

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### GLIMEPIRID / ГЛИМЕПИРИД

glimepiride

таблети

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ:

**GLIMEPIRID / ГЛИМЕПИРИД**

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ:

glimepiride (таблети од 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg)

3. ФАРМАЦЕВТСКИ ОБЛИК:

таблети

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ:

4.1. *Терапевтски индикации*

Глимепирид е индициран во терапијата на дијабетес мелитус тип II, кај пациенти кај кои не е можно да се постигне потполна контрола на гликозата во крвта со диета, физичка активност или со намалување на телесната тежина.

4.2. *Дозирање и начин на употреба*

Основа на успешната терапија на дијабетесот е соодветна диета, нормална физичка активност, како и редовна контрола на нивоата на гликозата во крвта и урината. Таблетите или инсулинот не можат да бидат надокнада доколку пациентот не се придржува до препорачаната диета.

Дозата се одредува врз основа на нивото на гликозата во крвта како и во урината: истиот параметар е и за менување на пропишаните дози.

Почетна доза на ГЛИМЕПИРИД е 1 mg дневно. Доколку се постигне саканиот ефект, ова може да биде терапија на одржување.



Во случај да не се постигне соодветна контрола, дозата треба да се зголеми во зависност од нивото на гликоза во крвта, постепено во интервали од 1 до 2 недели, според следната шема:

- 1 mg дневно- почетна доза;
- ако не се постигне саканиот ефект се наголемува на 2 mg;
- ако не се постигне саканиот ефект се наголемува на 3 mg;
- ако не се постигне саканиот ефект се наголемува на 4 mg;
- ако не се постигне саканиот ефект се наголемува на 6 mg;

Вообичаениот опсег на дозите кој кај повеќето пациенти обезбедува добра метаболичка контрола, изнесува 1 mg - 4 mg глимепирид дневно. Само кај поедини лица неопходна е максималната препорачана доза од 6 mg.

Ако концентрациите на шеќер во крвта не можат во потополност да се контролираат со примена на максималните дневни дози на метформин, се препорачува во терапијата да биде воведен и глимепирид. Дозата на првиот лек треба да остане непроменета, додека дополнителниот лек на почетокот се применува во најниската препорачана доза. Понатамошно зголемување на дозата од истиот, по потреба до дневниот максимум, се врши во однос на остварената метаболичка контрола. Ваквото комбинирано лечење може да започне и понатаму да биде контролирано само од страна на лекар.

Ако концентрациите на шеќер во крвта не можат во потополност да се контролираат со примена на максималните дневни дози на препаратот глимепирид, во терапијата како дополнителна терапија треба да се воведат инсулин. Дозата на глимепиридоот треба да остане непроменета, додека инсулинот се применува во најмалата препорачана доза, која накнадно може да се зголеми до постигнувањето на адекватна метаболичка контрола. Ваквото лечење смее да се спроведува само под непосредна лекарска контрола.

Во повеќето случаи еднократната дневна доза на глимепирид е доволна. Се препорачува лекот да се зема пред појадок, а ако не се земе тогаш, тогаш треба да се земе пред или за време на првиот следен оброк.

Во случај да се пропушти пропишаната доза, истата не смее да се надокнадува со зголемување на следната доза. Таблетите треба да се голтаат цели со доволно количество на течност. Доколку пациентот покажува симптоми на хипогликемија за време на терапијата со глимепирид во доза од 1 mg дневно, треба да се разгледа можноста дијабетот да се контролира само со диета.



Со подобрување на метаболичката контрола кај дијабетот се зголемува осетливоста на инсулин. За да се избегне хипогликемија, неопходно е да се разгледа потребата за намалување на дозата на глимепирид. Промените на дозите на глимепирид мораат да бидат во корелација и со промените на стилот на живот или на телесната тежина на пациентот бидејќи сето ова може да предизвика несакани хипогликемични кризи.

*Префрлање на пациентот од друг орален антидијабетик на глимепирид*

Пред префрлањето на пациентот на препаратот глимепирид, мора да се земе во предвид јачината и времетраењето на дејството на претходно користениот орален антидијабетик. Поради ова, во некои случаи, особено кај антидијабетиците со подолготрајно дејство ( на пр. хлорпропамид), неопходно е да се прекине медикаментозната терапија на одреден временски период за да се избегнат хипогликемиски епозоди поради адитивниот ефект.

Препорачаната почетна доза на глимепирид изнесува 1 mg. Понатамошното прилагодување на дозата од препаратот глимепирид се врши на претходно опишаниот начин.

*Префрлање на пациентот од инсулин на глимепирид*

Во ретки случаи, кај пациентите кај кои дијабетот од тип II се регулира со инсулин, може да биде неопходно префрлање на пациентот на глимепирид. Промената на терапијата треба да се изврши под непосредна лекарска контрола.

*Пациенти со оштетена ренална или хепатална функција*

Видете под точка 4.3. Контраиндикации

**4.3. Контраиндикации**

Глимепирид не смее да се користи во следните случаи:

- инсулин-зависен дијабет (тип I),
- дијабетична преткоматозна состојба или кома, кетоацидоза,
- сериозна ренална или хепатална инсуфициенција
- преосетливост на глимепирид, други сулфониуреи или сулфонамиди или некој од ексципиентите во таблетите
- бременост и доење.
- пациентите со ретки наследни пореметувања во толеранцијата на галактоза, дефициенција на лактаза или глукоза-галактоза малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

Кај болните со сериозни оштетувања на бубрежната или хепаталната функција неопходно е воведување на инсулин во терапијата.

**4.4. Мерки на претпазливост**

Глимепирид задолжително се зема непосредно пред или во текот на јадењето.



Доколку оброците не се земаат секогаш во исто време или се прескокнуваат, терапијата со глимепирид може да предизвика хипогликемија.

Симптомите на хипогликемија вклучуваат главоболка, изразена глад, гадење, повраќање, сонливост или несоница, вознемиреност, агресивност, намалување на концентрацијата, будноста и вниманието, депресија, конфузија, отежнат говор, пореметувања на видот, тремор, парези, пореметувања на сетилата, вртоглавица, губење на самоконтрола, делириум, конвулзии, сомноленција, губење на свеста и кома, отежнато дишење и брадикардија. Исто така, можат да се појават знаци на адренергична контрарегулација, како што се потење, анксиозност, тахикардии, хипертензии, палпитации, ангинозни тегоби и аритмија.

Речиси секогаш, хипогликемијата може да се корегира со брзо земање на јаглени хидрати (шеќер). Вештачките засладувачи немаат ефект.

Искуствата со употребата на други сулфонилури покажуваат симптомите и знаците на хипогликемија, и покрај почетните успешни терапевтски мерки, можат повторно да се јават.

Изразени или долготрајни хипогликемии, кои само повремено се корегираат со земање на шеќер, наложуваат сериозен ангажман на лекарот, а во некои ситуации и болничко лекување.

Причини за појавата на хипогликемија обично се следните:

- Отсуство на желба или (воглавно кај постари лица) неможност за соработка со лекарот,
- Неадекватна исхрана, неадекватен распоред на оброците или нивно прескокнување, период на пост,
- непридржување до пропишаната диета,
- несклад меѓу степенот на физичка активност и внесот на јаглени хидрати,
- конзумирање на алкохол, особено во комбинација со пропуштање на оброци,
- ослабена функција на бубрезите,
- тешко оштетување на функцијата на црниот дроб,
- предозирање со препаратот глимепирид,
- одредени пореметувања на ендокриниот систем кои имаат влијание на метаболизмот на јаглени хидрати или повратната регулација на хипогликемијата ( на пр. пореметувања на тироидната жлезда, инсуфициенција на предната резанка на хипофизата или кората на надбубрежните жлезди),
- истовремено земање на некои други лекови (видете 4.5).

Терапијата со глимепирид наложува редовна контрола на концентрацијата на гликозата во крвта и во урината. Исто така, се советува одредување на содржината на гликозилираниот хемоглобин-Hb A. Неопходно е следење на функцијата на црниот



дроб како и на хематолошките параметри (особено на леукоцитите и тромбоцитите).

Стресните ситуации, како што се повредите, хируршките интервенции или потешките инфекции со висока температура, сериозно ја реметат дотогаш постигнатата контрола на концентрацијата на гликоза во крвта. Во таквите ситуации, неретко пациентите мораат привремено да бидат префрлени на терапија со инсулин.

Нема искуства со примената на глимепирид кај пациенти со сериозни оштетувања на функцијата на црниот дроб или пациенти на дијализа. Во таквите случаи, неопходно е воведување на инсулин во терапијата.

#### 4.5. Интеракции

Хипогликемискиот ефект на глимепиридот може да се намали или да се засили поради интеракции со одредени лекови при нивната истовремена употреба. Од тие причини, други лекови треба да се замаат со знаење (или по препорака) на лекар. Глимепирид се метаболизира со посредство на ензимот цитохром P450 2C9 (CYP 2C9). На метаболизмот можат да влијае истовремена примена на индуктори на CYP 2C9 (на пр. рифампицин) или инхибитори на CYP 2C9 (на пр. флуконазол). Клиничките испитувања на овој план покажале дека под влијание на флуконазолот, поради послабото разградување, вкупната содржина на глимепирид во крвта двојно се зголемува. Во текот на употребата на препаратот глимепирид, слично како и кај другите сулфонилуреи, можат да се очекуваат следните интеракции:

- Поизразен хипогликемиски ефект во крвта, а во поединечни случаи и хипогликемија, можат да настанат при истовремена употреба со: фенилбутазон, азапропазон, оксифенилбутазон, инсулин и други перорални антидијабетици, метформин, салицилати и пара-аминосалицилна киселина, анаболички стероиди и машки полови хормони, хлорамфеникол, кумарински антикоагуланси, фенфлурамин, фибрати, АЦЕ инхибитори, флуоксетин, сулфинпиразон, одредени сулфонамиди, тетрациклини, МАО инхибитори, кинолонски антибиотици, пробенецид, миконазол, високи дози на парентерално примен пентоксифилин, тритоквалин, флуконазол, алопуринол, симпатолитици и цикло-, тро- и фосфамиди.

- Послаб хипогликемиски ефект, т.е. пораст на концентрацијаста на шеќерот во крвта, се добива при комбинации со: естрогени и прогестагени, салуретици и тиазидни диуретици, тиреоидни хормони, глюкокортикоиди, фенотиазини, хлорпромазин, адреналин и симпатомиметици, високи дози на никотинска киселина и нејзини деривати, лаксативи кои се користат



подолго време, фенитоин, диазксид, глукагон, барбитурати, рифампицин и ацетазоламид.

H<sub>2</sub> антагонисти, бета блокатори, клонидин и резерпин можат да ја потенцираат или да ја намалат хипогликемиската активност.

Бета-блокаторите ја намалуваат толеранцијата на гликоза.

Поради тоа, овие лекови можат да ја компромитираат воспоставената метаболичка контрола и да влијаат на зголемување на зачестеноста на хипогликемичките епизоди. Се смета дека, како и кај резерпинот, гванетидинот и клонидинот, тоа е последица на намалување или отсуство на адренергичката контрарегулација.

Акутното или хроничното конзумирање на алкохолни пијалаци може да ги намали или пак да ги потенцира хипогликемиските ефекти на глимепирид.

Препаратот глимепирид го намалува или го засилува антикоагулантниот ефект на кумаринските деривати.

#### 4.6. *Бременост и доење*

Нема сигурни податоци за примената на глимепирид во текот на бременоста.

Според тоа, за да се избегне можноста за оштетување на плодот, препаратот глимепирид не треба да се зема за време на бременоста.

Доколку се под терапија со глимепирид, пациентките кои се бремени или планираат бременост треба колку што е можно побрзо да се префрлат на терапија со инсулин.

Нема сигурни податоци за екскрецијата на глимепиридот во мајчиното млеко. Тој се излучува во млекото на женките на стаорци. Со оглед на фактот дека други сулфонилуреи се излучуваат во човечкото млеко и дека постои ризик од хипогликемија кај доенчињата, не се препорачува употребата на глимепирид кај доилки.

#### 4.7. *Влијание врз способноста за возење или ракување со машини*

Степенот на внимание и брзината на реакција на пациентите можат да бидат значително изменети како последица на настанувањето на хипогликемија или хипергликемија или, на пример, како последица на пореметувањата во видот. Со тоа се зголемува ризикот во ситуациите кога овие способности се од исклучителна важност (управување со моторни возила или ракување со машини).

Пациентите треба да се советуваат да превземат мерки на претпазливост за да ја избегнат хипогликемијата за време на возењето. Ова особено се однесува на пациентите кај кои хипогликемијата настанува без знаци на предупредување или пак хипогликемиските епизоди се чести. Во вакви услови треба



да се процени дали се препорачува управување со моторни возила или ракување со машини.

#### 4.8. Несакани дејства

Забележани се следните несакани дејства:

Пореметување на крвта и лимфните органи:

*Ретки:* умерена до изразена тромбоцитопенија, леукопенија, еритроцитопенија, гранулоцитопенија, агранулоцитоза, хемолитичка анемија и панцитопенија; воглавно се минливи и исчезнуваат после прекинувањето на терапијата со лекот.

Пореметување на имуниот систем:

*Многу ретки:* алергиски васкулитис, реакции на преосетливост, обично благи, кои во ретки случаи можат да преминат во потешки пореметувања со отежнато дишење, со пад на крвниот притисок и шок.

Можна е вкрстена реакција на преосетливост со сулфонилуреи, сулфонамидите или слични лекови.

Пореметувања на метаболизмот и исхраната:

*Ретки:* хипогликемиски реакции кои воглавно настануваат веднаш, можат да бидат сериозни и тешки за корегирање. Зачестеноста на појавата на овие реакции зависи, како и при примената на друга хипогликемиска терапија, од дозата и индивидуалните фактори ( на пр. навиките во исхраната).

Пореметување на видот:

Минливи пречки во видот можат да се појават, особено во почетокот на терапијата, поради варирање на концентрацијата на шеќерот во крвта.

Гастроинтестинални пореметувања:

*Многу ретки:* мачнина, повраќање, дијареа, чувство на притисок во желудникот и абдоминална болка кои ретко наложуваат прекин на терапијата.

Хепатобилијарни пореметувања:

Може да дојде до пораст на ензимите на црниот дроб.

*Многу ретки:* оштетување на функцијата на црниот дроб ( на пр. со холестаза или жолтица).

Пореметувања на кожата и поткожното ткиво:

Реакција на преосетливост, јадеж, уртикарии или црвенила на кожата.

*Многу ретки:* преосетливост на светлина.

Останато:

*Многу ретки:* намалени вредности на натриумот во серумот.

#### 4.9. Предозирање

Предозирањето со глимепирид може да води во тешки состојба на хипогликемија, која трае од 12 до 72 часа и може повторно да

се јави после почетното подобрување. Симптомите можат да изостанат во текот на првите 24 часа од земањето на лекот. Се советува надзор на пациентите во здравствената установа. Се јавува гадење, повраќање и болка во епигастриумот. Хипогликемијата може да биде проследена со невролошки симптоми како што се замор, тремор, пореметување на видот, намалена координација, сонливост, кома и конвулзии. Терапијата примарно подразбира спречување на апсорпцијата на лекот со предизвикување на повраќање и после тоа орален внес на течности со активен јаглен (адсорбенс) и натриум сулфат (лаксатив). Доколку се земени големи дози на глимепирид, неопходна е лаважа на желудникот со давање на активен јаглен и натриум сулфат. Во случаи на тешко предозирање, неопходни се хоспитализација и интензивна нега на пациентот. Треба да се започне со примена на гликоза колку што е можно поскоро, доколку е потребно, треба да се даде болус и.в. инекција од 50 ml, од 50 %-тен раствор, и да се продолжи со инфузија со 10 %-тен раствор, со строг надзор на нивоата на гликоза во крвта. Понатамошната терапија е симптоматска. Во случај на ненамерно земање на глимепирид кај мали деца, дозите на гликоза кои се даваат мора да бидат строго контролирани за да се избегне можноста од настанување на сериозна хипергликемија. Задолжителен е надзор на гликозата во крвта.

## 5.0. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

### 5.1. Фармакодинамски својства

- фармакотераписка група  
**перорален антидијабетик**

- механизам на дејство и фармакодинамски ефекти  
глимепирид е дериват на сулфонилуреа. Се користи за терапија на инсулин-независен Diabetes Melitus. Основен механизам на дејство е стимулација на лачењето на инсулин од бета клетките на панкреасот. Како и кај другите сулфонилуреи, овој ефект се должи на зголемување на осетливоста на бета клетките во панкреасот на физиолошки стимулуси со глукоза. Глимепирид исто така пројавува и екстрапанкреасни ефекти.

#### Лачење на инсулин:

Сулфонилуреите го регулираат ослободувањето на инсулин затворајќи ги АТФ-зависните калиумови канали во мембраната на бета клетките, што предизвикува деполаризација на бета клетките, отварање на калциумовите канали и инфлукс на калциум во клетката. Овој механизам доведува до ослободување на инсулин по пат на егзоцитоза.

#### Екстрапанкреасна активност:

Екстрапанкреасни ефекти се зголемена осетливост на



периферните ткива на инсулин и намалено превземање на инсулинот од страна на црниот дроб.

Превземањето на глукоза од крвта во периферните мускулни и масни ткива се врши преку преку специфични транспортни протеини, сместени во клеточната мембрана. Глимепирид многу брзо го зголемува бројот на глукоза-транспортните молекули во мембраните на мускулните и масните клетки, што е причина за зголемено превземање на глукоза.

Глимепирид ја зголемува активноста на гликозил - фосфатидилинозитол - специфичната фосфолипаза C, што може да биде поврзано со индуцираната липогенеза и гликогенеза во изолирани масни и мускулни клетки.

Глимепирид ја инхибири хепатичната синтеза на глукоза зголемувајќи ја интрацелуларната концентрација на фруктоза - 2,6 - бифосат, што последователно ја инхибира глуконеогенезата.

#### Општи карактеристики:

Кај здрави лица, минималната ефективна доза е околу 0.6 mg.

Ефектот на глимепирид е дозно - зависен и репродуцибилен.

Физиолошкиот одговор на акутно физичко вежбање и редукција на секрецијата на инсулин е присутен и при земање на глимепирид.

Нема битна разлика во ефектот ако лекот се дава 30 минути или непосредно пред оброк. Кај дијабетичари, добра метаболна контрола во рок од 24 часа може да се постигне со примена на една доза дневно. Хидроксид метаболитите на глимепирид предизвикуваат мал но битен пад на серумската глукоза кај здрави лица, тоа представува само мал процент од вкупната активност на лекот.

#### Комбинирана терапија со метформин:

Во студија е покажано подобрување на метаболната контрола во тек на комбинирана терапија со глимепирид, споредено со метформин монотерапија, кај пациенти кај кои не е воспоставена адекватна контрола со максимални дози метформин.

#### Комбинирана терапија со инсулин:

Нема многу податоци за комбинирана терапија со инсулин. Кај пациенти кај кои не е воспоставена адекватна метаболна контрола со максимални дози на глимепирид, треба да се започне со истовремена примена на инсулин. Во две студии добиени се исти резултати за постигнатата контрола при давање на комбинирана терапија и примена на инсулин монотерапија, во секој случај комбинираната терапија бара пониски просечни дози на инсулин.



## 5.2. Фармакокинетски својства

### Апсорпција

Биорасположивоста на глимепиридот после перорална употреба е комплетна. Земањето на храна нема значително влијание на апсорпцијата, освен што апсорпцијата е малку одложена. Максималните концентрации во серумот ( $C_{max}$ ) се постигнуваат приближно за 2,5 часа после пероралната примена и постои линеарна зависност меѓу применетата доза и  $C_{max}$  и AUC.

### Дистрибуција

Глимепирид има многу мал волумен на дистрибуција (околу 8,8 L), мал клиренс и во голем процент се врзува за протеините во плазмата (> 99 %).

### Метаболизам и елиминација:

Средното полувреме на елиминација од плазмата после повторени дози изнесува околу 5 до 8 часа. После поголеми дози, забележано е незначително подолго време на елиминација.

После еднакратна доза на радиоактивно обележен глимепирид, 58 % од вкупната радиоактивност е измерена во урината и 35 % во фецесот. Во урината не е детектирана интактна супстанца. Два метаболита, настанати како резултат на метаболизмот во црниот дроб, идентифицирани се во урината и во фецесот: хидроксидериват и карбоксидериват.

После перорална примена на глимепирид, терминалното полувреме на елиминација на овие метаболити изнесувало 3 до 6, односно 5 до 6 часа. Со споредба на еднакратно и повторено дозирање еднаш дневно, не се забележани значајни разлики во фармакокинетиката, а интраиндивидуалните варијации се многу мали. Не е забележана значајна акумулација на лекот.

Фармакокинетските параметри се слични кај луѓето од машки пол и од женски пол, како и кај помлади и постари пациенти (постари од 65 години).

Кај пациентите со мал клиренс на креатининот, забележана е тенденција на пораст на клиренсот на глимепиридот и намалувањето на серумските концентрации, што е последица на забрзаната елиминација на лекот поради намаленото врзување за протеините во плазмата. Реналната елиминација на метаболитите е ослабена.

Нема ризик од акумулацијата на глимепирид во серумот кај овие пациенти.

## 5.3. Претклинички податоци

Токсиколошките испитувања се опширно опишани во Експертскиот извештај за фармаколошко-токсиколошката и клиничка документација на лекот од 2007 година.



## 6.0. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

## 6.1. Состав

1 таблета содржи 2 mg глимепирид.  
1 таблета содржи 3 mg глимепирид.  
1 таблета содржи 4 mg глимепирид.  
1 таблета содржи 6 mg глимепирид.

## 6.2. Ексципиенти

Таблети од 2 mg:

Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Натриум скробен гликолат  
Повидон  
Магнезиум стеарат  
Боја жолта Е 172  
Боја плава Е 132

Таблети од 3 mg:

Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Натриум скробен гликолат  
Повидон  
Магнезиум стеарат  
Боја жолта Е 172

Таблети од 4 mg:

Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Натриум скробен гликолат  
Повидон  
Магнезиум стеарат  
Боја плава Е 132

Таблети од 6 mg:

Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Натриум скробен гликолат  
Повидон  
Магнезиум стеарат  
Боја портокалова Е 110

## 6.3. Пакување

Кутија со 30 таблети од 2 mg  
Кутија со 30 таблети од 3 mg  
Кутија со 30 таблети од 4 mg  
Кутија со 30 таблети од 6 mg



- 6.4. *Рок на траење*  
3 години
- 6.5. *Начин на чување*  
Да се чува на температура до 25°C, заштитено од светлина.  
ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦАТА!
- 6.6. *Карактеристики на внатрешното (контактно) пакување*  
Блистер пакување од алуминиумска тврда фолија и ПВЦ фолија
- 6.7. *Начин на издавање*  
Лекот се издава само со лекарски рецепт.
- 7.0. *Име и адреса на производителот*  
АД ЈАКА 80 Радовиш  
Производна локација: "Првوماјска" б.б. Скопје  
Република Македонија
- 8.0. *Дата на првата регистрација*
- 9.0. *Дата на последната ревизија на Збирниот извештај за особините на лекот*

Скопје, Септември, 2007 г.

