



Кратка характеристика на продукта

1. Търговско име на лекарствения продукт

GLIMED®

ГЛИМЕД®

2. Количествен и качествен състав

Лекарствено вещество:

Глимед® 1 mg - glimepiride (INN) 1 mg

Глимед® 2 mg - glimepiride (INN) 2 mg

Глимед® 4 mg - glimepiride (INN) 4 mg

За помощни вещества виж т.6.1.

3. Лекарствена форма

Таблетка за перорално приложение

Глимед® 1 mg – светлооранжеви, кръгли, двойноизпъкнали, нефилмирани таблетки.

Глимед® 2 mg - светлорозови, кръгли, двойноизпъкнали, нефилмирани таблетки.

Глимед® 4 mg - светлосини, кръгли, двойноизпъкнали, нефилмирани таблетки.

4. Клинични данни

4.1 Показания

Глимепирид е показан за лечение на захарен диабет тип 2, в случаите когато само диетата, физическото натоварване и намаляването на теглото са недостатъчни.

4.2 Дозировка и начин на употреба

В основаата на успешното лечение на диабета е добре спазваната диета, регулярната физическа активност, както и рутинното изследване на кръв и урина. Таблетките или инсулинът не могат да компенсират диабета, ако пациентът не спазва предписания режим.

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

Началната доза е 1 mg глимепирид дневно. Ако се постигне добро овладяване, тази доза трябва да остане и за поддържаща терапия. Ако овладяването е незадоволително, дозата трябва да се увеличи въз основа на контролните резултати от гликемията стъпалообразно с интервал от около 1-2 седмици между всяко покачване, до 2 или 4 mg глимепирид дневно.

Доза по-голяма от 4 mg глимепирид дневно дава по-добри резултати само в изключителни случаи. Максималната препоръчвана доза е 6 mg глимепирид дневно.

При пациенти, чието състояние не е адекватно овладяно с максималната доза на метформин, може да се започне комбинирана терапия с двата перорални противодиабетни лекарствени продукта. В началото глимепирид се прилага в ниска доза, докато дозата на метформина се запазва, като след това се титрира в зависимост от желаното ниво на метаболитен контрол до максималната дневна доза.

Комбинираната терапия трябва да започне под строго лекарско наблюдение.

При пациенти, които не са адекватно овладяни с максималната дневна доза глимепирид, при нужда може да се започне съпътстваща терапия с инсулин. При запазване на дозата на глимепирид, лечението с инсулин се започва с ниска доза и се титрира в зависимост от желаното ниво на метаболитно овладяване. Комбинираната терапия трябва да започне под строго лекарско наблюдение.

Обикновено е достатъчна еднократна доза. Препоръчително е тази доза да се приема непосредствено преди или по време на стабилна закуска или ако такава не се приеме – непосредствено преди или по време на първото основно хранене.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към И-10382-110384
разрешение за употреба № 22.02-95r.

668/08-02-05

Mina



Ако дозата бъде забравена, това не трябва да се коригира с повишаване на следващата доза.

Таблетките трябва да се приемат цели с малко течност.

Ако пациентът развие хипогликемична реакция при 1 mg глимепирид дневно, това означава, че състоянието му може да бъде овладяно само с диета.

- Преминане от други перорални хипогликемични лекарства към глимепирид:
По принцип, може да се извърши преминаване от други орални хипогликемични лекарства към глимепирид. При такова преминаване трябва да се имат предвид следните фактори:
 - Концентрацията и полуживота на предишния лекарствен продукт.
 - В някои случаи, особено при противодиабетните средства с дълъг полуживот (напр. хлорпропамид), с цел намаляване до минимум риска от хипогликемични реакции в следствие адитивен ефект, е препоръчително да се остави период на "отмиване" от организма в продължение на няколко дни.

Препоръчителната начална доза е 1 mg дневно. В зависимост от повлияването, дозата на глимепирид може да бъде увеличена стъпалообразно, както беше посочено по-горе.

- Преминане от инсулин към глимепирид
В изключителни случаи, когато пациентите с диабет втори тип се лекуват с инсулин, могат да се явят показания за преминаване към глимепирид. Преминането трябва да се осъществи под строго лекарско наблюдение.

- Прилагане при бъбречни или чернодробни нарушения

Вж. раздел 4.3. Противопоказания

4.3 Противопоказания

Глимепирид не бива да бъде употребяван в следните случаи:

Инсулинозависим диабет, диабетна кома, кетоацидоза, тежки функционални бъбречни или чернодробни нарушения, свръхчувствителност към глимепирид, други сулфанилурейни лекарства или сулфонамиди, или спрямо помощните вещества на таблетката. В случаите на тежки функционални бъбречни или чернодробни нарушения, е необходимо преминаването към инсулин.

Глимепирид е противопоказан при бременност и кърмене.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба

Глимепирид трябва да се приема непосредствено преди или по време на хранене. Когато храненията се извършват в нередовни часове или се пропускат напълно, лечението с глимепирид може да доведе до хипогликемия. Възможните симптоми на хипогликемията включват главоболие, непреодолим глад, гадене, повръщане, отпадналост, сънливост, разстройства на съня, безпокойство, агресивност, нарушена концентрация, внимание и време за реагиране, депресия, обърканост, говорни и зрителни нарушения, афазия, тремор, парези, сензорни смущения, замаяност, безпомощност, загуба на самоконтрол, делир, церебрални гърчове, сомнолентност, загуба на съзнание включително до кома, плитко дишане и брадикардия. Освен това могат да са налице и признаци на компенсаторна адренергична реакция, като изпотяване, лепкава кожа, възбуда, тахикардия, хипертония, сърцебиене, ангина пекторис и сърдечни аритмии.

Клиничната картина на тежък хипогликемичен пристъп може да наподобява тази на инсулт. Симптомите могат да бъдат почти винаги бързо овладяни чрез незабавен внос на въглехидрати (захар). Изкуствените подсладители нямат ефект.

Известно е от другите сулфанилурейни лекарства, че въпреки първоначално успешните контрамерки, е възможно хипогликемията да се повтори отново.



Тежката или продължителна хипогликемия, овладяна само временно с обичайните количества захар, налага незабавно лечение, а в някои случаи и хоспитализация.

Факторите, благоприятстващи хипогликемията включват:

- Нежелание или (по-често при лица в напреднала възраст) неспособност на пациента да сътрудничи
- Недохранване, нередовно време за хранене, пропускане на хранения или периоди на постене
- Промени в диетата
- Дисбаланс между физическото натоварване и приема на въглехидрати
- Консумация на алкохол, особено в комбинация с пропускане на хранене
- Нарушена бъбречна функция
- Тежка чернодробна дисфункция
- Предозиране на глимепирид
- Някои компенсирани нарушения на ендокринната система, засягащи въглехидратния метаболизъм или обратната регулация на хипогликемията (каквото например е случаят при някои разстройства на щитовидната функция и при предна хипофизарна или адренкортикална недостатъчност).
- Едновременно приемане на някои други лекарствени продукти (вж. Взаимодействия)

Лечението с Глимепирид изисква редовно проследяване на нивата на захарта в кръвта и урината. Освен това е препоръчително да се изследва гликемичния хемоглобин.

При лечение с Глимепирид е необходимо редовно чернодробно и хематологично (специално за левкоцити и тромбоцити) проследяване.

При стресови ситуации (напр. злополуки, големи операции, инфекции, повишена температура и т.н.) могат да възникнат показания за временно преминаване на инсулин.

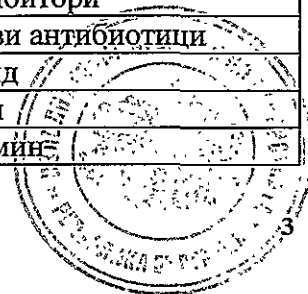
Няма клиничен опит по отношение прилагането на Глимепирид при пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция или пациенти на диализа. При пациенти с тежки нарушения на бъбречната или чернодробна функция, е показано преминаването на инсулин.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Ако Глимепирид се приема едновременно с някои други лекарствени продукти, възможно е да възникнат, както нежелани повишения, така и нежелани понижения в хипогликемичното му действие. Поради това, други лекарствени продукти трябва да се приемат единствено със знанието (или по предписание) на лекаря. Глимепиридът се метаболизира от цитохром P 450 2C9 (СУР2С9). За този метаболизъм е известно, че може да бъде повлиян от съвместното назначаване на СУР2С9-индуктори (напр. Рифампицин) или инхибитори (напр. Флуконазол). Въз основа на опита с Глимепирид и други сулфанилурейни лекарства, трябва да бъдат споменати следните взаимодействия.

Потенциране на понижаващия кръвната захар ефект, а от тук в някои случаи и хипогликемия, може да възникне при употреба на някои от следните лекарствени продукти.

Фенилбутазон, азапропазон, оксифенбутазон	Сулфинпразон
Инсулин и перорални противодиабетни лекарства	Метформин
Някои дългодействащи сулфонамиди	Тетрациклини
Салицилати и р-аминосалицилова киселина	МАО-инхибитори
Анаболни стероиди и мъжки полови хормони	Хинолонови антибиотици
Хлорамфеникол	Пробенецид
Кумаринови антикоагуланти	Миконазол
Пентоксифилин (високи парентерални дози)	Фенфлурамин



Фибрати	Тритоквалин
АСЕ-инхибитори	Флуоксетин
Алопуринол	Симпатиколитици
Циклофосфамиди, трофосфамиди и ифосфамиди	

Отслабване на понижаващия кръвната захар ефект, а оттук повишаване нивото на кръвната захар може да възникне при употреба на някои от следните лекарствени продукти:

- Естрогени и прогестагени
- Салуретици, тиазидни диуретици
- Лекарства, стимулиращи щитовидната функция, глюкокортикоиди
- Фенотиазинови производни, хлорпромазин
- Адреналин и симпатикомиметици
- Никотинова киселина (високи дози) и производни на никотиновата киселина
- Лаксативи (продължителна употреба)
- Фенитоин, diazoxid
- Глюкагон, барбитурати и рифампицин
- Ацетазоламид

Н₂ антагонистите, β-блокери, клонидин и резерпин могат да доведат или до потенциране или до отслабване на понижаващия кръвната захар ефект.

Под влияние на симпатиколитични агенти като β-блокери, клонидин, гванетидин и резерпин признаците на компенсаторна адренергична реакция на хипогликемията могат да бъдат редуцирани или да липсват.

Консумацията на алкохол може да потенцира или отслаби непредсказуемо хипогликемичното действие на Глимепирид.

Глимепирид може или да потенцира или да отслаби ефектите на кумариновите производни.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Глимепирид е противопоказан по време на бременност. При подобни обстоятелства е необходимо да се прилага инсулин. Пациентките, които смятат да забременяват, трябва да уведомят своя лекар.

Кърмене

Тъй като сулфанилурейните производни, преминават в майчината кърма, Глимепирид не трябва да се приема от кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Способността на пациента да се концентрира и реагира може да бъде нарушена вследствие хипо- или хипергликемия, или в резултат от зрителни смущения. Това може да представлява опасност в ситуации, при които тези способности са особено важни (напр. каране на кола или работа с машини)

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат мерки за избягване на хипогликемията по време на шофиране. Това е особено важно при лица с намален или липсващ усет за предупредителните симптоми на хипогликемията, или имат чести епизоди на хипогликемия.

Необходимо е да се прецени дали при тези обстоятелства е разумно да се шофира.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Въз основа на опита с Глимепирид и други сулфанилурейни лекарствени продукти, трябва да се споменат следните нежелани лекарствени явления.

- Нарушения на имунната система



В много редки случаи леки реакции на свръхчувствителност могат да се развият до тежки - с диспнея, понижаване на кръвното налягане и понякога шок. В много редки случаи е възможен алергичен васкулит. Възможна е кръстосана алергия със сулфанилурейни лекарствени продукти, сулфонамиди или подобни вещества.

- **Нарушения на кръвоносната и лимфната система**

По време на лечението с Глимепирид промените в хематологията са редки.

Могат да се явят умерена до тежка тромбоцитопения, левкопения, еритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия и панцитопения. По принцип тези нарушения са обратими при прекратяване на лечението с лекарствения продукт.

- **Нарушения в метаболизма и храненето**

В редки случаи след прилагане на Глимиперид са наблюдавани хипогликемични реакции. Тези реакции най-често възникват незабавно, могат да бъдат тежки и не винаги се овладяват лесно. Както и при други хипогликемични терапии, появата на тези реакции зависи от индивидуални фактори като например диетни навици и дозировка (за повече информация вж. раздел "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

- **Зрителни нарушения**

Поради промяна в нивото на кръвната захар, са възможни преходни зрителни нарушения.

- **Стомашно-чревни нарушения**

Гастро-интестиналните смущения като гадене, повръщане, диария, подуване или чувство за пълнота на стомаха и коремни болки са много редки и рядко биха могли да доведат до прекратяване на терапията.

- **Хепато-билиарни нарушения**

Възможно е повишаване на чернодробните ензими. В много редки случаи могат да се развият нарушения в чернодробната функция (напр. холестазата и жълтеница), както и хепатит, който може да прогресира до чернодробна недостатъчност.

- **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

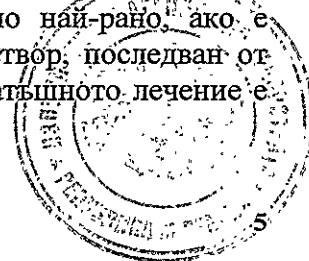
Възможно е да възникнат реакции на свръхчувствителност като сърбеж, обрив и уртикария. В много редки случаи може да се яви свръхчувствителност спрямо светлината.

В много редки случаи може да се наблюдава понижаване на концентрацията на натрий в серума.

4.9 Предозиране

След поглъщане на прекалено висока доза, може да възникне хипогликемия, продължаваща от 12 до 72 часа, като е възможно тя да се повтори след първоначално възстановяване. Симптомите могат да не се проявят до 24 часа след приемане. По принцип се препоръчва болнично наблюдение. Могат да се появят гадене, повръщане и болки в епигастриума. Хипогликемията може да бъде придружена от неврологични симптоми като безпокойство, тремор, зрителни нарушения, смущения в координацията, сънливост, кома и гърчове.

Лечението се състои предимно в предотвратяване на абсорбцията чрез предизвикване на повръщане и след това пиене на вода или лимонада с активен въглен (адсорбент) и натриев сулфат (лаксатив). Ако са поети големи количества, е показан стомашен лаваж, последван от активен въглен и натриев сулфат. В случай на (тежко) предозиране е показана хоспитализация в интензивно отделение. Прилагането на глюкоза се започва възможно най-рано, ако е необходимо чрез болусно интравенозно инжектиране на 50 ml 50 % разтвор, последван от инфузия с 10 % разтвор със стриктно следене на кръвната захар. По-нататъшното лечение е симптоматично.



При лечение на хипогликемия поради случаен прием на Глимепирид при бебета и малки деца, дозата на приложената глюкоза трябва да се контролира внимателно, за да се избегне възможността от предизвикване на опасна хипергликемия. Кръвната захар трябва да се следи стриктно.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Перорални понижаващи кръвната захар лекарствени продукти: Сулфонамиди, производни на уреята, АТС код: А 10В В12.

Глимепиридът е перорално активно хипогликемично вещество, принадлежащо към сулфанилурейната група. То може да се използва при неинсулин-зависим захарен диабет. Глимепирид действа главно чрез стимулиране на освобождаването на инсулин от панкреатичните бета клетки. Както и при други сулфанилурейни лекарствени продукти, този ефект се основава на увеличаване чувствителността на панкреатичните бета клетки към физиологичния стимул на глюкозата. Освен това, изглежда, че глимепирид притежава подчертани извънпанкреатични ефекти, доказани и при други сулфанилурейни лекарствени продукти.

- Освобождаване на инсулин

Сулфанилурейните лекарствени продукти регулират инсулиновата секреция чрез затваряне на АТФ-чувствителните калиеви каналчета в мембраната на бета клетките. Затварянето на калиевите каналчета предизвиква деполяризация на бета клетките и води – чрез отваряне на на калциевите каналчета – до увеличено навлизане на калций в клетките. Това води до отделяне на инсулин чрез екзоцитоза.

Глимепирид се свързва във висока обменна степен с бета-клетъчен мембранен протеин, който се различава от обичайното място за свързване на сулфанилурейните лекарствени продукти.

- Извънпанкреатична активност

Извънпанкреатичните ефекти са например подобрене на чувствителността на периферните тъкани към инсулин и понижение в поемането на инсулин от черния дроб.

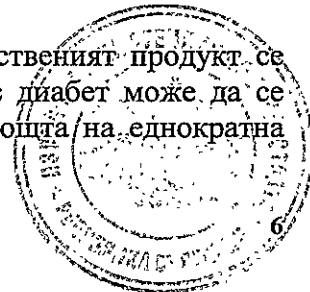
Поемането на глюкоза от кръвта в периферната мускулна и мастна тъкан се извършва посредством специални транспортни протеини, намиращи се в клетъчната мембрана. Транспортът на глюкоза в тези тъкани е скоростопределящият етап в усвояването на глюкозата. Глимепирид много бързо ускорява броя на активните молекули, транспортиращи глюкоза в плазмените мембрани на мускулните и мастните клетки, което води до стимулиране на консумацията на глюкоза.

Глимепиридът повишава активността на глюкозил-фосфатидилинозитол-специфичната фосфатаза С, което корелира с медикаментозно индуцираната липогенеза и глюкогенеза в изолирани мускулни и мастни клетки. Глимепирид блокира производството на глюкоза в черния дроб чрез повишаване на вътреклетъчната концентрация на фруктозо-2,6-бифосфат, който от своя страна блокира глюконеогенезата.

- Общи

При здрави индивиди, минималната ефективна перорална доза е приблизително 0,6 mg. Ефектът на глимепирид е дозозависим и възпроизводим. Физиологичният отговор на масивно физическо натоварване – намаляване на инсулиновата секреция – е налице и в присъствие на глимепирид.

Не се наблюдава значителна разлика в ефекта, независимо дали лекарственият продукт се приема 30 минути или непосредствено преди хранене. При пациенти с диабет може да се постигне добър метаболитен контрол в продължение на 24 часа с помощта на еднократна дневна доза.



Въпреки че хидроксиметаболитът на глимепирид предизвиква у здрави индивиди значително понижение на кръвната захар, той е отговорен за незначителна част от общия ефект на лекарствения продукт.

- **Комбинирана терапия с метформин**

При пациенти, които не са задоволително овладяни с максималната доза или на глимепирид, или на метформин, може да се започне комбинирана терапия с двата противодиабетни лекарствени продукта. Подобриенето в метаболитния контрол, свързано с комбинираното лечение в сравнение с монотерапия, с който и да е от продуктите поотделно, е доказана при едно изследване.

- **Комбинирана терапия с инсулин**

Данните за комбинираната терапия са ограничени. При пациенти, които не са достатъчно овладяни с максималната доза на глимепирид, може да се започне едновременно лечение с инсулин. По време на две изследвания, комбинацията постига същото подобриение в метаболитното овладяване като прилагането на инсулин самостоятелно; при комбинираната терапия, обаче, е необходима по-малка доза инсулин.

5.2 Фармакокинетични свойства

- **Абсорбция**

Бионаличността на глимепирид след перорално прилагане е пълна. Приемът на храна няма значимо влияние върху абсорбцията, а само скоростта на абсорбция леко се понижава. Максимални серумни концентрации (C_{max}) се достигат приблизително 2.5 часа след перорален прием (средно 0,3 $\mu\text{g/ml}$ по време на многократно дозиране с дневен прием от 4mg дневно) и е налице линейна зависимост между дозата и, както C_{max} , така и AUC (площ под кривата време/концентрация).

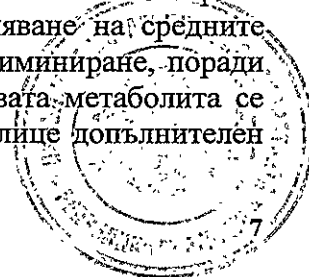
- **Разпределение**

Глимепиридът има много малък обем на разпределение (приблизително 8.8 l), който грубо се равнява на обема на разпределението на албумин, висока степен на свързване с протеините, (>99%) и нисък клирънс (приблизително 48 min). При животни глимепиридът се екскретира в млякото. Глимепиридът преминава през плацентата. Преминаването през кръвно-мозъчната бариера е ниско.

- **Биотрансформация и елиминиране**

Средният преобладаващ серумен полуживот, който е от значение за серумните концентрации в условията на многократно дозиране, е около 5 до 8 часа. След високи дози е отбелязан малко по-дълъг полуживот. След еднократна доза радиоактивно белязан глимепирид, 58 % от от радиоактивността беше открита в урината и 35 % в изпражненията. В урината не беше открито непроменено вещество. Два метаболита – най-вероятно вследствие на чернодробно метаболизиране – бяха открити, както в урината, така и в изпражненията: хидроксипроизводно и карбоксипроизводно. След перорално приложение на глимепирид, окончателният полуживот на тези метаболити е съответно 3 до 6 и 5 до 6 часа.

Сравнението между еднократно и многократно дозиране веднъж дневно не показва значителни разлики във фармакокинетиката, като вариациите между отделните индивиди са съвсем малки. Не се наблюдава значимо кумулиране. Фармакокинетиката е сходна при мъже и жени, както и при млади и възрастни (над 65 години) пациенти. При пациенти с нисък креатининов-клирънс е налице тенденция към увеличаване клирънса на глимепирид и намаляване на средните серумни концентрации, което най-вероятно е в резултат от по-бързото елиминиране, поради ниска степен на свързване с протеините. Бъбречното елиминиране на двата метаболита се влошава. Като цяло, при такива пациенти, не може да се приеме, че е налице допълнителен



риск от кумулиране. Фармакокинетиката при петима пациенти без диабет след операции на жлъчните пътища е подобна на тази при здрави индивиди.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Наблюдаваните предклинични ефекти са установени при дози значително над максималните за хора, което има минимално значение за клиничната практика или се дължи на фармакодинамичното действие (хипогликемия). Тези данни се базират на конвенционалните фармакологични данни за безопасност, токсичност в повтарящи се дози, генотоксичност, карциногенност, проучвания върху репродуктивната токсичност. При последните (включващи ембриотоксичността, тератогенезата и репродуктивната токсичност), се счита че нежеланите реакции са вторичен резултат от хипогликемичните ефекти на лекарственото вещество върху детето.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Глимед® таблетки 1mg	Глимед® таблетки 2 mg	Глимед® таблетки 4 mg
Microcrystalline Cellulose (Avicel PH 200)	Microcrystalline Cellulose(Avicel PH 200)	Microcrystalline Cellulose(Avicel PH 200)
Sodium Lauryl Sulphate	Sodium Lauryl Sulphate	Sodium Lauryl Sulphate
Sodium Starch Glycolate (Type A)	Sodium Starch Glycolate (Type A)	Sodium Starch Glycolate (Type A)
Colloidal Silicon Dioxide (Aerosil 200)	Colloidal Silicon Dioxide (Aerosil 200)	Colloidal Silicon Dioxide (Aerosil 200)
Magnesium stearate	Magnesium stearate	Magnesium stearate
Color Sunset Yellow Lake	Color Erythrosine Lake	Color Brilliant Blue Lake
Dichloromethane	Dichloromethane	Dichloromethane

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са установени.

6.3 Срок на годност

24 месеца

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C!

Да се пази от светлина!

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5 Опаковка

PVC/алуминиеви блистери

10 таблетки в блистер

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални препоръки.

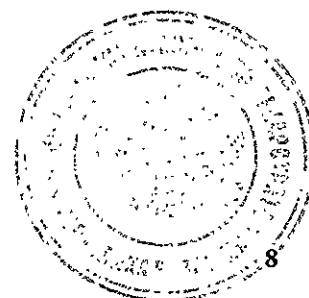
7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

ЕКОФАРМ ГРУП АД

1421 София, бул."Черни връх" 14, бл.3

Факс: 963 15 61

Телефон:963 15 96





Кратка характеристика на продукта

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

8. Регистрационен № в регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

9. Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт

10. Дата на последната редакция на текста
Февруари, 2004 г.

