CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Glibezid 1, 1 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka „Glibezid 1, 1 mg, tabletki" zawiera 1 mg glimepirydu (*Glimepiridum*).

Substancje pomocnicze:
Każda tabletka zawiera 75,40 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletki barwy białej, w kształcie kapsułki o kanciastej krawędzi, niepowlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE 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

Podanie doustne.

Podstawą skutecznego leczenia cukrzycy jest właściwa dieta, regularne ćwiczenia fizyczne, jak również rutynowe badania krwi i moczu. Doustne przeciwcukrzycowe produkty lecznicze lub insulina nie są skuteczne, jeśli pacjent nie przestrzega zaleconej diety.

Dawkowanie zależy od wyników oznaczeń glukozy we krwi i moczu.

Dawka początkowa glimepirydu wynosi 1 mg na dobę. Jeśli osiągnięta zostaje dobra kontrola glikemii, dawkę tę należy stosować w leczeniu podtrzymującym.

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 2, 3 lub 4 mg glimepirydu na dobę.

Tylko w wyjątkowych przypadkach dawka glimepirydu większa niż 4 mg na dobę daje lepsze wyniki terapeutyczne.

Maksymalna zalecana dawka dobowa wynosi 6 mg glimepirydu.

W celu stosowania różnego schematu dawkowania dostępne są tabletki w odpowiednich dawkach.

U pacjentów, u których po podawaniu maksymalnej dawki dobowej metforminy nie uzyskano zadowalającej skuteczności, można zastosować leczenie skojarzone z glimepirydem. Podczas leczenia podtrzymującego określoną dawką metforminy, leczenie glimepirydem rozpoczyna się od małych dawek, które zwiększa się do maksymalnej dawki dobowej w zależności od pożądanej kontroli stężenia glukozy. 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. Podczas leczenia podtrzymującego określoną dawką glimepirydu, leczenie insuliną rozpoczyna się od małych dawek i zwiększa się w zależności od pożądanej kontroli metabolicznej. Leczenie skojarzone należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza.

Zazwyczaj pojedyncza dawka dobowa glimepirydu jest wystarczająca. Zaleca się przyjmowanie tej dawki bezpośrednio przed lub w trakcie śniadania, lub – gdy pominięto śniadanie - bezpośrednio przed lub w trakcie pierwszego głównego posiłku.
W przypadku pominięcia dawki, nie należy zwiększać następnej dawki produktu leczniczego.
Tabletki należy połykać w całości, popijając płynem.

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, aby zapobiec hipoglikemii należy rozważyć okresowe zmniejszenie dawki lub całkowite odstawienie produktu leczniczego. Zmiana dawkowania może być także konieczna w przypadku wystąpienia zmiany masy ciała lub trybu życia pacjenta oraz wystąpienia innych czynników zwiększających ryzyko hipo- lub hiperglikemii.

Zastąpienie innych doustnych 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 niektórych przypadkach, szczególnie w odniesieniu do leków przeciwcukrzycowych o długim okresie półtrwania (np. chlorpropamid), zaleca się zastosowanie kilkudniowego okresu „wymywania" leku, 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 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. Przeciwwskazania.

4.3 Przeciwwskazania

Glimepirydu w postaci tabletek nie należy stosować w następujących przypadkach: cukrzyca typu 1 (insulinozależna), śpiączka cukrzycowa, kwasica ketonowa, ciężkie zaburzenia czynności nerek i wątroby, nadwrażliwość na glimepiryd, inne pochodne sulfonylomocznika lub sulfonamidu albo którąkolwiek substancję pomocniczą.

W przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek lub wątroby konieczna jest zmiana leczenia na insulinę.

Ciąża i okres karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Tabletki z glimepirydem należy przyjmować bezpośrednio przed lub w trakcie posiłku.

W przypadku nieregularnego spożywania posiłków lub pomijania posiłków, leczenie glimepirydem może prowadzić do hipoglikemii. Objawami hipoglikemii mogą być: ból głowy, niepohamowany głód, 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 do stanu śpiączki włącznie, płytki oddech oraz bradykardia.

Ponadto mogą wystąpić objawy zaburzenia regulacji układu adrenergicznego, takie jak: potliwość, wilgotna skóra, niepokój, częstoskurcz, nadciśnienie, kołatanie serca, dławica piersiowa oraz arytmie 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 sulfonylomocznika 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 i niekiedy hospitalizacji.

Czynnikami sprzyjającymi hipoglikemii są:
- 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 innych leków (patrz ”Interakcje”)

Leczenie glimepirydem wymaga regularnego kontrolowania stężenia cukru we krwi i w moczu. Ponadto zalecane jest oznaczanie wskaźnika glikowanej hemoglobiny.

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

W sytuacjach stresowych (np. wypadki, poważne operacje, infekcje ze stanem gorączkowym itp.) może być wskazana czasowa zmiana produktu leczniczego na insulinę.

Brak jest danych 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 produktu leczniczego na insulinę.

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

Produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. U pacjentów z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie należy stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W czasie jednoczesnego przyjmowania glimepirydu z określonymi innymi produktami leczniczymi może wystąpić zarówno nasilenie jak i osłabienie działania hipoglikemizującego glimepirydu. Z tego powodu inne produkty lecznicze powinny być stosowane tylko za zgodą (lub z przepisu) lekarza.

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

Opisane w literaturze wyniki badań interakcji *in vivo* wskazują, że pod wpływem flukonazolu, jednego z najsilniejszych inhibitorów CYP2C9, pole pod krzywą (AUC) glimepirydu zwiększa się około 2-krotnie.

Na podstawie doświadczeń ze stosowaniem glimepirydu oraz innych pochodnych sulfonylomocznika znaczenie mogą mieć wymienione niżej interakcje.

Nasilenie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi, prowadzące w niektórych przypadkach do hipoglikemii może wystąpić na skutek przyjmowania jednego z następujących produktów leczniczych:
- fenylbutazon, azapropazon oraz oksyfenbutazon,
- insulina oraz doustne leki przeciwcukrzycowe takie jak metformina,
- salicylany oraz kwas p-aminosalicylowy,
- steroidy anaboliczne i męskie hormony płciowe,
- chloramfenikol, niektóre długo działające sulfonamidy, tetracykliny, antybiotyki chinolonowe i klarytromycyna,
- leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny,
- fenfluramina,
- fibraty,
- inhibitory ACE,
- fluoksetyna, inhibitory MAO,
- allopurynol, probenecyd, sulfinpirazon,
- sympatykolityki,
- cyklofosfamidy, trofosfamidy i ifosfamidy,
- mikonazol, flukonazol,
- pentoksyfilina (duże dawki podawane parenteralnie),
- trytokwalina,
- dizopyramid.

Osłabienie działania obniżającego stężenie cukru we krwi, prowadzące w niektórych przypadkach do zwiększenia stężenia glukozy 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 (duże dawki) oraz pochodne kwasu nikotynowego,
- leki przeczyszczające (długotrwałe stosowanie),
- fenytoina, diazoksyd,
- glukagon, barbiturany oraz ryfampicyna,
- acetazolamid.

Antagoniści receptora H_2, leki blokujące receptory β-adrenergiczne, klonidyna oraz rezerpina mogą powodować zarówno nasilenie jak i osłabienie działania hipoglikemizującego.

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciąże i laktację

Ciąża
Stosowanie glimepirydu w ciąży jest przeciwwskazane. W czasie ciąży należy stosować insulinę. Pacjentki, które planują ciążę powinny poinformować o tym lekarza.

Karmienie piersią
Ponieważ pochodne sulfonylomocznika, takie jak glimepiryd, przenikają do mleka, kobietom karmiącym piersią nie należy podawać glimepirydu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Zdolność koncentracji i szybkość reakcji chorych na cukrzycę może ulec zaburzeniu 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 maszyny).

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 o objawach 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

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych ze stosowania glimepirydu oraz innych pochodnych sulfonylomocznika. Działania niepożądane pogrupowano na podstawie układów i narządów oraz ze zmniejszającą się częstością występowania (bardzo często: >1/10; często: >1/100 do <1/10; niezbyt często: >1/1 000 do <1/100; rzadko: >1/10 000 do <1/1 000; bardzo rzadko: <1/10 000), częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Rzadko: trombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia, agranulocytoza, erytropenia, niedokrwistość hemolityczna i pancytopenia, które zwykle ustępują po odstawieniu produktu leczniczego.

Zaburzenia układu immunologicznego
Bardzo rzadko: leukoklastyczne zapalenie naczyń, łagodne reakcje nadwrażliwości, które mogą przybrać ciężką postać, z dusznością, obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi i czasem wstrząsem.

Nieznana: możliwa 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, podobnie jak w przypadku innych schematów leczenia hipoglikemizującego, od czynników indywidualnych, takich jak przyzwyczajenia oraz dawka (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia oka
Nieznana: zaburzenia widzenia, przemijające, mogą wystąpić szczególnie w początkowym okresie leczenia ze względu na zmiany stężenia glukozy we krwi.

Zaburzenia żołądka i jelit
Bardzo rzadko: nudności, wymioty, biegunka, wzdęcie, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej i ból brzucha, prowadzące rzadko do odstawienia produktu leczniczego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Nieznana: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.
Bardzo rzadko: zaburzenia czynności wątroby (np. z cholestazą i żółtaczką), zapalenie wątroby, niewydolność wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Nieznana: reakcje nadwrażliwości ze strony skóry z objawami jak: świąd, wysypka, pokrzywka i nadwrażliwość na światło.

Badania diagnostyczne
Bardzo rzadko: zmniejszenie stężenia sodu we krwi.

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 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: nerwowość, drżenia, zaburzenia widzenia, problemy z koordynacją, senność, śpiączka oraz drgawki.

Początkowo leczenie polega na ograniczeniu wchłaniania 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 (bolus) 50 ml 50% roztworu, 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: leki obniżające poziom glukozy, inne niż insulina; sulfonamidy, pochodne mocznika. Kod ATC: A10B B12

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

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 prawdopodobnie działa pozatrzustkowo, co także jest sugerowane dla innych pochodnych sulfonylomocznika.

Uwalnianie insuliny
Pochodnye sulfonylomocznika wpływają na wydzielanie insuliny poprzez zamykanie ATP-zależnych kanałów potasowych w błonie komórek beta trzustki. Zamykanie kanałów potasowych powoduje depolaryzację w komórkach 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 zależnym od ATP kanałem potasowym, ale miejsce wiązania różni się od tego jakie zwykle zajmują 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. Glimepiryd bardzo szybko zwiększa liczbę aktywnych cząsteczek transportujących glukozę w błonie komórkowej mięśni i tkanki tłuszczowej, co powoduje zwiększony wychwyt glukozy.

Glimepiryd zwiększa aktywność fosfolipazy C specyficznej dla glikozylofosfatydyloinozytolu, co może być związane ze stymulacją przez produkt leczniczy lipogenezy i glikogenezy 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. Podczas stosowania glimepirydu zachowana jest fizjologiczna odpowiedź na intensywne ćwiczenia fizyczne polegająca na zmniejszeniu wydzielania insuliny.

Nie stwierdzono istotnych różnic w działaniu produktu leczniczego podanego na 30 minut lub bezpośrednio przed posiłkiem. U pacjentów z cukrzycą, zadowalająca kontrola metaboliczna utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu pojedynczej dawki dobowej.

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

Leczenie skojarzone z metforminą
W jednym badaniu wykazano poprawę kontroli metabolicznej w leczeniu skojarzonym z glimepirydem w porównaniu z leczeniem 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, 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 pokarmu nie ma istotnego wpływu na wchłanianie, może jedynie zmniejszyć się szybkość wchłaniania. Maksymalne stężenie produktu leczniczego w surowicy krwi (C_{max}) jest osiągane po 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 białkiem (>99%), oraz niski klirens (około 48 ml/min).
U zwierząt glimepiryd jest wydzielany z mlekiem. Glimepiryd przenika przez łożysko. Przenikanie przez barierę krew–mózg jest nieznaczne.

Biotransformacja i wydalanie
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 niezmienionej substancji. Zarówno w moczu, jak i w kale zidentyfikowano dwa metabolity, najprawdopodobniej pochodzące z przemian w wątrobie (głównym enzymem jest CYP2C9): pochodna hydroksylowa i pochodna karboksylowa. 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 produktu leczniczego.

Farmakokinetyka glimepirydu u kobiet i mężczyzn oraz w grupie pacjentów młodych i w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) była podobna. U pacjentów z niskim klirensem 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 produktu leczniczego w tej grupie pacjentów.

Farmakokinetyka glimepirydu podanego pięciu pacjentom po zabiegach chirurgicznych na drogach żółciowych, niechorującym 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 produktu leczniczego, badań toksyczności po podaniu wielokrotnej dawki, genotoksyczności, karcynogenności, wpływu na funkcje

rozrodcze. 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
Powidon
Polisorbat 80
Talk
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywaniu

Bez specjalnych wymagań dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Wielkości opakowań:
10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120, 500 (opakowanie kliniczne) tabletek.
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 i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa SA
58-500 Jelenia Góra, ul. Wincentego Pola 21, Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11852

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

05.10.2005 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO