

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

LIMERAL
ЛИМЕРАЛ



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

LIMERAL 1mg tablets
ЛИМЕРАЛ 1mg таблетки

LIMERAL 2mg tablets
ЛИМЕРАЛ 2mg таблетки

LIMERAL 3mg tablets
ЛИМЕРАЛ 3mg таблетки

LIMERAL 4mg tablets
ЛИМЕРАЛ 4mg таблетки

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Съдържание на лекарственото вещество:

Една таблетка Limeral 1 mg съдържа глимепирид /glimiperide/ 1 mg;

Една таблетка Limeral 2 mg съдържа глимепирид /glimiperide/ 2 mg;

Една таблетка Limeral 3 mg съдържа глимепирид /glimiperide/ 3 mg;

Една таблетка Limeral 4 mg съдържа глимепирид /glimiperide/ 4 mg.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Limeral се използва за лечение на захарен диабет тип II, когато не може да бъде постигнат достатъчен ефект само чрез диета, физическо натоварване и понижаване на телесното тегло.

4.2. Дозировка и начин на употреба

По лекарско предписание!

За постигане на успешно лечение на захарния диабет, задължително условие е спазване на подходяща диета, редовна физическа активност и периодичен контрол на захарното съдържание в кръвта и урината. Лечението не може да бъде ефективно при неспазване на препоръчаната диета.

Дозировката се определя според резултатите от изследванията на захарта в кръвта и урината.

Началната доза е Limeral 1 mg дневно. Ако се постигне добър контрол на кръвната захар, тази доза продължава да се използва като поддържаща терапия.

Ако контролът е незадоволителен, дозата трябва да се увеличи стъпаловидно на интервал от 1 до 2 седмици, до достигане на дневна доза от 2, 3 или 4 mg Limeral, съобразно степента на постигнат кръвнозахарен контрол.



Дози над 4 mg Limeral дневно, дават по-добри резултати само в изключителни случаи. Максималната препоръчвана дневна доза е 6 mg Limeral дневно.

При пациенти, при които не е постигнат добър контрол на кръвната захар с максимални дози metformin, може да се започне съпътстващо лечение с Limeral. Дозата на metformin трябва да остане същата, а лечението с Limeral трябва да започне с ниска доза, която постепенно се увеличава до постигане на желаното ниво на метаболитен контрол или до максималната допустима дневна доза. Комбинираното лечение трябва да започне под строг медицински контрол.

Ако състоянието на пациента не бъде овладяно адекватно с максималната дневна доза Limeral, може да се започне съпътстващо лечение с инсулин. При запазване дозата на Limeral, инсулиновото лечение се започва с ниска доза, която постепенно се увеличава до постигане на адекватен метаболитен контрол. Комбинираното лечение трябва да започне под строг медицински контрол.

Обичайно, еднократна дневна доза Limeral е достатъчна. Препоръчително е тази доза да се приема непосредствено преди или по време на сутрешното хранене, или ако няма такова, непосредствено преди или по време на първото основно хранене за деня. Ако бъде пропусната доза, тя не бива да се компенсира с увеличаване на следващата доза. Таблетките трябва да се поглъщат цели с малко течност.

Ако на фона на терапия с Limeral 1 mg дневно пациентът развие хипогликемична реакция, това означава, че той може да бъде овладян само с диета.

В хода на лечението нуждите от Limeral могат да намалют, тъй като подобренето в контрола на диабета е свързано с по-висока инсулинова чувствителност. За избягване на хипогликемични инциденти е уместно намаляване на дозата или спирането му. Промени в дозата могат да се наложат също и ако настъпят промени в телесното тегло или в начина на живот на пациента, или ако възникнат други фактори увеличаващи риска от хипо- или хипергликемия.

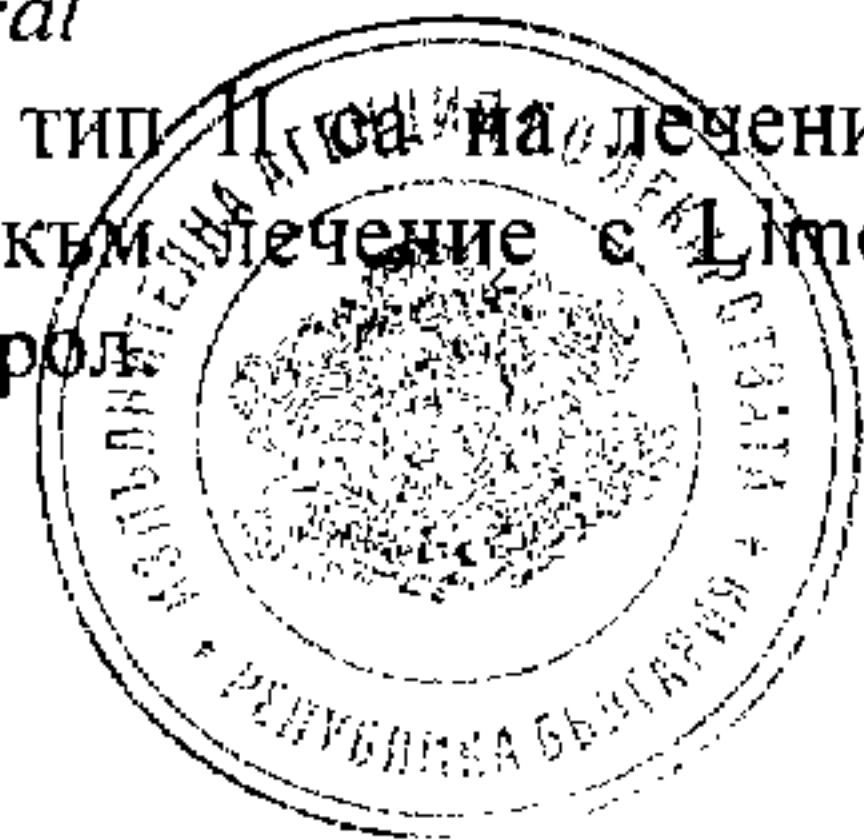
Преминаване от лечение с други перорални хипогликемични продукти към Limeral

Възможно е преминаване от други хипогликемични средства към лечение с Limeral. При преминаване към Limeral, трябва да се вземат предвид силата на действие и полуживота на предходния лекарствен продукт. В някои случаи (напр. при противодиабетни лекарствени продукти, като chlorpropamide) е препоръчителен период на изчистване от няколко дни, с оглед намаляване до минимум риска от развитие на хипогликемични реакции, вследствие на адитивен ефект.

Препоръчителната начална доза е Limeral 1 mg дневно. Според постигнатия ефект, дозата може да се увеличава стъпалообразно по вече описания начин.

Преминаване от лечение с инсулин към лечение с Limeral

В изключителни случаи, когато пациенти с диабет тип 1 са на лечение с инсулин, може да има показания за преминаване към лечение с Limeral. Промяната трябва да става под строг медицински контрол.



Деца:

Този продукт не се препоръчва за деца. При тях безопасността и ефективността не е доказана.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към glimepiride, други сулфанилурейни продукти или сулфонамиди, или към някое от помощните вещества.
- Инсулинозависим диабет, диабетна кетоацидоза и диабетна кома.
- Тежки нарушения в бъбречната или чернодробната функция.
- Бременност и кърмене.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Limeral трябва да се приема непосредствено преди или по време на хранене.

При нередовен режим на хранене или пропускане на някои от храненията, лечението с Limeral може да доведе до хипогликемия. Евентуалните симптоми на хипогликемия включват главоболие, непреодолим глад, гадене, повръщане, отпадналост, сънливост, нарушения на съня, безпокойство, агресивност, нарушена концентрация, бодърстване и време за реагиране, потиснатост, обърканост, речеви и зрителни разстройства, афазия, тремор, парези, сензорни нарушения, замаяност, безпомощност, загуба на съзнание, включително до кома, повърхностно дишане и брадикардия.

Едновременно с това могат да се наблюдават симптоми на обратна адренергична регулация, като изпотяване, влажна кожа, възбуда, екстрасистолия, тахикардия, аритмия, хипертензия, стенокардни пристъпи.

Клиничната симптоматика на тежкия хипогликемичен пристъп може да наподобява инсулт.

Симптомите на хипогликемия, обикновено могат бързо да бъдат овладени чрез незабавен прием на въглехидрати (захар и захарни продукти). Изкуствените подсладители, заместители на рафинираната захар са без ефект.

Трябва да се има в предвид, че въпреки първоначално постигнатия положителен ефект, хипогликемията може да се повтори.

Тежката или продължителна хипогликемия, овладяна само частично с помощта на перорално приложената захар, налага незабавно лечение, препоръчително в болнични условия.

Фактори, които способстват развитие на хипогликемия:

- Нежелание или при по-възрастни пациенти, неспособност за сътрудничество;
- Недохранване, нередовни часове на хранене или пропускане на хранения, както и периоди на въздържане от прием на храна;
- Нарушения в диетичния режим;
- Дисбаланс между физическото натоварване и приема на въглехидрати;
- Консумация на алкохол, особено в комбинация с нередовно хранене;
- Нарушена бъбречна функция;
- Предозиране на Limeral;
- Некомпенсирани нарушения на ендокринната система, засягащи въглехидратния метаболизъм или хипогликемичната контролна регулация



(като например някои разстройства на щитовидната функция и при предна хипофизарна или адренална недостатъчност):

- Едновременен прием на някои лекарствени продукти (т. 4.5.).

Лечението с Limeral изисква редовен контрол на кръвната захар и на захарта в урината. Препоръчително е и периодично проследяване на нивото на гликирания хемоглобин.

По време на терапията с Limeral е необходимо редовно проследяване на чернодробната функция и на хематологичните показатели (особено левкоцити и тромбоцити).

При стресови ситуации (травми, операции, инфекции, фебрилитет и др.), може да се наложи временно преминаване на лечение с инсулин.

При пациенти с изразени нарушения на бъбречната или чернодробната функция е показано преминаване на инсулин.

Този лекарствен продукт съдържа като помощно вещество лактоза, което го прави неподходящ за пациенти с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Glimepiride се метаболизира от ензимната система P450 2C9 (CYP2C9). Неговият метаболизъм се повлиява при едновременен прием на CYP2C9 индуктори (като рифампицин) или инхибитори (като флуконазол).

Така при едновременно приложение с флуконазол, плазмените концентрации на glimepiride се увеличават почти двойно.

Някои от следните лекарствени продукти могат да потенцират понижаващия кръвната захар ефект на glimepiride и да предизвикат хипогликемия: фенилбутазон, азапропазон, оксифенбутазон, сулфинпиразон, инсулин, перорални хипогликемизиращи средства, дълго действащи сулфонамиди, метформин, тетрациклини, салицилати, р-амино-салицилова киселина, MAO инхибитори, анаболни стероиди, мъжки полови хормони, хинолонови антибиотици, хлорамфеникол, пробенецид, кумаринови антикоагуланти, миконазол, фенфлурамин, пентоксифилин, фибрати, титоквалин, ACE инхибитори, флуконазол, флуксетин, алопуринол, симпатиколитици, симпатиколитици, фосфамиди.

Някои от следните лекарствени продукти могат да противодействат на понижаващия кръвната захар ефект на glimepiride и да предизвикат в някои случаи развитие на хипергликемия: естрогени, простагени, салуретици, тиазидни диуретици, глюкокортикоиди, фенотиазинови производни, хлорпромазин, адреналин, симпатикомиметици, никотинова киселина (във високи дози), производни на никотинова киселина, лаксативи (при продължителна употреба), фенитоин, диазоксид, глюкагон, барбитурати, рифампицин, ацетозоламид.

H₂-антагонистите, β-блокери, клонидин и резерпин могат да доведат или до потенциране, или до отслабване на хипогликемизиращият ефект на glimepiride.

Под влияние на симпатиколитични медикаменти, като β-блокери, клонидин, гванетидин и резерпин, могат да бъдат замаскирани признаците на адренергична контрарегулация при хипогликемия.



Консумацията на алкохол може по непредсказуем начин да потенцира или да отслаби хипогликемизиращото действие на glimepiride.

Glimepiride може да потенцира или да отслаби ефекта на кумариновите производни.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Glimepiride е противопоказан през време на бременността. При наличие на бременност трябва да се премине на лечение с инсулин. Пациентките, които възнамеряват да забременеят трябва да уведомят своя лекар.

Кърмене:

Сулфанилурейните производни, в това число и glimepiride, преминават в майчиното мляко. Поради това glimepiride не бива да се приема в периода на кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Способността на пациентите за концентрация и реагиране може да бъде нарушена поради симптоми на хипогликемия или хипергликемия, като например нарушения в зрението. Това може да представлява опасност в ситуации при които тези способности са от особено значение, като шофиране и работа с машини.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки за избягване на хипогликемия по време на тези дейности. Това особено касае хората с понижено или липсващо усещане за предупредителните симптоми на хипогликемия или които имат чести епизоди на хипогликемия. При тях трябва добре да се обмисли способността им да шофират или да работят с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

При лечение с glimepiride са възможни следните нежелани реакции:

Имунни реакции

В много редки случаи леките реакции на свръхчувствителност могат да прераснат в тежки реакции с диспнея, понижаване на артериалното налягане и понякога шок. В много редки случаи е възможно да се развие алергичен васкулит.

Възможни са кръстосани алергични реакции със сулфанилурейни продукти, сулфонамиди или сродни вещества.

Хематологични реакции

Те са редки, като по принцип са обратими след прекратяване на приема. Възможно е да възникнат умерена до тежка тромбоцитопения, левкопения, еритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия, панцитопения.

Метаболитни реакции

В редки случаи след прием на glimepiride могат да се наблюдават хипогликемични реакции. Най-често тези реакции възникват внезапно, като могат да са тежки и не винаги е лесно да бъдат коригирани. Възникването на



подобни реакции зависи от индивидуални фактори, диетичен режим и дозировка (т.4.4.).

Очни реакции

Предимно в началото на лечението е възможно да възникнат преходни нарушения в зрението, поради промяна в нивата на кръвната захар.

Стомашно-чревни реакции

Оплаквания, като гадене, повръщане, диария, тежест или усещане за пълнота в стомашната област и коремни болки са много редки и рядко стават причина за прекратяване на лечението.

Хепато-билиарни реакции

Възможно е да настъпи повишение на чернодробните ензими. В много редки случаи може да възникне нарушение на чернодробната функция (напр. холестаза и иктер), както и хепатит, който може да прогресира до чернодробна недостатъчност.

Кожни реакции

Възможни са прояви на свръхчувствителност, като сърбеж, зачервяване, уртикария. В много редки случаи настъпва фотосензибилизация.

Лабораторни промени

В много редки случаи е възможно да се установи понижаване на натриевата серумна концентрация.

4.9. Предозиране

След прием на по-голямо количество може да настъпи хипогликемия с продължителност от 12 до 72 часа, която може да се повтори след първоначалното овладяване. Симптомите може да не се появят до 24 часа след приема на медикамента. Може да се появят гадене, повръщане, епигастрални болки и неврологични симптоми като неспокойство, тремор, зрителни смущения, нарушена координация, сънливост, гърчове, кома.

Препоръчително е болнично наблюдение и лечение. То се състои предимно в предотвратяване на абсорбцията чрез предизвикване на повръщане, прием на активен въглен (като адсорбент) и на натриев сулфат (като лаксатив). Ако е прието голямо количество, е показан стомашен лаваж, последван от активен въглен и натриев сулфат. В случаи на значително предозиране се налага настаняване в отделение за интензивни грижи. Максимално бързо трябва да започне приложение на глюкоза, при необходимост чрез болусно интравенозно инжектиране на 50 ml 50% разтвор, последвано от инфузия на 10% разтвор със стриктно проследяване на кръвната захар. Последващото лечение е симптоматично.

В случаи на хипогликемия, резултат от случаен прием на glibenclamide от бебета и малки деца, дозата на приложената глюкоза трябва да се контролира внимателно за да се избегне развитието на опасна хипергликемия. Това налага стриктен контрол на нивото на кръвната захар.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС Код – A10B B12

Glimeripide е перорален хипогликемизиращ лекарствен продукт, принадлежащ към сулфанилурейната група. Той се използва за лечение на неинсулинозависим захарен диабет.

Glimeripide действа чрез стимулиране освобождаването на инсулин от β -клетките на панкреаса. Както и при другите сулфанилурейни продукти, този ефект се основава върху усиляване отговора на панкреатичните β -клетки към физиологичния стимул на глюкозата. Освен тези ефекти, glimeripide притежава изразени екстрапанкреатични ефекти, характерни и за другите сулфанилурейни продукти.

Инсулиново освобождаване

Сулфанилурейните продукти регулират инсулиновата секреция чрез затваряне на АТФ чувствителните калиеви каналчета в мембраната на β -клетките на панкреаса. Затварянето на калиевите каналчета предизвиква деполяризация на β -клетките, в резултат на което, посредством отваряне на калциевите каналчета, настъпва повишено навлизане на калций в клетките. Това води до освобождаване на инсулин посредством екзоцитоза.

Glimeripide се свързва във висока степен с β -клетъчен мембранен протеин, който е свързан с АТФ чувствителните калиеви каналчета, но който е различен от обичайното място за свързване на сулфанилурейните продукти.

Екстрапанкреасна активност

Екстрапанкреатичните ефекти включват подобрене в чувствителността на периферните тъкани към инсулин и снижаване на инсулиновата консумация в черния дроб.

Поемането на глюкоза от кръвта в периферната мускулна и мастна тъкан става посредством специални транспортни протеини, разположени в клетъчната мембрана. Транспортът на глюкоза в тези тъкани е скорост-лимитиращия процес в усвояването на глюкозата. Glimeripide много бързо увеличава броя на молекулите за активен транспорт на глюкоза в плазмените мембрани на мускулните и мастни клетки, което води до стимулация на глюкозната утилизация.

Glimeripide повишава активността на glycosyl-phosphatidylinositol-специфичната фосфатаза C, което може би е свързано с медикаментозно индуцираната липогенеза и глюкогенеза в изолирани мастни и мускулни клетки.

Glimeripide блокира образуването на глюкоза в черния дроб чрез повишаване вътреклетъчната концентрация на fructose-2,6-bisphosphate, който от своя страна инхибира глюконеогенезата.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция, бионаличност и плазмени концентрации

Бионаличността на glimeripide след перорално приложение е пълна. Приемът на храна няма практическо влияние върху абсорбцията, само скоростта на абсорбция леко се намалява. Максимални серумни концентрации (C_{max}) се



достигат приблизително 2,5 часа след перорален прием (средно 0,3 µg/ml по време на многократно дозиране с 4 mg дневно) и е налице линейна зависимост между доза и съответно C_{max} и AUC (площ под кривата плазмена концентрация/време).

Разпределение

Glimepiride има много нисък обем на разпределение (приблизително 8,8 литра), който грубо се равнява на пространството на разпределение на албумина, висока степен на свързване с протеините (>99%) и нисък клирънс (приблизително 48 ml/min).

Glimepiride се екскретира в млякото, преминава през плацентата и в малка степен през хематоенцефалната бариера.

Биотрансформация и елиминиране

Преобладаващият среден плазмен полуживот, който е от значение за серумните концентрации в условия на многократно дозиране е около 5 до 8 часа. След прилагане на високи дози са отбелязани и малко по-високи полуживоти.

След еднократна доза радиоактивно маркиран glimepiride, 58% от радиоактивността се открива в урината и 35% в изпражненията. В урината не се открива непроменено вещество. Два метаболита се откриват, както в урината, така и в изпражненията – хидрокси-производно и карбокси-производно. След перорално приложение на glimepiride, терминалните полуживоти на тези метаболити са съответно 3 до 6 и 5 до 6 часа. Тези метаболити имат малко значение за фармакодинамиката на glimepiride.

Кинетиката при възрастни не се различава съществено от тази при млади.

Не съществува сериозна опасност от кумулация при болни с нисък креатининов клирънс. При значително ограничена чернодробна функция може да настъпи забавяне на метаболизма му.

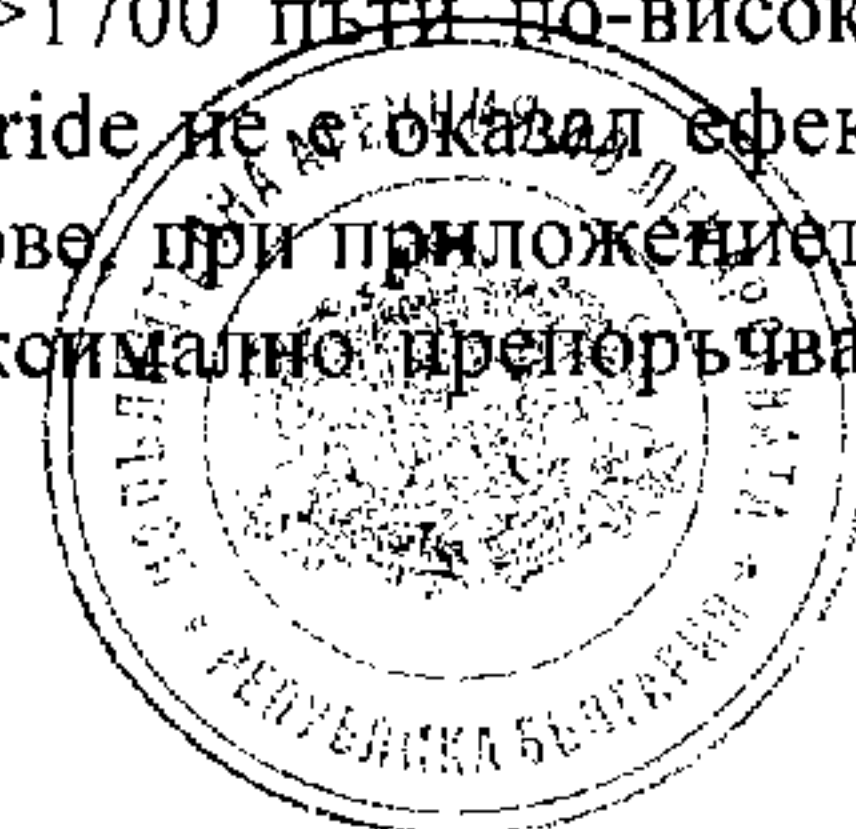
5.3. Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност, мутагенност и засягане на фертилитета

При проучвания върху плъхове в продължение на 30 месеца не са установени данни за канцерогенност. При приложение на glimepiride върху мишки в продължение на 24 месеца е наблюдавано повишение в честотата на формиране на бенигнен панкреасен аденом, вероятно като резултат на хроничната панкреасна стимулация и то при дози над 46–54 mg/kg/day, което е около 35 пъти над максималната препоръчителна човешка доза.

Glimepiride не е показал мутагенна активност при проведени *in vitro* и *in vivo* изследвания (Ames тест, соматична клетъчна мутация, хромозомна аберация, непрограмирана DNA синтеза, микронуклеус тест).

Не е установено засягане на фертилитета при прилагане на glimepiride върху мишки от мъжки пол, в дози до 2500 mg/kg т.т. (>1700 пъти по-високи от максимално препоръчаните човешки дози). Glimepiride не е оказал ефект по отношение на фертилитета на мъжки и женски плъхове, при приложението му в дози до 4000 mg/kg т.т. (около 4000 пъти над максимално препоръчаните човешки дози).



Тератогенност и ембриотоксичност

Glimeripiride не е предизвикал тератогенни ефекти при приложението му върху плъхове, в дози до 4000 mg/kg т.т. (около 4000 пъти над максимално препоръчваните човешки дози) или върху зайци в дози до 32 mg/kg т.т. (около 60 пъти над максимално препоръчваните човешки дози).

Установената фетотоксичност у мишки е наблюдавана при дози, водещи до хипогликемия на майките и се приема като резултат на фармакологичното (хипогликемизиращо) действие на glimepiride.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат, повидон К29-К32, магнезиев стеарат, оцветител (таблетките от 1, 2 и 3 mg съдържат Е 172, таблетките от 4 mg съдържат Е 132, а тези от 2 mg Е 102, Е 133 и Е 110).

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 (три) години от датата на производство.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 30°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5. Данни за опаковката

Таблетки по 10 и 15 броя в блистери от PVC/AL фолио.

По 3 и 2 блистера в картонена кутия.

6.6. Препоръки при употреба

Да не се използва след изтичане срока на годност, указан на опаковката.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

"Актавис" ЕАД

ул. "Атанас Дуков" № 29

1407 София, България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ

LIMERAL 1mg таблетки-20060400

LIMERAL 2mg таблетки-20060401



LIMERAL 3mg таблетки-20060402

LIMERAL 4mg таблетки-20060403

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА
ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

14.08.2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Септември 2008 г.

