

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Глимегамма 3 mg таблетки
Glimegamma 3 mg tablets

ИЗДАВАЩА ОРГАНИЗАЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Идентификационен код на продукта - Приложение 1	
20080251	
32153	14-01-2016

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 3 mg глимепирид (*glimepiride*).

Помощни вещества:

съдържа също 136,96 mg лактоза монохидрат в една таблетка.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бледо жълти, продълговати таблетки с размери приблизително 11 x 5,5 mm с делителна черта от двете страни. Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Глимегамма е показан за лечение на захарен диабет тип 2, когато само диетата, физическото натоварване и снижаването на телесното тегло са недостатъчни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Основа на успешното лечение на диабета е добрата диета, редовната физическа активност, както и рутинните изследвания на кръв и урина. Пероралните антидиабетни лекарствени продукти или инсулинът не могат да компенсират диабета, ако пациентът не спазва препоръчаната диета.

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

Началната доза е 1 mg глимепирид дневно. Ако се постигне добър контрол, тази дозировка трябва да се използва за поддържаща терапия.

Ако контролът не е задоволителен, дозата трябва да се увеличи, съобразно степента на постигнатия контрол върху кръвната захар, стъпково, с интервал от около 1 до 2 седмици между всяка стъпка до 2, 3 или 4 mg глимепирид дневно.

Предлагат се таблетки с различна концентрация на активното вещество, подходящи за различни схеми на дозиране.

Доза по-висока от 4 mg глимепирид дава по-добри резултати само в изключителни случаи.



Максималната препоръчителна доза е 6 mg глимепирид дневно.

При пациенти, при които не се получава адекватен контрол с максималната дневна доза метформин, може да започне съпътстващо лечение с глимепирид. Дозата на метформин трябва да се запази, а лечението с глимепирид започва с ниска доза и след това се титрира в зависимост от желаното ниво на метаболитен контрол до максималната дневна доза. Комбинираната терапия трябва да се започва под строго медицинско наблюдение.

При пациенти, при които не се получава адекватен контрол с максималната дневна доза Глимегамма, при необходимост може да се започне терапия с инсулин. При запазване на дозата на глимепирид, инсулиновото лечение започва с ниска доза и се титрира в зависимост от желаното ниво на метаболитен контрол. Комбинираната терапия трябва да се започва под строго медицинско наблюдение.

Ако пациентът развие хипогликемична реакция при 1 mg глимепирид, това показва, че контролът може да се осъществява само с диета.

В хода на лечението, тъй като подобрението в контролирането на диабета е свързано с по-висока чувствителност към инсулин, нуждите от глимепирид може да намалеят. Следователно, за да се избегне хипогликемия, трябва да се обмисли навременно намаляване на дозата или спиране на терапията. Промяна на дозата може да е необходима и ако има промени в начина на живот или телото на пациента или други фактори, увеличаващи риска от хипо- или хипергликемия.

• Преминане от други перорални хипогликемични средства към Глимегамма

Принципно е възможно да се премине от други перорални хипогликемични средства към Глимегамма.

За преминане към Глимегамма трябва да се вземе предвид количеството на активното вещество в дозова единица и времето на полуживот на предишния лекарствен продукт. В някои случаи, особено при антидиабетни средства с по-дълъг полуживот (напр. хлоропрамид), се препоръчва да има период на изчистване от няколко дни, за да се сведе до минимум рискът от хипогликемични реакции вследствие на адитивен ефект. Препоръчваната начална доза е 1 mg глимепирид дневно. В зависимост от повлияването, дозата на глимепирид може да се увеличава стъпково, както е указано по-горе.

• Преминане от инсулин към Глимегамма

В изключителни случаи, когато пациенти с диабет тип 2 са регулирани с инсулин, може да е показано преминане към Глимегамма. Преминането трябва да се извършва само под строго медицинско наблюдение.

Специални популации

Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане

Вижте точка 4.3.

Педиатрична популация

Няма данни за приложението на глимепирид при пациенти на възраст под 8 години. За деца от 8 до 17 години има ограничени данни за монотерапия с глимепирид (вж. точки 5.1 и 5.2).

Не се препоръчва употребата при деца поради недостатъчни данни за безопасността и ефикасността.

Начин на приложение



За перорално приложение

- Обикновено еднократна дневна доза глимепирид е достатъчна. Препоръчва се тази доза да се приема малко преди или по време на обилна закуска или, ако не се закусва - малко преди или по време на първото основно хранене. Ако бъде пропуснат прием на доза, това не трябва да се компенсира чрез увеличаване на следващата доза. Таблетките трябва да се поглъщат цели с малко течност.

4.3 . Противопоказания

Глимегамма е противопоказна в следните случаи:

- свръхчувствителност към активното вещество, към други сулфанилурейни средства или сулфонамиди, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- инсулинозависим захарен диабет
- диабетна кома
- кетоацидоза
- тежки нарушения на бъбречната или чернодробната функция

В случай на тежки нарушения на бъбречната или чернодробната функция е необходимо преминаване към инсулин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Когато храненията са по различно време или изобщо биват пропускани, лечението с Глимегамма може да доведе до хипогликемия. Възможните симптоми на хипогликемия включват: главоболие, непреодолим глад, гадене, повръщане, отпадналост, сънливост, нарушения на съня, безпокойство, агресивност, нарушения в концентрацията, бодърстването и времето за реакция, депресия, объркване, говорни и зрителни смущения, афазия, тремор, пареза, сензорни нарушения, замаяност, безпомощност, загуба на самоконтрол, делириум, церебрални гърчове, сомнолентност и загуба на съзнание до и включително кома, повърхностно дишане и брадикардия.

Освен това може да има признаци на адренергична обратна регулация като: изпотяване, лепкава кожа, тревожност, тахикардия, хипертония, палпитации, ангина пекторис и сърдечни аритмии.

Клиничната картина на тежкия хипогликемичен пристъп може да наподобява тази на инсулт. Симптомите почти винаги може да се овладеят бързо чрез незабавно приемане на въглехидрати (захар). Изкуствените подсладители не оказват ефект.

От другите сулфанилурейни лекарствени продукти е известно, че въпреки първоначално успешните контрамерки, хипогликемията може да се появи отново.

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

Факторите, които допринасят за възникването на хипогликемия включват:

- нежелание или (по-често при по-възрастни пациенти) неспособност на пациента да сътрудничи;
- недохранване, нередовни часове на хранене или пропуснати хранения, или периоди въздържане от храна;
- дисбаланс между физическото натоварване и приема на въглехидрати;



- промени в диетата;
- консумация на алкохол, особено в комбинация с пропуснати хранения;
- нарушена бъбречна функция;
- сериозна чернодробна дисфункция;
- предозиране с Глимегамма;
- определени некомпенсирани нарушения на ендокринната система, засягащи въглехидратния метаболизъм или обратната регулация на хипогликемията (като например при някои смущения във функцията на щитовидната жлеза и при предна хипофизарна или адренална недостатъчност);
- едновременно приложение на определени други лекарствени продукти (вж.точка 4.5).

Лечението с Глимегамма изисква редовно проследяване нивата на глюкозата в кръвта и в урината. Освен това се препоръчва определяне на съотношението на гликирания хемоглобин.

По време на лечението с Глимегамма е необходимо редовно проследяване на чернодробните и хематологични показатели (особено левкоцити и тромбоцити).

В стресови ситуации (например злополуки, спешни операции, инфекции, протичащи с фебрилитет и т.н.) може да е показано временно преминаване на инсулин.

Няма опит от приложението на глимепирид при пациенти с тежки нарушения на чернодробната функция или пациенти на диализа. При пациенти с тежко нарушение на бъбречната или чернодробната функция е показано преминаване към лечение с инсулин.

Лечението на пациенти с G6PD-дефицит със сулфанилурейни средства може да доведе до хемолитична анемия. Тъй като глимепирид принадлежи към класа на сулфанилурейните лекарствени продукти, е необходимо повишено внимание при пациенти с G6PD-дефицит и трябва да се обмисли алтернативно лечение с прилагане на несулфанилурейни лекарствени продукти.

Глимегамма съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ако Глимегамма се приема едновременно с някои други лекарствени продукти, може да се получи както нежелано повишаване, така и нежелано понижаване на хипогликемичното действие на глимепирид.

Поради тази причина други лекарствени продукти трябва да се приемат само със знанието (или по предписанието) на лекар.

Глимепирид се метаболизира от цитохром P450 2C9 (CYP2C9). Известно е, че неговият метаболизъм се влияе от едновременното приемане на CYP2C9 индуктори (например рифампицин) или инхибитори (например флуконазол).

Докладваните в литературата резултати от *in vivo* проучване на взаимодействията, показват, че флуконазол, един от най-мощните инхибитори на CYP2C9, увеличава приблизително два пъти площта под кривата на глимепирид.

Въз основа на опита с глимепирид и с други сулфанилурейни продукти, е необходимо да бъдат спомнати следните взаимодействия:



Потенциране на понижаващия нивото на кръвната захар ефект - поради това, в някои случаи, може да възникне хипогликемия, при приемане на един от следните лекарствени продукти едновременно с Глимегамма, например:

- фенилбутазон, азапропазон и оксифенбутазон
- инсулин и перорални антидиабетни средства, като метформин
- салицилати и р-аминосалицилова киселина
- анаболни стероиди и мъжки полови хормони
- хлорамфеникол, някои сулфонамиди с продължително действие, тетрациклини, хинолонови антибиотици и кларитромицин
- кумаринови антикоагуланти
- фенфлурамин
- дизопирамид
- фибрати
- АСЕ-инхибитори
- флуоксетин, МАО-инхибитори
- алопуринол, пробеницид, сулфинпиразон
- симпатиколитици
- циклофосфамид, трофосфамид и ифосфамиди
- миконазол, флуконазол
- пентоксифилин (високи дози парентерално)
- тритоквалин.

Отслабване на понижаващия нивото на кръвната захар ефект - поради това може да възникне повишаване нивото на кръвната захар, когато се приема един от следните лекарствени продукти. Например:

- естрогени и прогестагени,
- салуретици, тиазидни диуретици,
- средства стимулиращи щитовидната жлеза, глюкокортикостероиди,
- производни на фенотиазина, хлорпромазин,
- адреналин и симпатикомиметици,
- никотинова киселина (високи дози) и производни на никотиновата киселина,
- лаксативи (при продължителна употреба),
- фенитоин, диазоксид
- глюкагон, барбитурати и рифампицин,
- ацетазоламид.

H₂-антагонистите, бета-блокери, клонидин и резерпин могат да доведат или до потенциране или до отслабване на понижаващия кръвната захар ефект.

Признаците на адренергична обратна регулация на хипогликемията може да бъдат отслабени или да изчезнат под действието на симпатиколитици като: бета-блокери, клонидин, гванетидин и резерпин.

Алкохолът може непредвидимо да потенцира, или да отслаби хипогликемичния ефект на глимепирид.

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Рискове, свързани с диабета



Наличието по време на бременност на стойности на кръвната захар, които са извън нормата, се свързва с по-голяма честота на вродените аномалии и перинаталната смъртност. Затова, за да се избегне тератогенния риск, стойностите на глюкозата в кръвта трябва внимателно да се следят по време на бременност. При такива обстоятелства се изисква употреба на инсулин. Пациентките, които планират бременност, трябва да информират своя лекар.

Рискове, свързани с глимепирид

Няма адекватни данни за приложението на глимепирид при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност, която вероятно е свързана с фармакологичното действие (хипогликемия) на глимепирид (вж. точка 5.3).

Следователно глимепирид не трябва да се използва през цялата бременност.

При лечение с глимепирид, ако пациентката планира да забременее или се открие бременност, трябва да се премине колкото е възможно по-скоро към лечение с инсулин.

Кърмене

Не е известно дали се екскретира в човешката кърма. Глимепирид се екскретира в млякото на млъхове. По време на лечението с глимепирид не трябва да се кърми, тъй като другите сулфанилурейни продукти се екскретират в човешката кърма и има риск от хипогликемия при кърмачетата.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Способността на пациентите за концентрация и реакция може да бъде нарушена вследствие на хипогликемия или хипергликемия, или например, като резултат от нарушение на зрението. Това може да представлява риск в ситуации, където тези способности са от особено голямо значение (например шофиране или работа с машини).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки, за да избегнат хипогликемия по време на шофиране. Това е особено важно за тези, при които предупреждаващите симптоми за хипогликемия са отслабени или липсват, или за тези, които имат чести епизоди на хипогликемия. Трябва да се обмисли дали е препоръчително да се шофира или работи с машини при тези обстоятелства.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции от клинични изследвания, базирани на опита с Глимегамма и други сулфанилурейни лекарствени продукти, са изредени по системо-органен клас и в ред на намаляваща честота:

много чести ($\geq 1/10$)

чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$)

нечести ($\geq 1/1000$ до $<1/100$)

редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1000$)

много редки ($\geq 1/10\,000$)

с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: тромбоцитопения, левкопения, еритропения, гранулоцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия и панцитопения), които по принцип са обратими при прекъсване приема на лекарството.



С неизвестна честота: тежка тромбоцитопения с брой на тромбоцитите по-малък от 10,000/ μ l и тромбоцитопенична пурпура.

Нарушения на имунната система

Много редки: левкоцитокластичен васкулит, леки реакции на свръхчувствителност, които може да прераснат в сериозни реакции с диспнея, понижаване на кръвното налягане и понякога шок.

С неизвестна честота:

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

Нарушения на метаболизма и храненето

Редки: хипогликемия.

Тези хипогликемични реакции в повечето случаи се появяват веднага, може да са тежки и не винаги е лесно да бъдат коригирани. Появата на такива реакции зависи, както и при другите хипогликемични терапии, от индивидуални фактори като хранителните навици и дозировката (вж. понататък в точка 4.4).

Очни нарушения

С неизвестна честота: Смушения в зрението, особено в началото на лечението, поради промени в стойностите на кръвната захар.

Стомашно-чревни нарушения

Много редки: гадене, повръщане, диария, подуване на корема, абдоминален дискомфорт и абдоминална болка, които рядко водят до прекъсване на терапията.

Хепато-билиарни нарушения

Много редки: Нарушение на чернодробната функция (например с холестаза и иктер), хепатит и чернодробна недостатъчност.

С неизвестна честота: повишени нива на чернодробните ензими.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

С неизвестна честота: възможно е да възникнат реакции на свръхчувствителност по кожата, като сърбеж, обрив, уртикария и фоточувствителност.

Изследвания

Много редки: Понижение нивото на натрия в кръвта.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

България

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми



След предозиране може да се появи хипогликемия, продължаваща от 12 до 72 часа, която може да се появи отново след първоначалното възстановяване. Симптомите може да не са налице до 24 часа след приема. По принцип се препоръчва наблюдение в болница. Възможно е да възникнат гадене, повръщане и болки в епигастриума. В общия случай хипогликемията може да е придружена от неврологични симптоми като: неспокойство, тремор, зрителни нарушения, проблеми в координацията, сънливост, кома и гърчове.

Действия

Лечението се състои главно в предотвратяване на абсорбцията чрез предизвикване на повръщане, като след това се приема вода или лимонада с активен въглен (адсорбент) и натриев сулфат (лаксатив). Ако са приети големи количества, е показан стомашен лаваж, последван от активен въглен и натриев сулфат. В случай на (тежко) предозиране е показана хоспитализация в интензивно отделение. Приложението на глюкоза трябва да започне колкото е възможно по-скоро, ако е необходимо с болусно интравенозно инжектиране на 50 ml 50 %-ен разтвор, последвано от инфузия на 10 %-ен разтвор със стриктно проследяване на кръвната захар. Понататъшното лечение трябва да бъде симптоматично.

Педиатрична популация

Особено при лечение на хипогликемия в следствие на случайно приемане на Глимегамма от бебета и малки деца, приложената доза глюкоза трябва внимателно да се контролира, за да се избегне вероятността от предизвикване на опасна хипергликемия. Нивото на кръвната захар трябва да се проследява стриктно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Понижаващи кръвната захар лекарствени продукти, с изключение на инсулин: Сулфонамиди, производни на уреята
АТС код: A10B B12.

Глимепирид е перорално активно хипогликемично вещество, принадлежащо на групата на сулфанилурейните производни. Може да се използва при неинсулинозависим захарен диабет.

Глимепирид действа главно чрез стимулиране на отделянето на инсулин от бета-клетките на панкреаса.

Както и при останалите сулфанилурейни производни, този ефект се основава на подобрене на отговора на панкреатичните бета клетки към физиологичния глюкозен стимул. Освен това, изглежда, че глимепирид проявява изразени екстрапанкреасни ефекти, което се предполага и за останалите сулфанилурейни производни.

• Освобождаване на инсулин:

Сулфанилурейните производни регулират инсулиновата секреция чрез затваряне на АТФ-чувствителните калиеви канали в мембраната на бета-клетките. Затварянето на калиевите канали води до деполяризация на бета-клетките и оттам чрез отваряне на калциевите канали – до повишаване навлизането на калций в клетката.

Това води до отделяне на инсулин чрез екзоцитоза.

Глимепирид се характеризира с висока степен на обратимо свързване с мембранный протеин на бета-клетките, който е свързан с АТФ-чувствителния калиев канал, но е различен от обичайното място за свързване на сулфанилурейните производни.

• Екстрапанкреатична активност:



Екстрапанкреатичните ефекти включват, например: подобрене на инсулиновата чувствителност на периферните тъкани и намаляване на чернодробното поемане на инсулина.

Поемането на глюкозата от кръвта в периферната мускулна и мастна тъкан се осъществява чрез специални транспортни протеини, разположени в клетъчната мембрана. Транспортът на глюкозата в тези тъкани е стъпалото, което ограничава скоростта на усвояване на глюкозата. Глимепирид повишава много бързо броя на молекулите за активен транспорт на глюкоза в плазмените мембрани на мускулните и мастни клетки, което води до стимулиране на усвояването на глюкозата.

Глимепирид повишава активността на гликозил-фосфатидилинозитол специфичната фосфолипаза C, което вероятно е свързано с медикаментозно предизвиканите липогенеза и гликогенеза в изолирани мастни и мускулни клетки.

Глимепирид инхибира образуването на глюкоза в черния дроб чрез повишаване на вътреклетъчната концентрация на фруктозо -2,6-бисфосфат, който от своя страна инхибира глюконеогенезата.

• Обща активност

При здрави индивиди минималната ефективна перорална доза е приблизително 0,6 mg. Ефектът на глимепирид е дозозависим и възпроизводим. Физиологичният отговор при еднократно тежко физическо натоварване, намаляването на инсулиновата секреция, се поддържа по време на лечението с глимепирид.

Няма значима разлика в ефекта, ако приемът на лекарствения продукт е бил 30 минути преди хранене или непосредствено преди хранене. При пациенти с диабет, добър метаболитен контрол може да се постигне в продължение на 24 часа с еднократна дневна доза.

Въпреки, че хидрокси-метаболитът на глимепирид предизвиква малко, но значимо снижаване в нивото на серумната глюкоза при здрави индивиди, той е отговорен само за незначителна част от общия ефект на лекарствения продукт.

• Комбинирана терапия с метформин

В едно проучване с пациенти, при които не се постига адекватно контролиране чрез максималната дневна доза метформин, е показано подобро контролиране на метаболизма при едновременно лечение с глимепирид, в сравнение с лечението проведено само с метформин.

• Комбинирана терапия с инсулин

Данните за комбинирано лечение с инсулин са ограничени. При пациенти, при които не се получава адекватен контрол с максималната доза глимепирид, може да е показана едновременна терапия с инсулин. В две изпитвания, при комбинирано лечение е постигнато същото подобрене на контролирането на метаболизма както при самостоятелното приложение на инсулин; обаче, при комбинираното лечение е била необходима по-ниска средна доза инсулин.

Специални популации

Педиатрична популация

Проведено е активно контролирано клинично изпитване (глимепирид до 8 mg дневно или метформин до 2 000 mg дневно) с 285 деца с диабет тип 2 (8-17 годишни), продължителност 24 седмици.



И глимепирид, и метформин са показали значително намаление в сравнение с базисното ниво на HbA_{1c} (глимепирид -0,95 (se 0,41); метформин -1,39 (se 0,40)). Обаче, глимепирид не отговори на критериите за *non-inferiority* спрямо метформин при средното изменение от базисното ниво на HbA_{1c}. Разликата в лечението е 0,44% в полза на метформин. Горната граница (1,05) на 95%-ния доверителния интервал не е под 0,3% - границата на *non-inferiority*. След лечението с глимепирид, не са отбелязани нови съображения за безопасността при деца в сравнение с възрастни пациенти със захарен диабет тип 2. Няма данни за дългосрочна ефикасност и безопасност при педиатрични пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Бионаличността на глимепирид след перорално приложение е пълна. Приемът на храна практически няма влияние върху абсорбцията, само скоростта на абсорбция леко 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 има линейна зависимост между дозата и C_{max} , както и между дозата и AUC (площта под кривата време/концентрация).

Разпределение

Глимепирид има много малък обем на разпределение (приблизително 8,8 литра), който грубо се равнява на пространството на разпределение на албумина, високо свързване с протеини (>99 %) и нисък клирънс (приблизително 48 ml/min).

При животни, глимепирид се екскретира в млякото. Глимепирид преминава в плацентата. Премаването през хематоенцефалната бариера е слабо.

Биотрансформация и елиминиране

Средният преобладаващ серумен полуживот, който е от значение за серумните концентрации при многократно дозиране е около 5 до 8 часа. След прилагане на по-високи дози са наблюдавани малко по-дълги времена на полуживот.

След еднократна доза радиоактивно маркиран глимепирид, 58 % от радиоактивността е открита в урината и 35 % във фекалиите. Не се открива непроменено изходно вещество в урината. Два метаболита, най-вероятно резултат от чернодробния метаболизъм (главно чрез CYP2C9), са идентифицирани и в урината, и във фекалиите: хидрокси-производно и карбокси-производно. След перорално приложение на глимепирид терминалният полуживот на тези метаболити бе съответно от 3 до 6 часа и от 5 до 6 часа.

Сравнението между еднократно и многократно дозиране веднъж дневно не показва значими разлики във фармакокинетиката и вариабилността между отделните индивиди е много ниска. Няма практически значимо кумулиране.

Специални популации

Фармакокинетиката беше сходна при мъже и жени, както и при млади пациенти и пациенти в напреднала възраст (над 65 години). При пациенти с нисък креатининов клирънс имаше тенденция клирънсът на глимепирид да се увеличи и средните серумни концентрации да намаляят, най-вероятно в резултат на по-бързо елиминиране, поради по-малко свързване с протеини. Бъбречното елиминиране на двата метаболита беше нарушено. Като цяло, не може да се приеме, че съществува допълнителен риск от кумулиране при такива пациенти.

Фармакокинетиката при пет пациенти без диабет след операция на жлъчните пътища е била сходна на тази при здрави лица.

Деца и юноши

Едно *fed study*-проучване, изследващо фармакокинетиката, безопасността и дозовата зависимост, при 1 mg еднократна доза глимепирид при 30 педиатрични пациенти (4 деца на възраст 10-14 години



и 26 деца на възраст 12-17 години) с диабет тип 2 е показало средни стойности за $AUC_{(0-last)}$, C_{max} и $t_{1/2}$, сходни на наблюдаваните преди това при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При предклиничните изпитвания ефекти са наблюдавани само при експозиции, които са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, показали са малка релевантност към клиничното приложение, или са били причинени от фармакодинамичния ефект (хипогликемия) на веществото. Тези данни се основават на изследвания на конвенционалната фармакология за безопасност, токсичност при многократно дозиране, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност. При последните (за ембриотоксичността, тератогенността и токсикология на развитието), наблюдаваните нежелани реакции се считат за вторични по отношение на хипогликемичните ефекти, предизвикан от веществото при майките и потомството.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
натриев нишестен глюколат (тип А)
микрокристална целулоза
повидон K30
магнезиев стеарат
червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачни PVC/алуминиеви блистери.
Опаковки по 30, 60 и 120 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG



Calwer Str. 7
D-71034 Böblingen
Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20080251

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 28 Ноември 2008 г.

Дата на последно подновяване: 6 Юни 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2014

