

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

АМУХ 1
АМУХ 2
АМУХ 3
АМУХ 4

2. Количествен и качествен състав

Лекарствено вещество:

АМУХ 1: Glimpiride 1 mg във всяка таблетка
АМУХ 2: Glimpiride 2 mg във всяка таблетка
АМУХ 3: Glimpiride 3 mg във всяка таблетка
АМУХ 4: Glimpiride 4 mg във всяка таблетка

Помощни вещества: виж т. 6.1.

3. Лекарствена форма

Таблетки

Външен вид:

АМУХ 1: розови мраморни овални таблетки с диаметър 8,8 mm дължина и 4,5 mm ширина, с делителна черта от двете страни.

АМУХ 2: зелени мраморни овални таблетки с диаметър 11 mm дължина и 5,5 mm ширина, с делителна черта от двете страни.

АМУХ 3: жълти мраморни овални таблетки с диаметър 13 mm дължина и 6,5 mm ширина, с делителна черта от двете страни.

АМУХ 4: светло сини мраморни овални таблетки с диаметър 14 mm дължина и 7 mm ширина, с делителна черта от двете страни.

4. Клинични данни

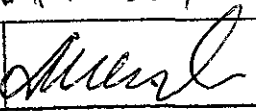
4.1. Показания

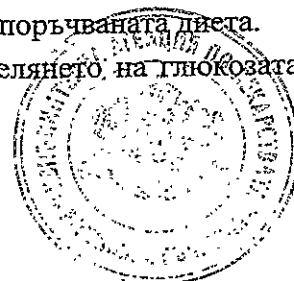
Захарен диабет тип 2, когато само диетата, физическите натоварвания и намаляването на телото са недостатъчни.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Основа за успешно лечение на диабета са добрата диета, редовно физическо натоварване, както и редовно изследване на кръв и урина. Таблетките и инсулина не са в състояние да компенсират, ако пациентът не спазва препоръчаната диета.

Дозировката се определя от резултатите от определянето на глюкозата в кръвта и урината.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-14 153-6 17-08-06	
702/08.08.06	



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

Ако компенсирателното е незадоволително, дозировката трябва да се повишава въз основа на резултатите от изследванията на гликемията, стъпалообразно с интервал от 1 до 2 седмици между всяка стъпка/повишаване до 2, 3 или 4 mg glimepiride дневно.

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

При пациенти, чието състояние не е задоволително компенсирателно с максималните дневни дози на метформин, може да се започне комбинирано лечение с glimepiride. Дозата на метформин трябва да се запази на същото ниво и лечението с glimepiride трябва да започне с ниски дози, които постепенно се повишават до максималната дневна доза, в зависимост от желаната степен на метаболитна компенсация. Комбинираната терапия трябва да започне при внимателно наблюдение от лекар.

При необходимост, при пациенти, чието състояние не е компенсирателно дори с максималните дневни дози, може да се започне едновременно лечение с инсулин. Дозата на glimepiride трябва да се запази и едновременно с това да започне прилагането на ниски дози инсулин, постепенно повишавани в зависимост от исканата степен на метаболитна компенсация. Комбинираната терапия трябва да започне под строг лекарски контрол.

Обикновено еднократна дневна доза Амух е достатъчна. Препоръчва се тази доза да се приема непосредствено преди или по време на стабилна закуска или – ако тогава не се приеме – непосредствено преди или по-време на първото основно хранене. Ако дозата е забравена, това не трябва да се коригира с увеличаване на следващата доза. Таблетките трябва да се поглъщат цели с малко течност.

Ако пациент развие хипогликемична реакция при 1 mg glimepiride дневно, това означава, че състоянието може да бъде контролирано само с диета.

В хода на лечението, тъй като подобряването на контрола на диабета е свързано с по-висока чувствителност спрямо инсулин, нуждата от glimepiride може да намалее. За да се избегне хипогликемия може да се обмисли временно намаляване на дозата или прекъсване на терапията.

Промяна в дозировката също може да е необходима при промени в теглото или начина на живот на пациента, или при други фактори, които повишават риска от хипо- или хипергликемия.

• Преминаване от други перорални хипогликемични средства към Амух

По принцип е възможно преминаване от други перорални хипогликемични средства към Амух. За да се премине към Амух трябва да се имат предвид концентрацията и времето на полуживот на предшествания лекарствен продукт. В някои случаи, особено при антидиабетичните лекарствени продукти с дълъг полуживот (напр. хлорпропамид), за да се намали до минимум риска от хипогликемия, поради наслабяване на ефекта, се препоръчва да се остави период от няколко дни за „измиване“ на организма.



Препоръчаната начална доза е 1 mg glimepiride дневно. В зависимост от отговора, дозата на glimepiride може да се повишава стъпалообразно, както е описано по-горе.

● **• Преминаване от инсулин към Амух**

В изключителни случаи, при пациенти, при които диабет тип 2 се контролира с инсулин, могат да се явят индикации за преминаване към Амух. Преминаването трябва да стане под строг лекарски контрол.

● **• Приложение на Амух при бъбречни или чернодробни увреждания**

Виж т. 4.3. Противопоказания.

Няма опит с прилагането на glimepiride при деца.

● **4.3. Противопоказания**

Амух не трябва да се прилага в следните случаи:

● Диабет тип I, диабетна кома, кетоацидоза, тежки функционални бъбречни или чернодробни нарушения, свръхчувствителност към glimepiride, други сулфонилурейни средства или сулфонамиди, или към някое от помощните вещества. При тежки функционални бъбречни или чернодробни нарушения е необходимо да се премине към инсулин. Амух е противопоказан при бременни и жени, които кърмят.

● **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

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

● Когато храненето е нередовно или се пропуска напълно, лечението с Амух може да предизвика хипогликемия. Възможните симптоми на хипогликемията включват главоболие, ненаситен глад, гадене, повръщане, отпадналост, сънливост, нарушения на съня, безпокойство, агресивност, нарушени концентрация, внимание и време за реагиране, депресия, обърканост, говорни и зрителни нарушения, афазия, тремор, парези, сензорни нарушения, замаяност, безпомощност, загуба на самоконтрол, делириум, церебрални гърчове, сомнолентност и загуба на съзнание, включително до кома, плитко дишане и брадикардия.

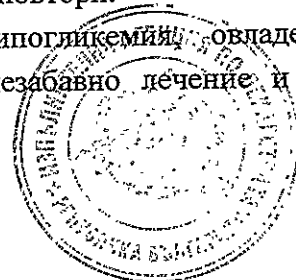
● В допълнение, признаци на адренергична компенсаторна реакция могат да са налице, като потене, влажна и лепкава кожа, възбуда, тахикардия, хипертония, палпитации, ангина пекторис и сърдечни аритмии.

Клиничната картина на тежък хипогликемичен пристъп може да наподобява тази на инсулт.

Симптомите могат почти винаги да бъдат бързо овладени чрез незабавен прием на въглехидрати (захар). Изкуствените подсладители нямат ефект.

От другите сулфонилурейни средства е известно, че независимо от първоначалните успешни контрамерки, е възможно хипогликемията да се повтори.

● Тежката хипогликемия или продължителната хипогликемията, овладени само временно с обичайните количества захар, изискват незабавно лечение и понякога хоспитализация.



Факторите, благоприятстващи хипогликемията включват:

- нежелание или (по-често при пациенти в напреднала възраст) невъзможност на пациента да сътрудничи;
- недохранване, нередовно време за хранене или 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 хранения;
- нарушена бъбречна функция;
- тежка чернодробна дисфункция;
- предозиране на Агух;
- някои некомпенсирани нарушения на ендокринната система засягащи въглехидратния метаболизъм или обратната регулация на хипогликемията (като например някои нарушения на функцията на щитовидната жлеза и предна хипофизна или адренална недостатъчност);
- едновременно приложение на някои други лекарствени продукти (виж Лекарствени и други взаимодействия).

Лечението с Агух изисква редовно следене на нивата на захарта в кръвта и урината. Освен това се препоръчва определяне на частта на хемоглобин А.

По време на лечението с Агух е необходимо редовно чернодробно и хематологично наблюдение (специално левкоцити и тромбоцити).

При стресови ситуации (напр. инциденти, големи операции, инфекции, придружени с повишена температура и др.) може да е показано временно преминаване на инсулин.

Няма натрупан опит по отношение прилагането на Агух при пациенти с тежко увредена чернодробна функция или пациенти на диализа. При пациенти с тежко увредена бъбречна и чернодробна функция е показано преминаване на инсулин.

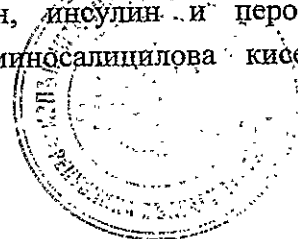
4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Ако Агух се приема едновременно с някои други лекарствени продукти е възможно да възникнат както нежелани повишения, така и нежелани понижения в хипогликемичното действие на glimepiride. Поради това, други лекарствени продукти трябва да се приемат само със знанието (или по предписание) на лекаря.

Glimepiride се метаболизира чрез цитохром Р450 2С9 (СУР2С9). Този факт трябва да се има предвид, ако glimepiride се прилага едновременно с индуктори (напр. рифампицин) или инхибитори (напр. флуконазол) на СУР2С9.

Въз основа на опита с glimepiride и други сулфонилурейни лекарствени продукти, следните взаимодействия трябва да се отбележат.

Потенциране на понижаващия кръвната захар ефект и по този начин, в някои случаи хипогликемия, могат да се появят при употреба на някой от следващите лекарствени продукти: фенилбутазон, азапропазон и оксифенбутазон, инсулин и перорални лекарствени продукти, метформин, салицилати и р-аминосалицилова киселина,



анаболни стероиди и мъжки полови хормони, хлорамфеникол, кумаринови антикоагуланти, фенфлурамин, фибрати, АСЕ инхибитори, флуоксетин, алопуринол, симпатолитици, цикло-, тро- и ифосфамиди, сулфинпиразон. Някои дълго действащи сулфонамиди, тетрациклини, MAO инхибитори, хиолонови антибиотици, пробенецид, миконазол, пентоксифилин (високи парентерални дози), тритоквалин, флуконазол.

Отслабване на понижаващия кръвната захар ефект и по този начин повишаване на нивата на кръвната захар може да възникне при употребата на някой от следните лекарствени продукти: естрогени и прогестагени, салуретици и тиазидни диуретици, лекарствени продукти, стимулиращи функцията на щитовидната жлеза, глюкокортикоиди, фенотиазинови производни, хлорпромазин, адреналин и симпатикомиметици, никотинова киселина (високи дози) и производни на никотиновата киселина, лаксативи (продължителна употреба), фенитоин, diazoxid, глюкагон, барбитурати, рифампицин, ацетозоламид.

H2 антагонистите, бета-блокери, клонидин и резерпин могат да предизвикат както потенциране така и отслабване на понижаващия кръвната захар ефект на Амух.

Под влияние на симпатиколитични лекарствени продукти, като бета-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 хипогликемичното действие на glimepiride по непредсказуем начин.

Glimepiride може да потенцира или отслаби действието на кумариновите производни.

4.6. Бременност и кърмене

Амух е противопоказан по време на бременност. При тези обстоятелства е необходимо да се премине на инсулин. Пациентките, които възнамеряват да забременеят трябва да информират своя лекар.

Glimepiride подобно на другите производни на сулфонилурейата преминава в майчиното мляко. Амух не трябва да се приема от жени, които кърмят.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Способността за концентриране и бързината на реакциите могат да бъдат нарушени поради зрителни смущения, дължащи се на хипо- или хипергликемия. Това може да представлява опасност в ситуации, изискващи повишено внимание (напр. шофиране и работа с машини).

Пациентите трябва да бъдат информирани да вземат мерки за избягване на хипогликемията при шофиране. Това е особено важно при пациенти, при които предупредителните симптоми на хипогликемията липсват или са редуцирани, или тези, които имат чести епизоди на хипогликемия. Необходимо е да се прецени дали при тези обстоятелства е безопасно да се шофира или да се работи с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

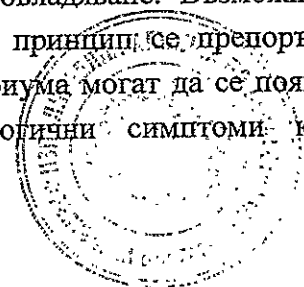
Нежеланите лекарствени реакции, които са наблюдавани при употребата на glimepiride са обобщени в следващата таблица. Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани в зависимост от честотата на тяхната проява по следния начин: много чести (> 10%), чести (1-10%), нечести (0,1-1%), редки (0,01-0,1%) и много редки (< 0,01%), включително изолирани случаи.

Органна система (MedDRA класификация)	Честота	Нежелана лекарствена реакция
Очи	Нечести	Преходни зрителни нарушения (особено при започване на лечението)
Кръв и лимфна система	Редки	Тромбоцитопения, левкопения, еритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия, панцитопения
Метаболизъм и хранене	Редки	Хипогликемия (най-често възникват незабавно, могат да се тежки и не винаги се овладяват лесно; появата им зависи от индивидуални фактори, като хранителни навици и дозировка)
Кожа и подкожни тъкани	Редки	Пруритус, обрив, уртикария, фоточувствителност
	Много редки	Алергичен васкулит
Лабораторни показатели	Редки	Повишаване на чернодробните ензими
	Много редки	Спад на кръвното налягане до шок (при свръхчувствителност), понижаване на серумния натрий
Съдови нарушения	Много редки	Шок
Дихателна система, гръден кош и медиастринум	Много редки	Диспнея
Храносмилателна система	Много редки	Гадене, повръщане, диария, чувство за тежест или за пълнота на стомаха, коремна болка
Черен дроб и жлъчка	Много редки	Нарушена чернодробна функция (напр. с холестаза, жълтеница), хепатит, чернодробна недостатъчност

Възможна е кръстосана алергия със сулфонамиди, сулфонилурейни или подобни субстанции.

4.9. Предозиране

След предозиране на Амух може да възникне хипогликемия, продължаваща от 12 до 72 часа. Възможно е да се повтори след първоначалното овладяване. Възможно е симптомите да не се проявят до 24 часа след приема. По принцип се препоръчва болнично наблюдение. Гадене, повръщане и болка в епигастриума могат да се появят. Хипогликемията може да бъде придружена от неврологични симптоми, като



безпокойство, тремор, зрителни нарушения, проблеми с координацията, сънливост, кома и гърчове.

Лечението се състои преди всичко в предотвратяване на по-нататъшната абсорбция чрез предизвикване на повръщане. След това трябва да се пие вода или лимонада с активен въглен (адсорбент) и ако е необходимо 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 необходимо хоспитализиране в интензивно отделение. Необходимо е да се започне прилагането на глюкоза възможно най-рано чрез болусно интравенозно инжектиране на 50 ml 50% разтвор, последвано от инфузия на 10% разтвор и стриктно следене на кръвната захар. По-нататъшното лечение е симптоматично.

По-специално, при лечението на хипогликемия, предизвикана от случайно поглъщане на Амух от бебета или малки деца, дозата на приложената глюкоза трябва да се контролира внимателно за да се избегне възможността от предизвикване на опасната хипергликемия. Кръвната захар трябва да се следи стриктно.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

Перорални понижавачи кръвната захар средства, производни на сулфониурейя.

АТС код: A10BB12

Механизъм на действие:

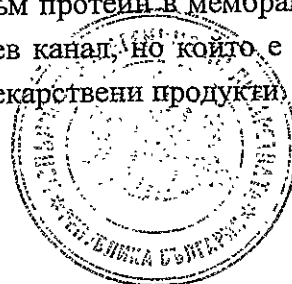
Glimeripide е перорално хипогликемично лекарство, принадлежащо към сулфониурейната група. Може да се прилага при захарен диабет тип II.

Glimeripide действа главно чрез стимулиране на отделянето на инсулин от панкреатичните бета клетки. Както и при другите сулфониурейни лекарствени вещества, този ефект се основава на повишаване на чувствителността на панкреатичните бета клетки към физиологичния стимул на глюкозата. Освен това, glimeripide притежава изразени извънпанкреатични ефекти, доказани също и при другите сулфониурейни лекарствени продукти.

• Освобождаване на инсулин

Сулфониурейните лекарствени продукти регулират инсулиновата секреция чрез затваряне на АТФ-чувствителния калиев канал в мембраната на бета клетките. Затварянето на калиевия канал предизвиква деполяризация на бета клетката и чрез отваряне на калциевите канали води до повишено навлизане на калций в клетката. Това предизвиква отделяне на инсулин чрез екзоцитоза.

Glimeripide се свързва с висока обменна скорост към протеин в мембраната на бета клетката, който е свързан с АТФ-чувствителния калиев канал, но който е различен от обичайното място за свързване на сулфониурейните лекарствени продукти.



● **Извънпанкреатична активност**

Извънпанкреатичните ефекти са например подобряване на чувствителността на периферните тъкани към инсулин и понижаване на усвояването на инсулин от черния дроб.

Усвояването на глюкозата от кръвта в периферните мускулни и мастни тъкани се осъществява чрез специални транспортни протеини, разположени в клетъчната мембрана. Транспортът на глюкоза в тези тъкани е скоростоопределящия етап в усвояването на глюкозата. Glimeripide увеличава много бързо броя на активните молекули, транспортиращи глюкоза в плазмените мембрани на мускулните и мастните клетки, което стимулира усвояването на глюкозата.

Glimeripide повишава активността на гликозил-фосфатидилинозитол-специфичната фосфатаза C, което корелира с индуцираните от Amux липогенеза и гликогенеза в изолирани мастни и мускулни клетки. Glimeripide потиска синтеза на глюкоза в черния дроб чрез повишаване на вътреклетъчната концентрация на фруктозо-2,6-бифосфат, който от своя страна инхибира глюконеогенезата.

● **Обща информация**

При здрави индивиди минималната ефективна перорална доза е приблизително 0,6 mg. Ефектът на glimeripide е дозозависим и възпроизводим. Физиологичният отговор на интензивно физическо натоварване, намаляване на секрецията на инсулин, е все още налице при лечение с glimeripide.

Няма значима разлика в ефекта, независимо дали лекарствения продукт се приема 30 min или непосредствено преди хранене. При пациенти с диабет добър метаболитен контрол в продължение на 24 часа може да се постигне чрез еднократна дневна доза.

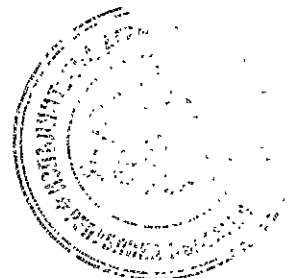
Независимо че хидроксид метаболитът на glimeripide предизвиква малко, но значимо понижаване на серумната глюкоза при здрави индивиди, той е отговорен само за малка част от общия ефект на лекарствения продукт.

● **Комбинирано лечение с метформин**

При клинично проучване с пациенти, чието състояние не е било задоволително компенсирано с максимални дози метформин, по-добра метаболитна компенсация е била постигната при едновременно приложение на метформин и glimeripide, сравнена с компенсацията при употребата на метформин самостоятелно.

● **Комбинирано лечение с инсулин**

Данните за комбинирана терапия с инсулин са ограничени. Едновременно лечение с инсулин може да започне при пациенти, чието състояние не е задоволително овладяно с максимални дози glimeripide. При две проучвания едновременното лечение с Amux и инсулин води до същите подобрения на метаболитната компенсация както и при приложението на инсулин самостоятелно; при комбинираното лечение обаче, по-ниска средна доза инсулин е достатъчна.



5.2. Фармакокинетични свойства

• Абсорбция

Бионаличността на glimepiride след перорално приложение е пълна. Приема на храна няма значимо влияние върху абсорбцията, само скоростта на абсорбция лека се понижава. Максимална серумна концентрация (C_{max}) се достига приблизително 2,5 часа след перорален прием (средно 0,3 µg/ml след многократно дозиране на 4 mg дневно). Зависимостта между дозата и C_{max} и съответно AUC (площта под кривата време/концентрация) е линейна.

• Разпределение

Glimepiride има много малък обем на разпределение (приблизително 8,8 l) който приблизително е еквивалентен на обема на разпределение на албумин, висока степен на свързване с протеините (> 99%) и нисък клирънс (приблизително 48 ml/min).

При животни, glimepiride се екскретира в млякото и 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 glimepiride, 58% от радиоактивността се открива в урината и 35% във фекалиите. Не се открива непроменено вещество в урината. Два метаболита – най-вероятно получени при метаболизиране в черния дроб – са идентифицирани както в урината така и във фекалиите: хидрокси производно и карбокси производно. След перорално приложение на glimepiride крайният полуживот на тези метаболити е съответно 3 до 6 часа и 5 до 6 часа.

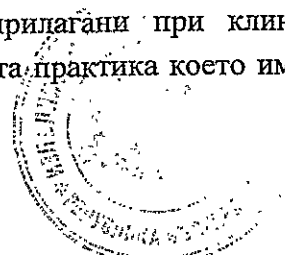
Сравняването между еднократно и многократно дозиране веднъж дневно не показва значителни различия във фармакокинетиката и различията между отделните индивиди са много малки. Не се наблюдава значително кумулиране.

Фармакокинетиката е сходна при мъже и жени, както и при млади и пациенти в напреднала възраст (над 65 години). При пациенти с нисък креатининов клирънс има тенденция към повишаване клирънса на glimepiride и при средни серумни концентрации към понижаване, най-вероятно резултат от по-бързото елиминиране на Amux поради по-слабото свързване с протеините. Елиминирането чрез бъбреците на двата метаболита се влошава. Като цяло, при такива пациенти не може да се приема, че съществува допълнителен риск от кумулиране.

Фармакокинетиката при пет пациента без диабет, след операция на жлъчния канал е подобна на тази при здрави индивиди.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Ефектите на Amux, установени при предклиничните проучвания, са наблюдавани при дози по-високи от максималните дози за хора, прилагани при клиничните изследвания. Оттук и много малкото значение за клиничната практика което имат, тъй



като са предизвикани от фармакодинамичното действие (хипогликемия) на фракцията. Данните са оценени чрез стандартни фармакологични тестове, тестове за токсичност при многократно дозиране, генотоксичност, канцерогенност и репродуктивна токсичност. При тестовите за репродуктивна токсичност (които включват ембриотоксичност, тератогенност и токсичност при развитието) е установено, че нежеланите ефекти, предизвикани от glimepiride при женски животни и техните малки са вторични по отношение на хипогликемичния ефект.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, povidone 25, polysorbate 80, crospovidone, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate.

Освен това съдържат и още:

АМУХ 1: iron oxide red /E 172/

АМУХ 2: iron oxide yellow /E 172/, indigo carmine aluminium lake /E 132/

АМУХ 3: iron oxide yellow /E 172/

АМУХ 4: indigo carmine aluminium lake /E 132/

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са установени.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5. Данни за опаковката

Блистер от непрозрачно ламинирано OPA/Al/PVC/Al фолио, информация за пациента, картонена кутия.

Съдържание на 1 опаковка:

30, 90 или 120 таблетки

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

ZENTIVA a.s., Hlohovec, Slovak Republic

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението)

Дата на последна редакция на текста: 30. 11. 2005 г.

