

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Glimepiride-1 A Pharma

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki 1 mg:

Każda tabletka zawiera 1 mg glimepirydu (*Glimepiridum*)

Tabletki 2 mg:

Każda tabletka zawiera 2 mg glimepirydu (*Glimepiridum*)

Tabletki 3 mg:

Każda tabletka zawiera 3 mg glimepirydu (*Glimepiridum*)

Tabletki 4 mg:

Każda tabletka zawiera 4 mg glimepirydu (*Glimepiridum*)

Substancja pomocnicza: 142,22 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletkę można podzielić na połowy.

Jeśli dostępne są tabletki o mniejszej mocy, należy je stosować.

Tabletki 1 mg:

Różowe, lekko marmurkowe, podłużne, płaskie tabletki ze ściętą krawędzią, rowkiem dzielącym po obu stronach i wytłoczeniem 'G1' po jednej stronie.

Tabletki 2 mg:

Zielone, lekko marmurkowe, podłużne, płaskie tabletki ze ściętą krawędzią i rowkiem dzielącym po obu stronach i wytłoczeniem 'G2' po jednej stronie.

Tabletki 3 mg:

Jasnożółte, lekko marmurkowe, podłużne, płaskie tabletki, ze ściętą krawędzią i rowkiem dzielącym po obu stronach i wytłoczeniem 'G3' po jednej stronie.

Tabletki 4 mg:

Niebieskie, lekko marmurkowe, podłużne, płaskie tabletki ze ściętą krawędzią i rowkiem dzielącym po obu stronach i wytłoczeniem 'G4' 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

Do podawania doustnego.

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

Dawkowanie 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.

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

Dawka większa niż 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. Z zachowaniem dotychczasowej dawki metforminy leczenie glimepirydem należy rozpocząć od małej dawki, a następnie zwiększać ją stopniowo w zależności od pożądanej kontroli metabolicznej do maksymalnej dawki dobowej. Leczenie skojarzone należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza.

U pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii maksymalną dawką dobową glimepirydu, w razie konieczności można rozpocząć leczenie skojarzone z insuliną. Z zachowaniem dotychczasowej dawki glimepirydu leczenie insuliną należy rozpocząć od małej dawki, a następnie zwiększać ją stopniowo 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 przypadku pominięcia dawki, nie należy zwiększać następnej dawki leku.

Dla różnych schematów dawkowania dostępne są tabletki o odpowiedniej mocy. Tabletki należy połykać w całości, popijając płynem.

Wystąpienie u pacjenta hipoglikemii po zastosowaniu 1 mg glimepirydu wskazuje na możliwość uzyskania kontroli glikemii za pomocą samej diety.

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

Zmiana innych doustnych leków przeciwcukrzycowych na glimepiryd:

Zmiana innych leków przeciwcukrzycowych na glimepiryd jest na ogół możliwa. Należy przy tym uwzględnić dawkę i okres półtrwania poprzednio stosowanego leku. W niektórych przypadkach, zwłaszcza dotyczących leków przeciwcukrzycowych o długim okresie półtrwania (np. chlorpropamidu), 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 powyżej.

Zmiana z insuliny na glimepiryd:

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.

Stosowanie w zaburzeniach czynności nerek lub wątroby:

Patrz punkt 4.3.

4.3 Przeciwwskazania

Glimepiryd jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- nadwrażliwości na glimepiryd, na inne pochodne sulfonilomocznika lub sulfonamidy, bądź na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- cukrzycy insulinozależnej,
- śpiączki cukrzycowej,
- kwasicy ketonowej,
- ciężkich zaburzeń czynności nerek lub wątroby (w przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek lub wątroby wymagana jest zmiana leku na insulinę).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Glimepiryd trzeba przyjmować na krótko przed posiłkiem lub w trakcie posiłku.

W przypadku nieregularnego spożywania posiłków lub ich pomijania, leczenie glimepirydem może prowadzić do hipoglikemii. Objawami hipoglikemii mogą być: bóle głowy, napady głodu, nudności, wymioty, zmęczenie, senność, zaburzenia snu, niepokój ruchowy, agresywność, osłabienie koncentracji, czujności i czasu reakcji, depresja, splątanie, zaburzenia mowy i wzroku, afazja, drżenie, niedowłady, zaburzenia czucia, zawroty głowy, bezzadność, utrata samokontroli, majaczenie, drgawki pochodzenia mózgowego, senność, 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 ciężkiej, nagłej hipoglikemii może przypominać udar. Objawy prawie zawsze można szybko opanować niezwłocznym 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.

Do czynników sprzyjających wystąpieniu hipoglikemii należą:

- niechęć lub (częściej u pacjentów w podeszłym wieku) niezdolność pacjenta do współpracy,
- niedożywienie, nieregularne spożywanie posiłków lub ich pomijanie, przedłużające się okresy postu,
- zmiany diety,
- brak równowagi pomiędzy wysiłkiem fizycznym a spożyciem węglowodanów,
- spożywanie alkoholu, zwłaszcza przy jednoczesnym pomijaniu posiłków,

- zaburzenia czynności nerek,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby,
- przedawkowanie glimepirydu,
- niektóre niewyrównane zaburzenia układu wewnątrzwydzielniczego, wpływające na metabolizm węglowodanów lub mechanizmy kompensacyjne w hipoglikemii (jak np. w niektórych zaburzeniach czynności tarczycy oraz w niewydolności przedniego płata przysadki lub kory nadnerczy),
- jednoczesne stosowanie niektórych leków (patrz punkt 4.5).

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

Podczas leczenia glimepirydem wymagane jest regularne kontrolowanie czynności wątroby oraz parametrów hematologicznych (zwłaszcza leukocytów i płytek krwi).

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

Brak doświadczenia dotyczącego stosowania glimepirydu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub u pacjentów dializowanych. 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 alternatywne leczenie lekami nie będącymi pochodnymi sulfonilomocznika.

Produkt leczniczy zawiera laktozę i nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

W przypadku stosowania glimepirydu w skojarzeniu z niektórymi innymi produktami leczniczymi może wystąpić zarówno niekorzystne nasilenie, jak i osłabienie hipoglikemizującego działania glimepirydu. Z tego względu inne leki można stosować wyłącznie w porozumieniu z lekarzem lub na jego zlecenie.

Glimepiryd jest metabolizowany z udziałem cytochromu P450 2C9 (CYP2C9). Wiadomo, że na proces ten mają wpływ jednocześnie stosowane induktory (np. ryfampicyna) lub inhibitory (np. flukonazol) izoenzymu CYP2C9.

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

Na podstawie doświadczeń z glimepirydem i innymi pochodnymi sulfonilomocznika trzeba wymienić następujące interakcje.

Przyjmowanie jednego z następujących leków może spowodować nasilenie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi i tym samym w niektórych przypadkach wystąpienie hipoglikemii:

- fenylobutazon, azapropazon i oksyfenbutazon
- insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe
- metformina
- salicylany i kwas p-aminosalicylowy
- steroidy anaboliczne i męskie hormony płciowe
- chloramfenikol
- leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny

- fenfluramina
- fibraty
- inhibitory ACE
- fluoksetyna
- allopurynol
- leki sympatykolytyczne
- cyklofosfamid, trofosfamid i ifosfamid
- sulfinpyrazon
- niektóre długo działające sulfonamidy
- tetracykliny
- inhibitory MAO
- antybiotyki chinolonowe
- probenecyd
- mikonazol
- pentoksyfilina (duże dawki podawane pozajelitowo)
- trytokwalina
- flukonazol

Przyjmowanie jednego z następujących leków może spowodować osłabienie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi i tym samym wystąpienie hiperglikemii:

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

Antagoniści receptora H_2 , beta-adrenolityki, klonidyna i rezerpina mogą prowadzić albo do nasilenia, albo do osłabienia działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi.

Pod wpływem leków o działaniu sympatykolytycznym, takich jak beta-adrenolityki, klonidyna i rezerpina, objawy kompensacyjnego pobudzenia adrenergicznego w odpowiedzi na hipoglikemię mogą być osłabione lub mogą w ogóle nie występować.

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

Glimepiryd może nasilać lub osłabiać działanie pochodnych kumaryny.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Ryzyko związane z cukrzycą

Nieprawidłowe stężenie glukozy we krwi w okresie ciąży wiąże się ze zwiększoną częstością występowania wad wrodzonych i umieralności okołoporodowej. Z tego względu w okresie ciąży konieczna jest ścisła kontrola stężenia glukozy we krwi w celu uniknięcia ryzyka działania teratogennego. W takiej sytuacji konieczne jest stosowanie insuliny. Pacjentki planujące ciążę powinny poinformować o tym swojego lekarza.

Ryzyko związane z glimepirydem

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

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

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy glibepiryd przenika do mleka kobiecego. Wydzielany jest do mleka samiec szczurów. Ponieważ inne pochodne sulfonilomocznika przenikają do mleka kobiecego i istnieje ryzyko hipoglikemii u oseska, karmienie piersią podczas leczenia glibepirydem nie jest zalecane.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznymi i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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

Zdolność koncentracji i szybkość reakcji pacjentów może się zmniejszyć 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 ostrożności w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów. Jest to szczególnie istotne w przypadku pacjentów, którzy słabo lub w ogóle nie odczuwają objawów zapowiadających hipoglikemię, bądź u których epizody hipoglikemii występują często. W takich przypadkach należy rozważyć, czy wskazane jest, by pacjent kierował pojazdami lub obsługiwał urządzenia mechaniczne.

4.8 Działania niepożądane

Do klasyfikacji działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję:

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 ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Na podstawie doświadczenia z zastosowaniem glibepirydu i innych pochodnych sulfonilomocznika należy wymienić następujące działania niepożądane:

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko:

Łagodne reakcje nadwrażliwości mogą rozwinąć się w ciężkie reakcje z dusznością, zmniejszeniem ciśnienia tętniczego krwi i czasami ze wstrząsem. Leukoklastyczne zapalenie naczyń. Może wystąpić krzyżowa alergia z pochodnymi sulfonilomocznika, sulfonamidami lub zbliżonymi substancjami.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko:

Zmiany hematologiczne. Umiarkowana do ciężkiej trombocytopenia, leukopenia, erytrocytopenia, granulocytopenia, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna i pancytopenia. Zmiany te zwykle ustępują po odstawieniu produktu.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko:

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

Zaburzenia oka

Niezbyt często:

Przemijające zaburzenia widzenia, zwłaszcza na początku leczenia, spowodowane zmianami stężenia glukozy we krwi.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo rzadko:

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty, biegunka, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej i ból brzucha, rzadko prowadzące do zaprzestania leczenia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko:

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Bardzo rzadko:

Zaburzenia czynności wątroby (np. z zastojem żółci i żółtaczką) oraz zapalenie wątroby, które może postępować do niewydolności wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko:

Skórne reakcje nadwrażliwości, takie jak świąd, wysypka i pokrzywka.
Nadwrażliwość na światło.

Badania diagnostyczne

Bardzo rzadko:

Zmniejszenie stężenia sodu w surowicy.

4.9 Przedawkowanie

Po przyjęciu nadmiernej dawki leku może wystąpić hipoglikemia, która trwa od 12 do 72 godzin i która może nawracać po początkowej normalizacji stężenia glukozy we krwi. Objawy mogą nie ujawnić się nawet w ciągu 24 godzin od zażycia glimepirydu. Generalnie zaleca się obserwację w warunkach szpitalnych. Mogą wystąpić nudności, wymioty i 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.

Leczenie polega przede wszystkim na niedopuszczeniu do wchłonięcia leku przez podanie węgla aktywowanego (adsorbent) i siarczanu sodu (środek przeczyszczający). W przypadku przyjęcia dużej ilości leku zaleca się płukanie żołądka, a następnie podanie węgla aktywowanego i siarczanu sodu. W przypadku przedawkowania o ciężkim przebiegu wskazana jest hospitalizacja na oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy jak najszybciej podać glukozę, w razie konieczności we wstrzyknięciu dożylnym (50 ml 50% roztworu), a następnie 10% roztwór w dożylnym wlewie kroplowym, pod ścisłą kontrolą stężenia glukozy we krwi. Dalsze leczenie powinno być objawowe.

Ilość podawanej glukozy musi być ściśle kontrolowana w celu uniknięcia możliwości wywołania niebezpiecznej hiperglikemii, zwłaszcza podczas leczenia hipoglikemii spowodowanej przypadkowym zażyciem glimepirydu przez niemowlęta i młodsze dzieci. Należy uważnie monitorować stężenie glukozy we krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Doustne leki przeciwcukrzycowe: pochodne sulfonilomocznika.
Kod ATC: A10BB12

Glimepiryd jest doustnym lekiem hipoglikemizującym z grupy pochodnych sulfonilomocznika. Może być stosowany w cukrzycy insulinoniezależnej.

Glimepiryd działa głównie przez stymulację uwalniania insuliny z komórek beta trzustki.

Podobnie jak w przypadku innych pochodnych sulfonilomocznika, działanie to polega na zwiększeniu wrażliwości komórek beta trzustki na fizjologiczny bodziec, jakim jest glukoza. Ponadto glimepiryd prawdopodobnie wykazuje wyraźne działanie pozatrzustkowe, co dotyczy także innych pochodnych sulfonilomocznika.

Uwalnianie insuliny

Pochodne sulfonilomocznika 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.

Efektem jest uwalnianie insuliny na drodze 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 sulfonilomocznika.

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 glikozylofosfatydilinozytolu, co może korelować z pobudzaniem 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 istotnej różnicy w działaniu leku przyjętego na 30 minut przed lub bezpośrednio przed posiłkiem. U chorych na cukrzycę pojedyncza dawka preparatu zapewnia prawidłową kontrolę metaboliczną przez 24 godziny.

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

Leczenie skojarzone z metforminą

W jednym badaniu z udziałem pacjentów leczonych samą metforminą, u których nie udało się uzyskać odpowiedniej kontroli glikemii maksymalną jej dawką, 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie: Biodostępność glimepirydu po podaniu doustnym jest całkowita. Spożycie pokarmu nie wpływa na wchłanianie, jedynie szybkość wchłaniania jest nieco mniejsza. Maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) występuje po upływie około 2,5 godziny po podaniu doustnym (średnio 0,3 $\mu\text{g/ml}$ w przypadku wielokrotnego podawania dawki dobowej 4 mg). Istnieje liniowa zależność pomiędzy 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 do 8 godzin. Po zastosowaniu dużych dawek odnotowano nieco dłuższe okresy półtrwania.

Po podaniu pojedynczej dawki znakowanego glimepirydu 58% radioaktywności odzyskiwano 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 niewielka. Nie stwierdzono znaczącej kumulacji leku.

Farmakokinetyka leku u kobiet i mężczyzn była zbliżona, podobnie jak u osób młodych i w podeszłym wieku (powyżej 65 lat). U pacjentów z małym klirensiem kreatyniny stwierdzono tendencję do zwiększania się klirensu glibepirydu 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.

U pięciu pacjentów nie chorujących na cukrzycę, po przebytych zabiegach chirurgicznych przewodów żółciowych, farmakokinetyka glibepirydu była zbliżona do tej, jaka występuje u osób zdrowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania przedkliniczne zaobserwowane po zastosowaniu dawek przewyższających maksymalne dawki stosowane u ludzi mają niewielkie zastosowanie w praktyce klinicznej lub wynikają z działania farmakodynamicznego glibepirydu (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 (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
karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
powidon K30
celuloza mikrokrystaliczna
magnezu stearynian (roślinny)

Barwniki:
tabletki 1 mg:
żelaza tlenek czerwony (E172)

tabletki 2 mg:
żelaza tlenek żółty (E172), indygoкармин, lak (E132)

tabletki 3 mg:
żelaza tlenek żółty (E172)

tabletki 4 mg:
indygoкармин, lak (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium, zawierające 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 112, 120, 280 i 100×1 tabletek.

Biały, matowy polipropylenowy (PP) pojemnik do tabletek z wieczkiem z LDPE lub MDPE, zawierający 20, 30, 90, 100, 120 i 250 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

1A Pharma GmbH
Keltenring 1+3
82041 Oberhaching, Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tabletki 1 mg	Pozwolenie nr:
Tabletki 2 mg	Pozwolenie nr:
Tabletki 3 mg	Pozwolenie nr:
Tabletki 4 mg	Pozwolenie nr:

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO