

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20060400/01/02/03
Разрешение №	67589-92, 22-01-2025
BG/MA/MP	
Одобряване №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лимерал 1 mg таблетки
Limeral 1 mg tablets

Лимерал 2 mg таблетки
Limeral 2 mg tablets

Лимерал 3 mg таблетки
Limeral 3 mg tablets

Лимерал 4 mg таблетки
Limeral 4 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 1 mg, 2 mg, 3 mg или 4 mg глимепирид (glimepiride).

Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка Лимерал 1 mg съдържа 70,81 mg лактоза монохидрат.
Всяка таблетка Лимерал 2 mg съдържа 141,08 mg лактоза монохидрат.
Всяка таблетка Лимерал 3 mg съдържа 140,71 mg лактоза монохидрат.
Всяка таблетка Лимерал 4 mg съдържа 139,60 mg лактоза монохидрат.
Таблетките от 2 mg съдържат също оцветители Е 102 и Е 110.

За пълния списък на помощните вещества вижте т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Лимерал 1 mg – розови, плоски овални таблетки 8,0 mm x 4,1 mm, със скосени ръбове, с гравирено "G" от едната страна и черта от другата страна.
Лимерал 2 mg – зелени, плоски овални таблетки 10,1 mm x 5,1 mm, със скосени ръбове, с гравирено "G" от едната страна и черта от другата страна.
Лимерал 3 mg – жълти, плоски овални таблетки 10,1 mm x 5,1 mm, със скосени ръбове, с гравирено "G" от едната страна и черта от другата страна.
Лимерал 4 mg – сини, плоски овални таблетки 10,1 mm x 5,1 mm, със скосени ръбове, с гравирено "G" от едната страна и черта от другата страна.

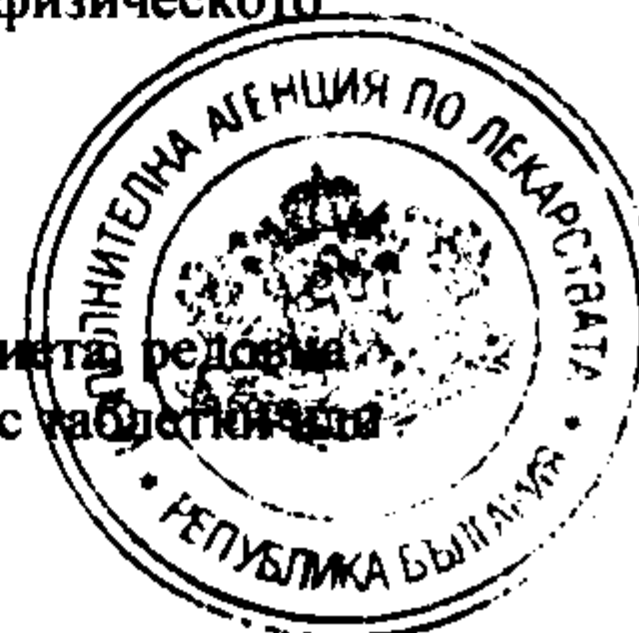
4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

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

4.2. Дозировка и начин на приложение

Основата за успешно лечение на захарния диабет е спазване на подходяща диета, редовна физическа активност и периодичен контрол на кръвта и урината. Лечението с таблетките



инсулин не може да компенсира стойностите на кръвната захар, при неспазване на препоръчаната диета.

Дозировка

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

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

За различните режими на дозиране са налични подходящи концентрации.

Ако контролът е незадоволителен, дозата трябва да се повишава стъпаловидно на интервал от 1 до 2 седмици, до достигане на дневна доза от 2, 3 или 4 mg глимепирид, съобразно степента на постигнатия кръвноразовна контрол.

Дози над 4 mg глимепирид дневно, дават по-добри резултати само в изключителни случаи.

Максималната дневна препоръчителна доза е 6 mg глимепирид.

При пациенти, при които не е постигнат добър контрол на кръвната захар с максимални дневни дози метформин, може да се започне съпътстващо лечение с глимепирид. Дозата на метформин трябва да остане същата, а лечението с глимепирид трябва да започне с ниска доза, която постепенно се повишава 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 глимепирид, може да се започне съпътстващо лечение с инсулин. При запазване дозата на глимепирид, инсулиновото лечение се започва с ниска доза, която постепенно се повишава до постигане на адекватен метаболитен контрол. Комбинираното лечение трябва да започне под строг медицински контрол.

Обичайно, еднократна дневна доза глимепирид е достатъчна. Препоръчително е тази доза да се приема непосредствено преди или по време на стабилна закуска, или ако няма такава, непосредствено преди или по време на първото основно хранене за деня.

Ако бъде пропусната доза, тя не бива да се компенсира с повишаване на следващата доза.

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

В хода на лечението нуждите от глимепирид могат да намалее, тъй като подобрението в контрола на диабета е свързано с по-висока инсулинова чувствителност. За избягване на хипогликемични инциденти е уместно понижаване 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 лекарствени продукти към глимепирид

По принцип е възможно преминаване от други хипогликемични средства към лечение с глимепирид. При преминаване към глимепирид, трябва да се вземат предвид силата на действие и полуживот на предходния лекарствен продукт. В някои случаи, особено при противодиабетни лекарствени продукти с дълъг полуживот (напр. хлорпропамид), препоръчителен период на изчистване от няколко дни, с оглед намаляване до минимум на риска от развитие на хипогликемични реакции, вследствие на адитивен ефект.



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

Преминаване от лечение с инсулин към лечение с глимепирид

В изключителни случаи, когато пациенти с диабет тип 2 са регулирани с инсулин, може да има показания за преминаване към лечение с глимепирид. Преминаването трябва да се извършва под строг медицински контрол.

Специални популации

Пациенти с бъбречни или чернодробни нарушения

Вижте точка 4.3.

Педиатрична популация

Няма налични данни за използването на глимепирид при пациенти под 8 годишна възраст. Данните за монотерапия с глимепирид при деца на възраст от 8 до 17 години са ограничени (вж. точки 5.1 и 5.2).

Поради недостатъчно налични данни за ефективност и безопасност в педиатричната популация, не се препоръчва използването при тази възрастова група.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Таблетките трябва да се поглъщат цели, без да се дъвчат с малко течност.

4.3. Противопоказания

Глимепирид е противопоказан при пациенти със следните състояния:

- свръхчувствителност към глимепирид, други сулфанилурейни продукти или сулфонамиди, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- инсулинозависим диабет
- диабетна кома
- кетоацидоза
- тежки нарушения в бъбречната или чернодробната функция. В случаи на тежки нарушения в бъбречната или чернодробна функция е необходимо преминаване към инсулин.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

При нередовен режим на хранене или пропускане на някои от храненията, лечението с глимепирид може да доведе до хипогликемия. Евентуалните симптоми на хипогликемия включват главоболие, силен глад, гадене, повръщане, отпадналост, сънливост, нарушения на съня, безпокойство, агресивност, нарушени концентрация, бодърстване и време за реагиране, потиснатост, обърканост, речеви и зрителни разстройства, афазия, тремор, парези, сензорни нарушения, замаяност, безпомощност, загуба на самоконтрол, делир, церебрални гърчове, сомнолентност и 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, тахикардия, хипертония, екстрасистолия, ангина пекторис и сърдечни аритмии.

Клиничната симптоматика на тежкия хипогликемичен пристъп може да наподобява тази при инсулт.



Симптомите на хипогликемия, обикновено могат бързо да бъдат овладяни чрез незабавен прием на въглехидрати (захар). Изкуствените подсладители нямат ефект.

Известно е от другите сулфанилурейни продукти, че въпреки първоначално успешните контрамерки, хипогликемията може да се повтори.

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

Фактори, които способстват развитие на хипогликемия:

- нежелание или (по-често при по-възрастни пациенти) неспособност за сътрудничество;
- недोхранване, 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;
- тежка чернодробна дисфункция;
- предозиране с глимепирид;
- некомпенсирани нарушения на ендокринната система, засягащи въглехидратния метаболизъм или хипогликемичната контрарегулация (като например някои разстройства на щитовидната функция и при предна хипофизарна или адренкортикоидна недостатъчност);
- едновременен прием на някои лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

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

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

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

Няма натрупан опит за употребата на глимепирид при пациенти с тежки нарушения на чернодробната функция или при пациенти на диализа. При пациенти с тежки нарушения на бъбречната или чернодробната функция е показано преминаване на лечение с инсулин.

Лечението на пациенти с G6PD-дефицит със сулфанилурейни продукти може да доведе до хемолитична анемия. Тъй като глимепирид принадлежи към групата на сулфанилурейните продукти се препоръчва повишено внимание при приложението му на пациенти с G6PD-дефицит, като е препоръчително използването на не-сулфанилурейни продукти при такива пациенти.

Помощни вещества

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Оцветители E 102 и E 110

Таблетките от 2 mg съдържат татразин (E 102) и сънсет жълто FCF (E 110), които могат да причинят алергични реакции.



4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ако глимепирид се приема едновременно с някои други лекарствени средства е възможно да възникне, както нежелано засилване, така и отслабване на хипогликемичното действие на глимепирид. Поради това, други лекарствени средства трябва да се приемат само със знанието (или по предписание) на лекар.

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

Резултатите от *in vivo* проучване на взаимодействията, съобщени в литературата показват, че AUC на глимепирид се увеличава приблизително двукратно от флуконазол, един от най-мощните CYP2C9 инхибитори.

Въз основа на опита с глимепирид и с други сулфанилурейни лекарствени продукти е необходимо да бъдат споменати следните взаимодействия.

Потенциране на понижавания кръвната захар ефект и поради това възможност в някои случаи да възникне хипогликемия при прием на някои от следните лекарства:

- фенилбутазон, азапропазон, оксифенбутазон
- инсулин, перорални противодиабетни средства, напр. метформин
- салицилати, р-амино-салицилова киселина
- анаболни стероиди, мъжки полови хормони
- хлорамфеникол, някои дълго действащи сулфонамиди, тетрациклини, хинолони и кларитромицин
- кумаринови антикоагуланти
- фенфлурамин
- дизопирамид
- фибрати
- АСЕ инхибитори
- флуксетин, МАО-инхибитори
- алопуринол, пробенецид, сулфинпиразон
- симпатиколитици
- циклофосфамид, трофосфамид и ифосфамиди
- миконазол, флуконазол
- пентоксифилин (високи парентерални дози)
- тритоквалин

Намаляване на хипогликемичния ефект, а поради това, възможност в някои случаи да възникне хипергликемия при приемане на някои от следните лекарства:

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

H₂-антагонистите, бета-блокери, клонидин и резерпин могат да доведат или до потенциално отслабване на хипогликемизиращият ефект.



Под влияние на симпатиколитични лекапрствени средства, като бета-блокери, клонидин, гванетидин и резерпин, могат да бъдат отслабени или да отсъстват признаците на адренергична контрарегулация при хипогликемия.

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

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

Колесевелам се свързва с глимепирид и намалява абсорбцията на глимепирид от стомашно-чревния тракт. Не са наблюдавани взаимодействия, когато глимепирид се приема поне 4 часа преди колесевелам. Поради това, глимепирид трябва да бъде прилаган поне 4 часа преди колесевелам.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Риск, свързан с диабета

Необичайните стойности на кръвната захар по време на бременността се свързват с по-често възникване на вродени аномалии и перинатална смъртност. Ето защо стойностите на кръвната захар трябва да бъдат стриктно проследявани по време на бременността с цел избягване на тератогенен риск. При тези обстоятелства се препоръчва употребата на инсулин. Пациентките, възнамеряващи да забременеят, трябва да уведомят своя лекар.

Риск свързан с глимепирид

Няма адекватни данни за употребата на глимепирид при бременни жени. Проучвания с животни са показали репродуктивна токсичност, която най-вероятно е свързана с фармакологичното действие (хипогликемия) на глимепирид (вж. точка 5.3).

Следователно, глимепирид не трябва да бъде използван по време на цялата бременност.

В случай на лечение с глимепирид, ако пациентката планира бременност или ако е установена бременност, терапията трябва да бъде променена възможно най-бързо на инсулин.

Кърмене

Не е известно дали глимепирид се екскретира в майчиното мляко. Глимепирид преминава в млякото на плъхове. Тъй като другите сулфанилурейни производни преминават в майчиното мляко и тъй като съществува риск от хипогликемия при кърмачетата, се препоръчва да се избягва кърменето по време на лечение с глимепирид.

Фертилитет

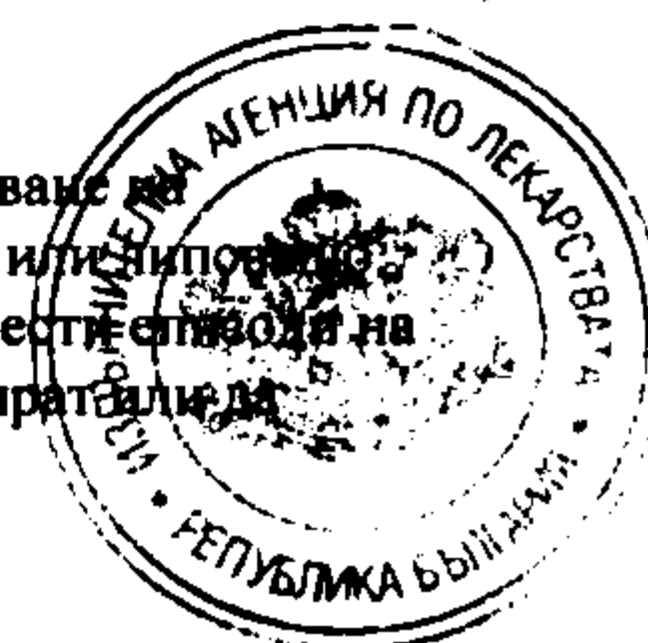
Няма данни за влияние върху фертилитета.

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 реагиране може да бъде нарушена вследствие на хипогликемия или хипергликемия, или например вследствие 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 шофиране. Това особено касае хората с понижено или непостоянно 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

Следните нежелани лекарствени реакции от клинични изследвания, базирани на опита с глимепирид и с 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 ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($\leq 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системно-органна класификация	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)	Много редки ($\leq 1/10\,000$)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения, левкопения, гранулоцитопения, агранулоцитоза, еритропения, хемолитична анемия и панцитопения, които по принцип са обратими след прекратяване приема на лекарството		Тежка тромбоцитопения с брой на тромбоцитите по-нисък от $10\,000/\mu\text{l}$ и тромбоцитопенична пурпура
Нарушения на имунната система		Левкоцитокластичен васкулит, леки реакции на свръхчувствителност, които могат да прераснат в тежки реакции с диспнея, понижаване на артериалното налягане и понякога шок	Възможни са кръстосани алергии със сулфанилурейни продукти, сулфонамиди или сродни вещества
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемични реакции*		
Нарушения на очите			Преходни зрителни нарушения, особено в началото на лечението, поради промяна в стойностите на кръвната захар
Стомашно-чревни нарушения	Дисгеузия	Гадене, повръщане, диария, абдоминална дистензия, усещане за дискомфорт в коремната област и болки в областта на корема, които рядко водят до прекратяване на лечението	



Хепато-билиарни нарушения		Нарушение на чернодробната функция (напр. с холестаза и иктер), хепатит или чернодробна недостатъчност	Повишени стойности на чернодробните ензими
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция		Възможно е да възникнат реакции на свръхчувствителност по кожата, като сърбеж, обрив, уртикария и фоточувствителност
Изследвания	Повишаване на теглото	Понижаване на стойностите на натрий в кръвта	

*Най-често тези реакции възникват внезапно, като могат да са тежки и не винаги е лесно да бъдат коригирани. Възникването на подобни реакции зависи, както и при другите хипогликемични терапии, от индивидуални фактори, диетичен режим и дозировка (вж. точка 4.4).

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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9. Предозиране

Симптоми

След прием на свръхдоза може да настъпи хипогликемия с продължителност от 12 до 72 часа, която може да се повтори след първоначално възстановяване. Симптомите може да не се появят до 24 часа след приема на лекарствения продукт. По принцип се препоръчва наблюдение в болница. Може да се появят гадене, повръщане, епигастрални болки. В общия случай, хипогликемията може да е придружена от неврологични симптоми като безпокойство, тремор, зрителни смущения, нарушена координация, сънливост, гърчове и кома.

Острото предозиране, както и дългосрочното лечение с твърде висока доза глимепирид може да доведе до тежка животоспасяваща хипогликемия.

Лечение

Веднага след установяване на предозиране с глимепирид, трябва да се уведоми лекар. Пациентът трябва незабавно да приеме захар, ако е възможно, под формата на глюкоза освен ако лекарят вече не е поел отговорност за лечението на предозирането. Внимателното наблюдение е от съществено значение, докато лекарят не се увери, че пациентът е извън опасност. Трябва да се помни, че хипогликемията може да се появи отново след първоначално възстановяване.

В случай на лек епизод на хипогликемия, първоначалното лечение се състои предимно в прием на глюкоза перорално. Тежките хипогликемични реакции изискват незабавно лечение.



Значителното предозиране и тежките реакции с признаци като загуба на съзнание или други сериозни неврологични нарушения са спешни медицински състояния и изискват незабавно лечение. Показано е настаняване в болница в отделение по интензивно лечение.

Ако е прието голямо количество глимепирид е показан стомашен лаваж в рамките на 1 час след поглъщането, последван от активен въглен, натриев сулфат и октреотид. Колкото е възможно по-бързо трябва да се започне прилагане на глюкоза, при необходимост чрез болусно интравенозно инжектиране на 50 ml 50% разтвор, последван от инфузия на 10% разтвор със стриктно мониториране на кръвната захар поне за 24 часа. Алтернативно, при възрастни, приложението на глюкагон може да се има предвид. По-нататъшното лечение трябва да бъде симптоматично.

При тежки случаи с продължителен курс, хипогликемията или опасността от обратно изпадане в хипогликемия, може да продължи няколко дни.

Особено при лечение на хипогликемия, резултат от случаен прием на глимепирид 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 СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарства, понижаващи кръвната глюкоза с изключение на инсулини: Сулфонамиди, производни на уреята, АТС код: A10BB12

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

Механизъм на действие

Глимепирид действа чрез стимулиране освобождаването на инсулин от бета-клетките на панкреаса. Както и при другите сулфанилурейни продукти, този ефект се основава върху усилване отговора на панкреатичните бета-клетки към физиологичния стимул на глюкозата. Освен тези ефекти, глимепирид притежава изразени екстрапанкреатични ефекти, отбелязани и при други сулфанилурейни продукти.

Освобождаване на инсулин

Сулфанилурейните продукти регулират инсулиновата секреция чрез затваряне на АТФ чувствителните калиеви каналчета в мембраната на бета-клетките на панкреаса. Затварянето на калиевите каналчета предизвиква деполаризация на бета-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.

Глимепирид се свързва с висока обменна скорост с бета-клетъчен мембранен протеин, който е свързан с АТФ чувствителните калиеви каналчета, но който е различен от обичайното място за свързване на сулфанилурейните продукти.

Фармакодинамични ефекти

Екстрапанкреасна активност

Екстрапанкреатичните ефекти включват подобрение 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. Глимепирид



много бързо увеличава броя на молекулите за активен транспорт на глюкоза в плазмените мембрани на мускулните и мастните клетки, което води до стимулация на глюкозната утилизация.

Глимепирид повишава активността на гликозил-фосфатидилинозитол-специфичната фосфатаза C, което може би е свързано с лекарствено индуцираната липогенеза и глюконеогенеза в изолирани мастни и мускулни клетки.

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

Клинична ефикасност и безопасност

Обща активност

При здрави индивиди, минималната ефективна перорална доза е приблизително 0,6 mg.

Ефектът на глимепирид е дозозависим и възпроизводим. Физиологичният отговор на тежко физическо натоварване, снижаване на инсулиновата секреция, се запазва при глимепирид.

Няма значима разлика в ефектите независимо от това дали лекарството е прието 30 минути преди хранене или непосредствено преди хранене. При пациенти с диабет, добър метаболитен контрол в продължение на 24 часа може да бъде постигнат с еднократна дневна доза.

Въпреки че хидроксид-метаболитът на глимепирид предизвиква малко, но значимо снижение в серумната глюкоза при здрави индивиди, той е отговорен само за минимална част от общия ефект на лекарството.

Комбинирана терапия с метформин

В едно проучване сред недобре овладени с максимална доза метформин пациенти, е демонстриран подобрен метаболитен контрол при комбинирана терапия с глимепирид, в сравнение със самостоятелно приложен метформин.

Комбинирана терапия с инсулин

Данните за комбинирана терапия с инсулин са ограничени. При пациенти, неадекватно овладени с максимална доза глимепирид, може да се започне съпътстваща терапия с инсулин. При две проучвания, комбинирането постига същото подобрение в метаболитния контрол като самостоятелно приложеният инсулин. При комбинираната терапия обаче, нуждите от инсулин са по-малки.

Педиатрична популация

При 285 деца с диабет тип 2 (на възраст от 8 до 17 години) е проведено 24 седмично активно контролирано клинично проучване (дневно са прилагани до 8 mg глимепирид или до 2 g метформин).

Глимепирид и метформин, показват статистически значимо понижаване на HbA1c спрямо изходното ниво (глимепирид -0,95 (SE 0,41); метформин -1,39 (SE 0,40)). Въпреки това, глимепирид не постига критериите за средна промяна в изходното ниво на HbA1c, които се постигат от метформин. Разлика между двете терапии е 0,44% в полза на метформин. Горната граница (1,05) на 95% доверителен интервал на разликата не е под 0,3%.

След лечение с глимепирид няма нови данни за безопасност при деца с тип 2 захарен диабет в сравнение с възрастни пациенти. При педиатрични пациенти няма налични данни за ефикасността и безопасността след продължително лечение.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Бионаличността на глимепирид след перорално приложение е пълна. Приемът на храна оказва практическо влияние върху абсорбцията, само скоростта на абсорбция леко се намалява. Максимални плазмени 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 4 mg дневно) и е наличие линейна



зависимост между доза и съответно C_{max} и AUC (площ под кривата плазмена концентрация/време).

Разпределение

Глимепирид 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).

При животни глимепирид се екскретира в млякото. Глимепирид 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-дълги полуживоти.

След еднократна доза радиоактивно маркиран глимепирид, 58% от радиоактивността се открива в урината и 35% в изпражненията. В урината не се открива непроменено вещество. Два метаболита – най-вероятно резултат от чернодробния метаболизъм (основният ензим е CYP2C9) - се откриват, както в урината, така и в изпражненията – хидрокси-производно и карбокси-производно. След перорално приложение на глимепирид, терминалните полуживоти на тези метаболити са съответно 3 до 6 часа и 5 до 6 часа.

Сравнението между еднократно и многократно приложение веднъж дневно не показва значими разлики във фармакокинетиката и интраиндивидуалната вариабилност е много ниска. Не е наблюдавано практически значимо кумулиране.

Специални популации

Фармакокинетиката е сходна при мъже и жени, както и при пациенти в млада и в старческа възраст (над 65 години). При пациенти с нисък креатининов клирънс, е налице тенденция клирънсът на глимепирид да се повишава и средните серумни концентрации да се понижават, най-вероятно вследствие по-бърза елиминация, поради по-ниско протеиново свързване. Бъбречното елиминиране на двата метаболита е нарушено. Като цяло, не трябва да се приема, че при такива пациенти е налице риск от кумулиране.

Фармакокинетиката при петима пациенти без диабет след операция на жлъчните пътища е била сходна с тази при здрави индивиди.

Педиатрична популация

При проучване на фармакокинетиката, безопасността и поносимостта при еднократна доза от 1 mg глимепирид при 30 педиатрични пациенти (4 деца на възраст 10-12 години и 26 деца на възраст 12-17 години) с диабет тип II, са получени средни стойности на AUC_(0-last), C_{max} и $t_{1/2}$ (време на полуживот) подобни на тези, установени преди това при възрастни.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните ефекти на глимепирид са наблюдавани при дози, значително надвишаващи максималните за хора, което има минимално значение за клиничната практика, или са били следствие от фармакодинамичното действие (хипогликемия) на съединението.

Данните се базират върху конвенционалната фармакология за изследване на безопасност, с изследвания за многократно дозова токсичност, генотоксичност, канцерогенност и репродуктивна токсичност. При последното (покриващо ембриотоксичност, тератогенност и токсичност при развитието), наблюдаваните нежелани реакции са били приети за вторични спрямо хипогликемичните ефекти, предизвикани от съединението върху женски екземпляри на четириноги и тяхното поколение.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат,
Микрокристална целулоза
Натриев нишестен гликолат,
Повидон K29-K32,
Магнезиев стеарат,
Оцветители:
таблетките от 1, 2 и 3 mg съдържат Е 172,
таблетките от 4 mg съдържат Е 132,
таблетките от 2 mg съдържат Е 102, Е 133 и Е 110.

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5. Данни за опаковката

По 10 и 15 броя таблетки в блистери от PVC/AL фолио.
По 3 и 2 блистера в картонена кутия.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София
България

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Лимерал 1 mg - рег. № 20060400
Лимерал 2 mg - рег. № 20060401
Лимерал 3 mg - рег. № 20060402
Лимерал 4 mg - рег. № 20060403



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

Дата на първо разрешаване: 14 август 2006 г.

Дата на последно подновяване: 24 октомври 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

