jest to konieczne, podaje się 50 ml 50% roztworu glukozy dożylnie (bolus), a następnie 10% roztwór w postaci infuzji dożylniej, uważnie monitorując stężenie glukozy we krwi. Dalsze leczenie powinno być objawowe.

W szczególnych przypadkach, gdy hipoglikemia jest spowodowana przypadkowym przyjęciem produktu leczniczego Symglic przez niemowlęta i małe dzieci, dawka podawanej glukozy musi być starannie kontrolowana, aby uniknąć niebezpieczeństwa wystąpienia hiperglikemii. Stężenie glukozy we krwi musi być ściśle monitorowane.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: doustne leki przeciwcukrzycowe: sulfonamidy, pochodne sulfonylomocznika, kod ATC: A10B B12.

Glimepiryd jest doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, należącym do pochodnych sulfonylomocznika. Stosowany może być w przypadku cukrzycy insulinozależnej.

#### Mechanizm działania

Działanie glimepirydu polega przede wszystkim na stymulowaniu wydzielania insuliny z komórek beta trzustki. Podobnie jak w przypadku innych pochodnych sulfonylomocznika, mechanizm działania związany jest ze zwiększeniem wrażliwości komórek beta trzustki na fizjologiczny bodziec jakim jest glukoza.

Ponadto glimepiryd wykazuje prawdopodobnie wyraźne działanie pozatrzustkowe, co także jest sugerowane w przypadku innych pochodnych sulfonilomocznika.

### Działanie farmakodynamiczne

#### *Wydzielanie insuliny*

Pochodne sulfonilomocznika wpływają na wydzielanie insuliny poprzez zamykanie kanału potasowego zależnego od ATP w błonie komórek beta trzustki. Zamknięcie kanału potasowego 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 na drodze egzocytozy.

Glimepiryd wiąże się odwracalnie z białkiem błonowym komórek beta, związanym z kanałem potasowym zależnym od ATP. Miejsce wiązania różni się od miejsca, z którym wiążą się inne pochodne sulfonilomocznika.

#### *Działanie pozatrzustkowe*

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

Wychwyt glukozy z krwi do obwodowych tkanek (mięśniowej i tłuszczowej) 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 komórkowej komórek mięśni i tkanki tłuszczowej, co stymuluje wychwyt glukozy.

Glimepiryd zwiększa aktywność fosfolipazy C swoistej dla glikozylofosfatydyloinozytolu, co może być związane ze stymulacją z lipogenezy i glikogenezy wywołowaną przez glimepiryd w izolowanych komórkach mięśniowych i tłuszczowych.

Glimepiryd hamuje wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez zwiększanie wewnątrzkomórkowego stężenia fruktozo-2,6-difosforanu, który z kolei hamuje glukoneogenezę.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

U osób zdrowych minimalna skuteczna dawka doustna wynosi około 0,6 mg. Działanie glimepirydu zależy od dawki i jest 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 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 powoduje niewielkie, lecz istotne zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy zdrowych osób, przyjmuje się, że stanowi to jedynie niewielką część ogólnego działania produktu leczniczego.

#### *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, u których nie uzyskano kontroli maksymalną dawką glibepirydu, można rozpocząć leczenie skojarzone z insuliną. W dwóch badaniach klinicznych leczenie skojarzone przyniosło taką samą poprawę kontroli metabolicznej, jak insulina w monoterapii; jednak w przypadku leczenia skojarzonego potrzebna była mniejsza średnia dawka 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 (glibepiryd w dawce do 8 mg na dobę lub metformina w dawce do 2000 mg na dobę).

Zarówno w grupie glibepirydu jak i metforminy obserwowano znaczne obniżenie HbA<sub>1c</sub> w porównaniu z wartościami wyjściowymi (glibepiryd – 0,95 (se 0,41); metformina – 1,39 (se 0,40)). Działanie glibepirydu, 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 glibepirydem, w porównaniu z dorosłymi pacjentami z cukrzycą typu 2. Brak danych z długoterminowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania glibepirydu dla dzieci.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Biodostępność podanego doustnie glibepirydu jest całkowita. Przyjmowanie jedzenia nie ma istotnego wpływu na wchłanianie, a jedynie nieznacznie zmniejsza szybkość wchłaniania leku. Maksymalne stężenie leku w surowicy krwi ( $C_{max}$ ) występuje w ciągu ok. 2,5 godziny po podaniu doustnym (średnie stężenie 0,3 µg/ml podczas wielokrotnego podawania 4 mg na dobę), przy czym istnieje liniowa zależność pomiędzy dawką a zarówno  $C_{max}$ , jak i AUC (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu).

### Dystrybucja

Glibepiryd ma bardzo małą objętość dystrybucji (ok. 8,8 litra), w przybliżeniu równą objętości dystrybucji albuminy, wysoki stopień wiązania z białkami (>99%) oraz niski klirens (ok. 48 ml/min).

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

### Metabolizm

Średni okres półtrwania w surowicy, który ma wpływ na stężenia leku w surowicy w warunkach podawania wielokrotnego, wynosi około 5 do 8 godzin. Po podaniu dużych dawek obserwowano nieznacznie dłuższe okresy półtrwania.

Porównanie podania jednorazowego i wielokrotnego raz na dobę nie ujawniło żadnych istotnych różnic w zakresie farmakokinetyki, a zmienność osobnicza była bardzo niska. Nie stwierdzono istotnej kumulacji leku.

### Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki radioaktywnie znakowanego glibepirydu, 58% radioaktywności oznaczono w moczu, a 35% w kale. Niezmienionej substancji nie wykryto w moczu. Zarówno w moczu, jak i w kale stwierdzono dwa metabolity – najprawdopodobniej pochodzące z przemian w wątrobie (głównie przez

CYP2C9) – pochodną hydroksylową i pochodną karboksylową. Po doustnym podaniu glimepirydu, końcowe okresy półtrwania tych metabolitów wynosiły odpowiednio od 3 do 6 i od 5 do 6 godzin.

### Szczególne grupy pacjentów

Farmakokinetyka leku była podobna u kobiet i mężczyzn, oraz u pacjentów młodych i w podeszłym wieku (powyżej 65 lat). U pacjentów z niskim klirensiem kreatyniny występowała tendencja do zwiększania się klirensu glimepirydu oraz obniżania średnich stężeń leku w surowicy krwi, najprawdopodobniej na skutek szybszej eliminacji ze względu na mniejsze wiązanie z białkami. Stwierdzono zmniejszenie wydalania obu metabolitów przez nerki. Ogólnie u tych pacjentów nie należy przewidywać zwiększonego ryzyka kumulacji leku.

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

### *Dzieci i młodzież*

Badanie po podaniu na czczo, które miało na celu określenie farmakokinetyki, bezpieczeństwa i tolerancji dawki 1 mg glimepirydu u 30 pacjentów pediatrycznych (4 dzieci w wieku od 10 do 12 lat i 26 dzieci w wieku od 12 do 17 lat) z cukrzycą typu 2 wykazało, że średnie  $AUC_{(0-last)}$ ,  $C_{max}$  i  $t_{1/2}$  były podobne do wartości opisywanych u dorosłych.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Wyniki badań przedklinicznych zaobserwowane podczas stosowania dawek znacznie przewyższających maksymalne dawki stosowane u ludzi, mają niewielkie zastosowanie w praktyce klinicznej lub wynikały z działania farmakodynamicznego (hipoglikemia) substancji czynnej. Wyniki te oparte są na typowych badaniach farmakologicznych bezpieczeństwa stosowania leku, badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnej dawki, genotoksyczności, karcynogenności i toksycznego wpływu na 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  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Przezroczyste blistry z folii PVC/Aluminium.

10, 20, 30, 50, 60, 90 lub 120 tabletek (w blisterach po 10 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**

Symphar Sp. z o.o.  
ul. Koszykowa 65  
00-667 Warszawa

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

Pozwolenie nr 12071

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.02.2006 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.07.2011 r.

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

19/03/2021