

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

GlimeHEXAL 1: Każda tabletki zawiera 1 mg glimepirydu (*Glimepiridum*)  
GlimeHEXAL 2: Każda tabletki zawiera 2 mg glimepirydu (*Glimepiridum*)  
GlimeHEXAL 3: Każda tabletki zawiera 3 mg glimepirydu (*Glimepiridum*)  
GlimeHEXAL 4: Każda tabletki zawiera 4 mg glimepirydu (*Glimepiridum*)  
GlimeHEXAL 6: Każda tabletki zawiera 6 mg glimepirydu (*Glimepiridum*)

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

GlimeHEXAL 1: Każda tabletki zawiera 65,5 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).  
GlimeHEXAL 2: Każda tabletki zawiera 130,3 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).  
GlimeHEXAL 3: Każda tabletki zawiera 130,1 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).  
GlimeHEXAL 4: Każda tabletki zawiera 261,9 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).  
GlimeHEXAL 6: Każda tabletki zawiera 260,3 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Jeśli do podania określonej dawki dostępna jest tabletki o mniejszej mocy, należy ją zastosować.

GlimeHEXAL 1: jasnoczerwone, płaskie, podłużne tabletki z nacięciem, oznaczone G | 1 po jednej stronie.  
GlimeHEXAL 2: jasnozielone, płaskie, podłużne tabletki z nacięciem, oznaczone G | 2 po jednej stronie.  
GlimeHEXAL 3: jasnożółte, płaskie, podłużne tabletki z nacięciem, oznaczone G | 3 po jednej stronie.  
GlimeHEXAL 4: jasnoniebieskie, płaskie, podłużne tabletki z nacięciem, oznaczone G | 4 po jednej stronie.  
GlimeHEXAL 6: białe lub białawe, płaskie, podłużne tabletki z nacięciem, oznaczone G | 6 po jednej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie cukrzycy typu 2, gdy samo zastosowanie diety, ćwiczeń fizycznych i zmniejszenie masy ciała jest niewystarczające.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Podanie doustne.

Podstawą skutecznego leczenia cukrzycy jest odpowiednia dieta, regularne ćwiczenia fizyczne, jak również rutynowe badania krwi i moczu. Leki doustne i insulina nie będą skuteczne, jeżeli pacjent nie przestrzega zalecanej diety.

Dawkę ustala się w zależności od wyników oznaczeń glukozy we krwi i w moczu.

Dawka początkowa wynosi 1 mg glimepirydu na dobę. W przypadku uzyskania prawidłowej kontroli glikemii, dawkę tę należy stosować w leczeniu podtrzymującym.

Tabletki o różnej mocy są przeznaczone do zastosowania w różnych schematach dawkowania.

Jeżeli skuteczność leczenia nie jest zadowalająca, dawkę należy zwiększać stopniowo w zależności od wyników kontroli glikemii co 1-2 tygodnie, do 2, 3 lub 4 mg glimepirydu na dobę.

Dawka powyżej 4 mg glimepirydu na dobę tylko w wyjątkowych przypadkach daje lepsze wyniki leczenia. Zalecana dawka maksymalna glimepirydu wynosi 6 mg na dobę.

U pacjentów, u których nie udaje się uzyskać odpowiedniej kontroli glikemii maksymalną dawką dobową metforminy, można rozpocząć leczenie skojarzone z glimepirydem. Zachowując dotychczasową dawkę metforminy leczenie glimepirydem należy rozpocząć od małej dawki, którą można stopniowo zwiększać w zależności od pożądanej kontroli metabolicznej aż do dawki maksymalnej. Leczenie skojarzone należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza.

U pacjentów, u których nie udaje się uzyskać odpowiedniej kontroli glikemii maksymalną dawką dobową produktu leczniczego GlimeHEXAL, można rozpocząć leczenie skojarzone z insuliną. Zachowując dotychczasową dawkę glimepirydu leczenie insuliną należy rozpocząć od małej dawki, którą można stopniowo zwiększać w zależności od kontroli glikemii. Leczenie skojarzone należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza.

Pojedyncza dawka dobową glimepirydu jest na ogół wystarczająca. Dawkę tę należy przyjmować na krótko przed lub w trakcie obfitego śniadania lub pierwszego głównego posiłku w ciągu dnia (jeżeli pacjent nie je śniadania).

W razie pominięcia dawki leku nie należy zwiększać kolejnej dawki.

Wystąpienie u pacjenta hipoglikemii po zastosowaniu dawki 1 mg glimepirydu na dobę wskazuje na możliwość uzyskania kontroli glikemii samą dietą.

Poprawa kontroli glikemii wiąże się z większą wrażliwością na insulinę, dlatego w trakcie leczenia zapotrzebowanie na glimepiryd może się zmniejszyć. W celu uniknięcia hipoglikemii należy odpowiednio wcześniej rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Zmiana dawki może być również konieczna w przypadku zmian masy ciała lub trybu życia pacjenta, bądź też innych czynników zwiększających ryzyko hipo- lub hiperglikemii.

### **Zamiana innych doustnych leków przeciwcukrzycowych na produkt leczniczy GlimeHEXAL**

Zastąpienie innych leków przeciwcukrzycowych produktem leczniczym GlimeHEXAL jest na ogół możliwe. Należy przy tym uwzględnić moc i okres półtrwania poprzednio stosowanego leku.

W niektórych przypadkach, dotyczących zwłaszcza leków przeciwcukrzycowych o długim okresie półtrwania (np. chloropropamid), zaleca się zachowanie kilkudniowego okresu „wypłukiwania” leku z ustroju w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii na skutek sumowania się działania leków. Zalecana dawka początkowa glimepirydu wynosi 1 mg na dobę. W zależności od reakcji na leczenie,

dawkę glimepirydu można stopniowo zwiększać w sposób opisany wyżej.

### **Zamiana insuliny na produkt leczniczy GlimeHEXAL**

W wyjątkowych przypadkach u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną może być wskazana zmiana leku na glimepiryd.

Zmianę taką należy przeprowadzać pod ścisłą kontrolą lekarza.

### Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby: patrz punkt 4.3.

### Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania glimepirydu u pacjentów w wieku poniżej 8 lat. Ilość danych na temat stosowania glimepirydu w monoterapii u dzieci w wieku od 8 do 17 lat jest ograniczona (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Ze względu na niedostateczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności glimepirydu u dzieci i młodzieży leczenie tej grupy pacjentów nie jest zalecane.

### Sposób podawania

Tabletki należy połykać bez żucia, popijając niewielką ilością płynu.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Stosowanie glimepirydu jest przeciwwskazane w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na glimepiryd, inne pochodne sulfonilomocznika lub sulfonamidy, bądź na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- cukrzyca typu 1;
- śpiączka cukrzycowa;
- kwasica ketonowa;
- ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby wymagana jest zmiana leku na insulinę.

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

Produkt leczniczym GlimeHEXAL należy przyjmować na krótko przed posiłkiem lub w trakcie posiłku.

Jeśli posiłki są spożywane nieregularnie lub pomijane, stosowanie produktu leczniczego GlimeHEXAL 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, majaczenie, drgawki pochodzenia mózgowego, utrata przytomności do śpiączki włącznie, płytki oddech i bradykardia.

Ponadto mogą występować objawy zaburzeń regulacji układu adrenergicznego, takie jak pocenie się, wilgotna skóra, niepokój, tachykardia, nadciśnienie tętnicze, kołatanie serca, dławica piersiowa i zaburzenia rytmu serca.

Obraz kliniczny ciężkiego napadu hipoglikemii może przypominać udar.

Objawy prawie zawsze można szybko opanować natychmiastowym spożyciem węglowodanów (cukru). Sztuczne środki słodzące są nieskuteczne.

Z doświadczeń dotyczących innych pochodnych sulfonilomocznika wiadomo, że hipoglikemia może nawracać mimo początkowo skutecznej terapii.

Ciężka lub przedłużająca się hipoglikemia, która tylko krótkotrwale daje się opanować za pomocą zwykle stosowanych ilości cukru, wymaga niezwłocznego leczenia i niekiedy hospitalizacji.

Czynnikami sprzyjającymi wystąpieniu hipoglikemii są:

- niechęć lub (częściej u osób w podeszłym wieku) niezdolność pacjenta do współpracy;
- niedożywienie, nieregularne spożywanie posiłków lub ich pomijanie, głodzenie się;
- zmiany diety;
- brak równowagi między wysiłkiem fizycznym a spożyciem węglowodanów;
- spożywanie alkoholu, zwłaszcza przy jednoczesnym pomijaniu posiłków;
- zaburzenia czynności nerek;
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- przedawkowanie produktu leczniczego GlimeHEXAL;
- niektóre niewyrównane zaburzenia układu wewnątrzwydzielniczego, wpływające na metabolizm węglowodanów lub mechanizmy kompensacyjne w hipoglikemii (jak w niektórych zaburzeniach czynności tarczycy oraz w niewydolności przedniego płata przysadki lub kory nadnerczy);
- jednoczesne stosowanie niektórych innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

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

Podczas leczenia produktem leczniczym GlimeHEXAL wymagane jest regularne kontrolowanie czynności wątroby i parametrów hematologicznych (zwłaszcza leukocytów i płytek krwi).

W warunkach stresu (np. wypadków, operacji z nagłych wskazań, zakażeń przebiegających z gorączką itp.) może być wskazana czasowa zmiana leczenia na insulinę.

Brak doświadczeń dotyczących stosowania produktu leczniczego GlimeHEXAL u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub u pacjentów poddawanych dializie. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby wskazana jest zmiana leczenia na insulinę.

Leczenie pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD) pochodnymi sulfonilomocznika może prowadzić do niedokrwistości hemolitycznej. Ponieważ glimepiryd należy do pochodnych sulfonilomocznika, u pacjentów z niedoborem G6PD należy zachować ostrożność i rozważyć zastosowanie leku z innej grupy.

GlimeHEXAL zawiera laktozę i sól

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny do sodu”.

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

Stosowanie glimepirydu w skojarzeniu z niektórymi innymi lekami może prowadzić do niekorzystnego nasilenia lub osłabienia hipoglikemizującego działania glimepirydu. Dlatego inne produkty lecznicze należy stosować wyłącznie w porozumieniu z lekarzem lub na jego zlecenie.

Glimepiryd jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP2C9 cytochromu P450. Wiadomo, że na proces ten mają wpływ jednocześnie stosowane induktory (np. ryfampicyna) lub inhibitory (np. flukonazol) izoenzymu CYP2C9.

Wyniki publikowanych w literaturze badań *in vivo* dotyczących interakcji wykazały, że wartość AUC glimepirydu zwiększa się około dwukrotnie pod wpływem flukonazolu, jednego z najsilniejszych inhibitorów CYP2C9.

Niżej wymieniono interakcje na podstawie badań z zastosowaniem glimepirydu i innych pochodnych sulfonilomocznika.

Nasilenie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi i wynikająca stąd w niektórych przypadkach hipoglikemia może wystąpić w związku z zastosowaniem jednego z następujących leków, np.:

- fenylobutazon, azapropazon i oksyfenbutazon,
- insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe, takie jak metformina,
- salicylany i kwas p-aminosalicylowy,
- steroidy anaboliczne i męskie hormony płciowe,
- chloramfenikol, niektóre długo działające sulfonamidy, tetracykliny, antybiotyki chinolonowe i klarytromycyna,
- leki przeciwwzkrzepowe pochodne kumaryny,
- fenfluramina,
- dyzopiramid,
- fibraty,
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE),
- fluoksetyna, inhibitory monoaminooksydazy (MAO),
- allopuryinol, probenecyd, sulfipyrazon,
- leki sympatykolityczne,
- cyklofosfamidy, trofosfamidy i ifosfamidy,
- mikonazol, flukonazol,
- pentoksyfilina (duże dawki podawane pozajelitowo),
- trytokwalina.

Oslabienie działania hipoglikemizującego glimepirydu, a w konsekwencji zwiększenie stężenia glukozy we krwi, może wystąpić w przypadku zastosowania jednego z następujących leków, tj.:

- estrogeny i progestageny,
- saluretyki, tiazydowe leki moczopędne,
- leki pobudzające czynność tarczycy, glikokortykoidy,
- pochodne fenotiazyny, chloropromazyna,
- adrenalina i inne leki sympatykomimetyczne,
- kwas nikotynowy (w dużych dawkach) i jego pochodne,
- leki przeczyszczające (stosowane długotrwanie),
- fenytoina, diazoksyd,
- glukagon, barbiturany i ryfampicyna,
- acetazolamid.

Antagoniści receptora H<sub>2</sub>, leki beta-adrenolityczne, klonidyna i rezerpina mogą zwiększać albo zmniejszać działanie obniżające stężenie glukozy we krwi.

Po wpływem produktów leczniczych o działaniu sympatykolitycznym, takich jak leki beta-adrenolityczne, klonidyna, guanetydyna i rezerpina, objawy kompensacyjnego pobudzenia adrenergicznego w odpowiedzi na hipoglikemię mogą być osłabione lub mogą w ogóle nie występować.

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

Glimepiryd może nasilać lub osłabiać działanie pochodnych kumaryny.

Kolesewelam wiąże się z glimepirydem i zmniejsza jego wchłanianie z przewodu pokarmowego. Nie obserwowano interakcji, gdy glimepiryd był podawany co najmniej 4 godziny przed kolesewelamem. Z tego względu glimepiryd należy przyjmować co najmniej 4 godziny przed zażyciem kolesewelamu.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę lub laktację

### Ciąża

#### *Ryzyko związane z cukrzycą*

Nieprawidłowe stężenie glukozy we krwi w okresie ciąży wiąże się z większą częstością wad wrodzonych i umieralności okołoporodowej. Z tego względu podczas ciąży konieczne jest ściśle kontrolowanie stężenia glukozy we krwi w celu uniknięcia ryzyka działania teratogennego. W takiej sytuacji wymagane jest stosowanie insuliny. Pacjentki planujące ciążę powinny poinformować o tym lekarza.

#### *Ryzyko związane z glimepirydem*

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania glimepirydu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, prawdopodobnie związany z działaniem farmakologicznym glimepirydu (hipoglikemia) – patrz punkt 5.3.

Z tego względu glimepirydu nie należy stosować w przebiegu całej ciąży.

Jeśli pacjentka leczona glimepirydem planuje zajście w ciążę lub zaszła w ciążę, możliwie szybko należy zmienić leczenie na insulinę.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy glimepiryd przenika do mleka kobiecego. Wydzielany jest do mleka samic szczurów. Ponieważ inne pochodne sulfonilomocznika przenikają do mleka kobiecego i istnieje ryzyko hipoglikemii u karmionego niemowlęcia, odradza się karmienie piersią podczas leczenia glimepirydem.

### Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących płodności.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu glimepirydu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Zdolność koncentracji i szybkość reakcji pacjentów może zmniejszyć się na skutek hipoglikemii lub hiperglikemii, lub np. z powodu zaburzeń widzenia. Może to stwarzać zagrożenie w sytuacjach wymagających szczególnej koncentracji (np. prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn).

Pacjentom należy zalecić zachowanie środków ostrożności w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów. Jest to szczególnie istotne dla pacjentów, którzy słabo lub w ogóle nie odczuwają objawów ostrzegawczych hipoglikemii, bądź u których hipoglikemia występuje często. W takich przypadkach należy rozważyć, czy wskazane jest, by pacjent kierował pojazdami lub obsługiwał maszyny.

## 4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane notowane w trakcie badań klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego GlimeHEXAL i innych pochodnych sulfonilomocznika wymieniono niżej według klasyfikacji układów i narządów, zgodnie z malejącą częstością:

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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

*Rzadko:* małopłytkowość, leukopenia, granulocytopenia, agranulocytoza, erytopenia, niedokrwistość

hemolityczna i pancytopenia. Zmiany te zwykle ustępują po odstawieniu produktu leczniczego.  
*Częstość nieznana:* ciężka małopłytkowość (z liczbą płytek mniejszą niż 10 000/ $\mu$ l) oraz plamica małopłytkowa.

#### **Zaburzenia układu immunologicznego**

*Bardzo rzadko:* leukoklastyczne zapalenie naczyń, łagodne reakcje nadwrażliwości, które mogą rozwinąć się w ciężkie reakcje z dusznością, zmniejszeniem ciśnienia tętniczego krwi i czasami ze wstrząsem.

*Częstość nieznana:* może wystąpić krzyżowa alergia z pochodnymi sulfonilomocznika, sulfonamidami lub pokrewnymi substancjami.

#### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

*Rzadko:* hipoglikemia

Reakcje hipoglikemiczne występujące zazwyczaj natychmiast, mogą mieć ciężki przebieg i nie zawsze są łatwe do wyrównania. Wystąpienie tych reakcji zależy, tak jak w przypadku innych terapii zmierzających do zmniejszenia stężenia glukozy we krwi, od takich czynników indywidualnych, jak nawyki żywieniowe i dawkowanie (patrz punkt 4.4).

#### **Zaburzenia oka**

*Częstość nieznana:* mogą wystąpić przemijające zaburzenia widzenia spowodowane zmianami stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza na początku leczenia.

#### **Zaburzenia żołądka i jelit**

*Rzadko:* zaburzenia smaku

*Bardzo rzadko:* nudności, wymioty, biegunka, uczucie ucisku i (lub) dyskomfortu w jamie brzusznej oraz bóle brzucha, rzadko prowadzące do przerwania leczenia.

#### **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

*Bardzo rzadko:* zaburzenia czynności wątroby (np. z zastojem żółci i żółtaczką), zapalenie wątroby i niewydolność wątroby.

*Częstość nieznana:* zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

#### **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

*Rzadko:* łysienie

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

#### **Badania diagnostyczne**

*Rzadko:* zwiększenie masy ciała

*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**

### Objawy

Po przedawkowaniu może wystąpić hipoglikemia trwająca od 12 do 72 godzin, która może nawracać po początkowej normalizacji stężenia glukozy we krwi. Objawy mogą nie ujawnić się nawet w ciągu 24 godzin od zażycia glicemipirydu. Na ogół zaleca się obserwację w warunkach szpitalnych. Mogą

wystąpić nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu. Na ogół razem z hipoglikemią mogą wystąpić objawy neurologiczne, takie jak niepokój ruchowy, drżenie, zaburzenia widzenia, zaburzenia koordynacji ruchowej, senność, śpiączka i drgawki.

#### Postępowanie

Leczenie polega przede wszystkim na zapobieganiu wchłonięciu leku przez wywołanie wymiotów, a następnie podanie do wypicia wody lub lemoniady z węglem aktywowanym (adsorbent) i siarczanu sodu (środek przeczyszczający). W razie przyjęcia dużej ilości leku wskazane jest płukanie żołądka, a następnie podanie węgla aktywowanego i siarczanu sodu. W przypadku przedawkowania o ciężkim przebiegu wskazana jest hospitalizacja w oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy jak najszybciej podać glukozę, w razie konieczności we wstrzyknięciu dożylnym (50 ml 50% roztworu), a następnie 10% roztwór w infuzji dożylnej, pod ścisłą kontrolą stężenia glukozy we krwi. Dalsze leczenie powinno być objawowe.

#### Dzieci

Podczas leczenia hipoglikemii wywołanej przypadkowym zażyciem produktu leczniczego GlimeHEXAL przez niemowlęta i małe dzieci, dawka podawanej glukozy musi być szczególnie starannie kontrolowana w celu uniknięcia ryzyka hiperglikemii. Należy dokładnie monitorować stężenie glukozy we krwi.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki hipoglikemizujące z wyłączeniem insuliny: pochodne sulfonylomocznika.  
Kod ATC: A10BB12

Glimepiryd jest aktywnym po podaniu doustnym lekiem o działaniu hipoglikemizującym, z grupy pochodnych sulfonylomocznika. Może być stosowany w cukrzycy insulinoniezależnej.

Glimepiryd działa głównie przez stymulację uwalniania insuliny z komórek 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 wydaje się, że glimepiryd wykazuje wyraźne działanie pozatrzustkowe, postulowane także dla innych pochodnych sulfonylomocznika.

#### **Uwalnianie insuliny**

Pochodne sulfonylomocznika regulują wydzielanie insuliny przez zamykanie kanału potasowego zależnego od ATP w błonie komórek beta trzustki. Zamknięcie kanału potasowego powoduje depolaryzację komórki beta i dzięki otwarciu kanałów wapniowych prowadzi do zwiększonego napływu jonów wapnia do komórki.

Skutkiem jest uwalnianie insuliny w wyniku egzocytozy.

Glimepiryd wiąże się w sposób wysoce nietrwały z białkiem błonowym komórki beta, związanym z kanałem potasowym zależnym od ATP. Miejsce wiązania jest różne od tego, z którym łączą się zwykle pochodne sulfonylomocznika.

#### **Działanie pozatrzustkowe**

Działanie pozatrzustkowe glimepirydu polega na przykład na zwiększeniu wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę i zmniejszeniu wychwytu insuliny przez wątrobę.

Wychwyt glukozy z krwi do tkanek obwodowych (mięśniowej i tłuszczowej) odbywa się za pośrednictwem specjalnych białek transportowych zlokalizowanych w błonie komórkowej. Transport

glukozy w tych tkankach jest etapem ograniczającym szybkość przemiany glukozy. Glimepiryd bardzo szybko zwiększa liczbę aktywnych cząsteczek transportujących glukozę w błonie plazmatycznej komórek mięśniowych i tłuszczowych, powodując stymulację wychwytu glukozy.

Glimepiryd zwiększa aktywność fosfolipazy C swoistej dla glikozylofosfatydyloinozytolu, co może korelować z pobudzeniem przez lek lipogenezy i glikogenezy w izolowanych komórkach mięśniowych i tłuszczowych.

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

### **Działanie ogólne**

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 intensywny wysiłek fizyczny w postaci zmniejszenia wydzielania insuliny.

Nie wykazano różnicy w działaniu leku przyjętego na 30 minut przed lub bezpośrednio przed posiłkiem. U pacjentów z cukrzycą pojedyncza dawka produktu zapewnia prawidłową kontrolę metaboliczną przez 24 godziny.

Mimo że hydroksymetabolit glimepirydu powoduje niewielkie, choć znaczące zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy zdrowych osób, stanowi to jedynie nieznaczną część ogólnego działania leku.

### **Leczenie skojarzone z metforminą**

W jednym badaniu przeprowadzonym u pacjentów leczonych samą metforminą, u których nie udało się uzyskać odpowiedniej kontroli glikemii maksymalną jej dawką dobową, wykazano poprawę kontroli metabolicznej w wyniku skojarzonej terapii z glimepirydem.

### **Leczenie skojarzone z insuliną**

Dane dotyczące leczenia skojarzonego z insuliną są ograniczone.

U pacjentów, u których nie udaje się uzyskać odpowiedniej kontroli cukrzycy maksymalnymi dawkami glimepirydu, można rozpocząć jednoczesne podawanie insuliny. W dwóch badaniach leczenie skojarzone pozwoliło uzyskać taką samą poprawę kontroli metabolicznej, jak w przypadku stosowania samej insuliny, jednak w leczeniu skojarzonym wymagana średnia dawka insuliny była mniejsza.

### **Szczególne grupy pacjentów**

#### *Dzieci i młodzież*

Trwające 24 tygodnie badanie kliniczne z aktywną kontrolą (glimepiryd w dawce dobowej do 8 mg lub metformina w dawce dobowej do 2000 mg) przeprowadzono u 285 dzieci (w wieku od 8 do 17 lat) z cukrzycą typu 2.

Zarówno glimepiryd, jak i metformina znacząco zmniejszyły wartość HbA<sub>1c</sub> w stosunku do wartości wyjściowych (glimepiryd -0,95 [błąd standardowy 0,41]; metformina -1,39 [błąd standardowy 0,40]). Jednak glimepiryd nie spełnił kryteriów dla równoważności w stosunku do metforminy w odniesieniu do średniego odchylenia od wartości wyjściowej glikowanej hemoglobiny. Różnica między obydwoma lekami wynosiła 0,44% na korzyść metforminy. Górna granica 95% przedziału ufności dla tej różnicy (1,05) nie znajdowała się poniżej 0,3% marginesu równoważności.

Leczenie glimepirydem nie wiązało się z nowymi problemami dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania u dzieci w porównaniu z dorosłymi pacjentami z cukrzycą typu 2. Nie są dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania glimepirydu u dzieci i młodzieży.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### **Wchłanianie**

Po podaniu doustnym biodostępność glimepirydu jest całkowita. Spożycie pokarmu nie wpływa

istotnie na wchłanianie, jedynie szybkość wchłaniania jest nieco mniejsza. Maksymalne stężenia w surowicy ( $C_{max}$ ) osiągane są po upływie około 2,5 godziny po podaniu doustnym (średnio 0,3  $\mu\text{g/ml}$  podczas wielokrotnego podawania dawki dobowej 4 mg). Istnieje liniowa zależność między dawką a wartością  $C_{max}$  i AUC (pole pod krzywą zależności stężenia od czasu).

### **Dystrybucja**

Glimepiryd ma bardzo małą objętość dystrybucji (około 8,8 l), która w przybliżeniu odpowiada objętości dystrybucji albumin, wysoki stopień wiązania z białkami (>99%) i mały klirens (około 48 ml/min).

U zwierząt glimepiryd jest wydzielany do mleka. Przenika przez łożysko i słabo przenika przez barierę krew-mózg.

### **Metabolizm i wydalanie**

Średni okres półtrwania, który odpowiada stężeniom w surowicy po podaniu wielokrotnym, wynosi około 5-8 godzin. Po zastosowaniu dużych dawek odnotowano nieco dłuższe okresy półtrwania.

Po podaniu pojedynczej dawki znakowanego glimepirydu 58% radioaktywności wykrywano w moczu, a 35% w kale. W moczu nie wykrywano leku w postaci niezmienionej. Zarówno w moczu, jak i w kale zidentyfikowano dwa metabolity (pochodną hydroksylową i pochodną karboksylową), prawdopodobnie powstałe w wyniku przemian w wątrobie (z udziałem głównego enzymu CYP2C9). Po doustnym podaniu glimepirydu końcowe okresy półtrwania tych metabolitów wynosiły odpowiednio 3 do 6 i 5 do 6 godzin.

Farmakokinetyka glimepirydu po podaniu jednorazowym i wielokrotnym nie różniła się istotnie, a zmienność osobnicza była bardzo mała. Nie stwierdzono znaczącej kumulacji leku.

### **Szczególne grupy pacjentów**

Farmakokinetyka leku u kobiet i mężczyzn była podobna, jak również u osób młodych i w podeszłym wieku (powyżej 65 lat). U pacjentów z małym klirensiem kreatyniny stwierdzono tendencję do zwiększania się klirensu glimepirydu i zmniejszenia średnich stężeń w surowicy, prawdopodobnie w wyniku szybszego wydalania spowodowanego mniejszym stopniem wiązania z białkami. Wydalanie obu metabolitów przez nerki było zaburzone. W sumie nie istnieje zwiększone ryzyko kumulacji leku u pacjentów z niewydolnością nerek.

Farmakokinetyka glimepirydu u pięciu pacjentów niechorujących na cukrzycę, po przebytych zabiegach chirurgicznych przewodów żółciowych, była zbliżona do tej, jaka występuje u osób zdrowych.

### *Dzieci i młodzież*

U 30 dzieci (4 w wieku 10-12 lat i 26 w wieku 12-17 lat) z cukrzycą typu 2 badanie farmakokinetyki, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji glimepirydu podanego po posiłku w jednorazowej dawce 1 mg wykazało, że średnie wartości  $AUC_{(0-last)}$ ,  $C_{max}$  i  $t_{1/2}$  były zbliżone do obserwowanych uprzednio u dorosłych.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Działania niekliniczne obserwowane po zastosowaniu dawek przewyższających maksymalne dawki stosowane u ludzi mają niewielkie zastosowanie w praktyce klinicznej lub wynikają z działania farmakodynamicznego glimepirydu (hipoglikemia). Obserwacje te pochodzą z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, badań toksyczności po podaniu wielokrotnej dawki, genotoksyczności, rakotwórczości i toksycznego wpływu na reprodukcję. Działania niepożądane obserwowane podczas badania toksycznego wpływu na reprodukcję (obejmujące embriotoksyczność, teratogenność i toksyczność rozwojową) uważane były za wynik hipoglikemizującego działania substancji czynnej u samic i potomstwa.

## **6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Powidon K 25  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Magnezu stearynian

GlimeHEXAL 1 zawiera ponadto żelaza tlenek czerwony (E172)  
GlimeHEXAL 2 zawiera ponadto żelaza tlenek żółty (E172) i indygokarmin, lak (E132)  
GlimeHEXAL 3 zawiera ponadto żelaza tlenek żółty (E172)  
GlimeHEXAL 4 zawiera ponadto indygokarmin, lak (E132)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Blister Aluminium/PVC: 3 lata  
Pojemnik z HDPE: 30 miesięcy

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

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

Blister Aluminium/PVC w tekturowym pudełku: 20, 30, 90, 100 i 120 tabletek  
Pojemnik z HDPE z zamknięciem (z zabezpieczeniem gwarancyjnym), w tekturowym pudełku:  
20, 30, 90, 100 i 120 tabletek

Nie wszystkie rodzaje i wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania produktu leczniczego.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl, Austria

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

GlimeHEXAL 1: Pozwolenie nr 11787  
GlimeHEXAL 2: Pozwolenie nr 11789

GlimeHEXAL 3: Pozwolenie nr 11790  
GlimeHEXAL 4: Pozwolenie nr 11791  
GlimeHEXAL 6: Pozwolenie nr 11792

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.08.2005 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.05.2013 r.

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

28.10.2019 r.