

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

MINIDIAB 5 mg tablets

### 1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MINIDIAB

МИНИДИАБ

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

MINIDIAB се предлага като делима таблетка, която съдържа 5 mg glipizide като лекарствено вещество.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Като допълнение към диетата при пациенти с втори тип диабет, при които подходящата диета, приложена самостоятелно, не е дала резултат.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Както при всеки хипогликемизиращ продукт дозировката трябва да се определи според индивидуалните потребности на пациента.

Краткотрайно приложение на glipizide може да е достатъчно по време на периоди на временна загуба на контрол при пациенти, които обикновено се контролират добре с диета.

По принцип, glipizide трябва да се дава около 30 минути преди хранене, за да се постигне максимално редуциране на хипергликемията след нахранване.

#### *Първоначална доза*

Препоръчваната начална доза е 5 mg/ден, приети преди закуската или обяда. Пациенти в напреднала възраст и други пациенти с повишен риск от хипогликемия може да започнат с 2,5 mg. (Вж. "Приложение при пациенти в напреднала възраст и при пациенти с повишен риск").

#### *Титриране:*

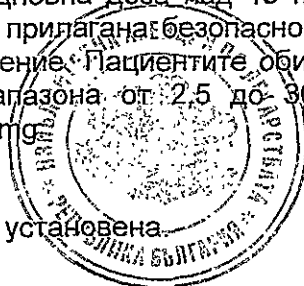
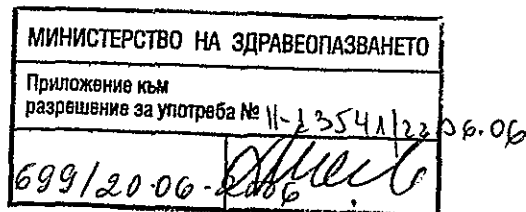
Адаптирането на дозата трябва обикновено да става с увеличаване с по 2,5 или 5 mg според повлияването на кръвната захар. Повишаването на дозата става на интервали от поне няколко дни.

#### *Поддържаща доза*

Някои пациенти могат да бъдат ефективно контролирани с еднократен дневен прием. Максималната препоръчвана еднократна доза е 15 mg. Ако това не е достатъчно, разделянето на дневната доза може да се окаже ефективно. Обикновено дози над 15 mg трябва да се разделят. Обща дневна доза над 15 mg обикновено трябва да се раздели. Обща доза над 30 mg е прилагана безопасно по схема два пъти дневно при пациенти на дългогодишно лечение. Пациентите обикновено могат да бъдат стабилизирани при дозировка в диапазона от 2,5 до 30 mg на ден. Максималната препоръчителна дневна доза е 40 mg.

#### *Приложение при деца*

Безопасността и ефективността при деца не е установена.



*Приложение при пациенти в напреднала възраст и при пациенти с повишен риск*

За да се намали риска от хипогликемия при пациенти, при които той е повишен, в това число пациенти в напреднала възраст, с тежки заболявания, с малнутриционен синдром или пациенти, които се хранят нередовно, както и при такива с нарушена бъбречна или чернодробна функция трябва консервативно да се подберат началната и поддържащата доза, за да се избегне развитието на хипогликемични реакции (вж. "Първоначална доза" и раздел 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

*Пациенти, които получават инсулин*

Както при другите сулфанилурейни хипогликемизиращи продукти, много стабилизирани пациенти с втори тип диабет, които получават инсулин, могат безопасно да преминат на лечение с glipizide. При преминаване от лечение с инсулин на лечение с glipizide трябва да се имат предвид следните общи препоръки:

При пациенти, чиито дневни нужди инсулин са равни или по-ниски от 20 единици, приложението на инсулин може да се преустанови и да се започне лечение с glipizide в обичайните дози. Между отделните стъпки на титриране на дозата трябва да има интервал от няколко дни.

При пациенти, чиито дневни нужди инсулин са по-големи от 20 единици, дозата инсулин трябва да се намали с 50% и да се започне лечение с glipizide в обичайните дози. Последващото редуциране на дозата на инсулина зависи от индивидуалното повлияване на пациента. Между отделните стъпки на титриране на дозата трябва да има интервал от няколко дни.

По време на периода на прекъсване на инсулиновото лечение пациентите трябва да проследяват сами нивата на глюкозата. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се свържат незабавно с лекуващия си лекар в случай, че резултатите са абнормни. В някои случаи особено когато пациентът е получавал дози, по-високи от 40 единици инсулин дневно, се препоръчва да се има предвид хоспитализиране по време на преходния период.

*Пациенти, които получават други перорални хипогликемизиращи агенти*

Както при другите сулфанилурейни продукти, не е необходим преходен период, когато пациентите преминават към лечение с glipizide. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно (1-2 седмици) за хипогликемия, когато преминават от сулфанилурейен продукт с по-дълго време на полуелиминиране (напр. chlorpropamide) на glipizide поради потенциално припокриване на лекарствените ефекти.

*Комбинирана употреба*

При добавяне на друго хипогликемизиращо лекарство към glipizide за комбинирана терапия приложението на новото лекарство трябва да започне с най-ниската препоръчителна доза, а пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипогликемия. За допълнителна информация прочетете информацията за продукта, предоставяна с пероралното средство.

При добавяне на glipizide към други хипогликемизиращи продукти приложението на glipizide трябва да започне с 5 mg. Пациенти, които може да са по-чувствителни към хипогликемични лекарства, могат да започнат с по-ниска доза. Титрирането трябва да се базира на клинична преценка.

### 4.3. Противопоказания

Glipizide е противопоказан при пациенти с:



- Известна свръхчувствителност към glipizide или някое от помощните вещества на таблетките;
- диабет тип I, диабетна кетоацидоза и диабетна кома.

#### 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

**Хипогликемия:** Всички сулфанилурейни лекарства, в това число glipizide, могат да предизвикат тежка хипогликемия, която може да доведе до кома и да наложи хоспитализация. При пациенти, които изпаднат в тежка хипогликемия, трябва да се приложи съответна терапия с глюкоза и те трябва да се мониторират минимум 24 до 48 часа.

Подходящият подбор на пациенти, дозировка и указания са важни за избягване на хипогликемични епизоди. Редовният навременен прием на въглехидрати е важен за избягване на хипогликемичните епизоди, които възникват при забавяне на храненето или при недостатъчно хранене, както и в случаите с небалансиран прием на въглехидрати.

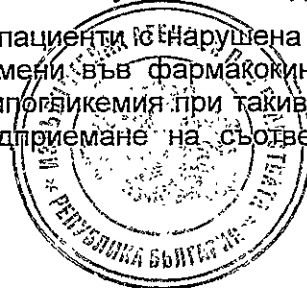
Бъбречната или чернодробната недостатъчност могат да окажат влияние върху елиминирането на glipizide, като в същото време чернодробната недостатъчност може да доведе до намаляване на глюкогенния капацитет и в резултат на тези два ефекта да се повиши значително риска от тежки хипогликемични реакции. Особено чувствителни към хипогликемизиращото действие на понижаващите кръвната захар лекарства са пациентите в напреднала възраст, такива с тежки заболявания или малнутриционен синдром, както и тези с надбъбречна или хипофизарна недостатъчност. При пациенти в напреднала възраст или такива, които приемат бета-блокери, диагностицирането на хипогликемията може да е затруднено. Възникването на хипогликемия е по-вероятно в случаите, когато калоричността на храната е недостатъчна, след тежко или продължително физическо натоварване, при прием на алкохол или в случаите, когато се прилага повече от едно лекарство за понижаване на кръвната захар.

**Загуба на контрол над кръвната захар:** Ако пациент, при който е постигнат контрол на диабета, бъде подложен на стрес като фебрилитет, травма, инфекция или хирургична интервенция, може контролът на диабета да бъде нарушен. В такива случаи може да се наложи прекратяване на приема на glipizide и прилагане на инсулин.

Ефективността на всяко перорално хипогликемизиращо лекарство за намаляване на нивото на кръвната захар до желаното ниво, в това число и на glipizide, може да намалее при много пациенти след известен период от време. Това може да се дължи на прогресиране на тежестта на диабета или на намален отговор към лекарството. Този феномен е известен като вторично неповлияване за разлика от първичното неповлияване, при което продуктът не е имал ефект при отделен пациент още след първия прием. Трябва да се оцени адекватното титриране на дозата и стриктното спазване на диетата преди определяне на даден случай като вторично неповлияване.

**Лабораторни показатели:** Необходимо е периодично да се проследяват нивата на кръвната глюкоза. Трябва да бъдат измерени стойностите на гликозилирания хемоглобин и да се преценят целите в съответствие с актуалните стандарти.

**Чернодробни и бъбречни заболявания:** При пациенти с нарушена бъбречна или чернодробна функция може да са налице промени във фармакокинетиката и/или фармакодинамиката на glipizide. Ако възникне хипогликемия при такива пациенти, тя може да е продължителна и да изисква предприемане на съответни мерки за коригирането ѝ.



*Информация за пациента:* На пациентите и техните близки трябва да бъдат обяснени рисковете от хипогликемия, нейните симптоми и лечение и какви са факторите, които предразполагат към развитието ѝ. Възможността за първично или вторично неповлияване от терапията също трябва да бъде обяснена.

Пациентите трябва да бъдат информирани за потенциалните рискове и предимства на glipizide и алтернативните терапевтични възможности. Също така те трябва да бъдат информирани за това колко важно е да се придържат към назначената диета и редовна физическа активност и да контролират редовно кръвната си захар.

#### 4.5. Лекарствени и други форми на взаимодействия

##### Следните лекарства засилват хипогликемизиращия ефект на glipizide:

*Miconazole:* засилва хипогликемизиращия ефект, като това може да доведе до появата на симптоми на хипогликемия или дори до хипогликемична кома.

*Fluconazole:* докладвани са случаи на хипогликемия след едновременно приложение на glipizide и fluconazole, дължащи се вероятно на удължаване на времето на полувелиминиране на glipizide.

*Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (например phenylbutazone):* засилва хипогликемизиращия ефект на сулфанилурейните производни (изместване на сулфанилурейта от местата на свързване с плазмените протеини и/или намаление на елиминирането на сулфанилурейта).

*Салицилати (acetylsalicylic acid):* високи дози acetylsalicylic acid засилват хипогликемизиращото действие (хипогликемично действие на acetylsalicylic acid).

*Алкохол:* засилва хипогликемизиращия ефект, което може да доведе до хипогликемична кома.

*Бета-блокери:* всички бета-блокери маскират някои от симптомите на хипогликемията като например палпитации и тахикардия. Повечето кардионеселективни бета-блокери засилват честотата и тежестта на хипогликемията.

*Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим:* приложението на ACE-инхибитори може да доведе до засилване на хипогликемизиращия ефект на сулфанилурейните производни, в това число и на glipizide, при пациенти с диабет. Затова може да се наложи редуциране на дозата на glipizide.

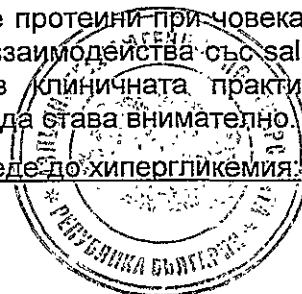
*H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти:* употребата на H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти (вкл. cimetidine) може да потенцира хипогликемизиращите ефекти на сулфанилурейните продукти, вкл. glipizide.

Хипогликемизиращото действие на сулфанилурейните производни принципно може да бъде потенцирано от моноаминоксидазни инхибитори и лекарства, които се свързват в голяма степен с плазмените протеини, напр. сулфонамиди, chloramphenicol, probenecid и кумарини.

Когато такива лекарства се прилагат (или се изключват от лечението) при пациент, получаващ glipizide, той трябва да бъде стриктно мониториран за възникването на хипогликемия (или загуба на контрол върху диабета).

Проучвания *in vitro* за свързването със серумните протеини при човека показват, че glipizide се свързва различно от tolbutamide и не взаимодейства със salicylate или dicumarol. Екстраполирането на тези резултати в клиничната практика и при употребата на glipizide с тези лекарства обаче трябва да става внимателно.

Приложението на следните продукти може да доведе до хипергликемия:



Фенотиазини (напр. *chlorpromazine*) във високи дози (>100 mg дневно за *chlorpromazine*): повишаване на кръвната захар (намалява инсулиновата секреция).

Кортикостероиди: повишават кръвната захар.

Симпатикомиметици (напр. *ritodrine, salbutamol, terbutaline*): повишаване на кръвната захар, дължащо се на бета-2-адренорецепторна стимулация.

Други лекарства, които могат да предизвикват хипергликемия и да доведат до загуба на контрол над диабета, включват тиазидни и други диуретици, тиреоидни продукти, естрогени, прогестагени, перорални контрацептиви, *phenytoin*, никотинова киселина, калциеви антагонисти и *isoniazid*.

Когато такива лекарства се изключват от терапията (или се включват) на пациент, получаващ *glipizide*, той трябва да бъде внимателно мониториран за появата на хипогликемия (или загуба на контрол на диабета).

#### 4.6. Бременност и кърмене

##### Бременност

При проучвания за ефекта на *glipizide* върху репродукцията при плъхове са установени данни за лека фетотоксичност. Не са установени тератогенни ефекти при проучвания, проведени върху плъхове или зайци.

*Glipizide* трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Поради това, че някои данни предполагат, че абнормните нива на кръвната захар по време на бременност са свързани с по-висока честота на вродени малформации, много експерти препоръчват използването на инсулин по време на бременност за поддържане на нивата на кръвната захар, максимално близко до нормалните.

При новородени, майките на които са получавали сулфанилурейни производни по време на раждането, е установена продължителна тежка хипогликемия (4 – 10 дни). Ако *glipizide* се използва по време на бременност, неговото приложение трябва да се преустанови поне 1 месец преди предполагаемата дата на раждане и да се започне алтернативна терапия, с която кръвноразхарните нива да се поддържат колкото е възможно по-близко до нормалните.

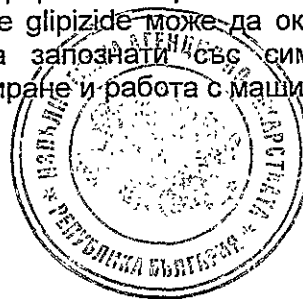
##### Кърмене

Въпреки че не е известно дали *glipizide* се екскретира в майчиното мляко, за някои сулфанилурейни продукти има данни, че се екскретират в майчиното мляко. Поради възможността от възникване на хипогликемия при кърмачета е необходимо да се вземе решение дали да се прекъсне кърменето или да се преустанови лечението, като се вземе предвид значението на лечението за майката. В случай, че приложението на лекарството се преустанови и приложената диета е недостатъчна за контролиране нивата на кръвната захар, трябва да се вземе предвид лечение с инсулин.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ефектът на *glipizide* върху способността за шофиране или работа с машини не е проучен, но няма данни, които да предполагат, че *glipizide* може да окаже влияние върху тези умения. Пациентите трябва да са запознати със симптомите на хипогликемия и трябва да са внимателни при шофиране и работа с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции



Повечето нежелани реакции са били дозо-зависими, преходни и са се повлияли от намаляването на дозата или спирането на лекарството. Въпреки това клиничният опит до момента показва, че както и при другите сулфанилурейни производни някои реакции, свързани със свръхчувствителност, може да са тежки и е наблюдавана смърт в отделни случаи.

*Нарушения на кръвната и лимфната системи:* Съобщавани са агранулоцитоза, левкопения, тромбоцитопения, хемолитична анемия и панцитопения. Апластична анемия е наблюдавана при други сулфанилурейни производни;

*Метаболитни и хранителни нарушения:* Хипогликемия (вж. раздели 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба и 4.9. Предозиране). Съобщавана е хипонатриемия. При други сулфанилурейни производни има съобщения за дисулфирам-подобни реакции;

*Психиатрични нарушения:* объркване\*;

*Нарушения на нервната система:* при пациенти, лекувани с gliipizide, са наблюдавани виене на свят\*, сънливост\*, главоболие\* и тремор\*;

*Зрителни нарушения:* при пациенти, лекувани с gliipizide, са наблюдавани нарушения на зрението като неясно зрение\*, двойно виждане\* и абнормно зрение\*, включително нарушено зрение\* и отслабено зрение\*;

*Гастроинтестинални нарушения:* гадене, диария, констипация и болка в стомаха. Те изглеждат са дозо-зависими и обикновено изчезват, когато дозата се раздели или намали. Абдоминална болка и повръщане;

*Чернодробни/жлъчни нарушения:* Съобщавани са холестатична жълтеница, нарушена чернодробна функция и хепатит. Лечението трябва да се преустанови, ако възникне холестатична жълтеница. Съобщавани са чернодробна порфирия и късна кожна порфирия;

*Кожни/подкожнотъканни нарушения:* Съобщавани са алергични кожни реакции, включително еритема, морбилиформни или макулопапулозни реакции, уртикария, пруритус и екзема. Те често изчезват в хода на лечението. Въпреки това, ако те персistirат, лекарството трябва да бъде спряно. Съобщавани са реакции на фоточувствителност както при други сулфанилурейни производни.

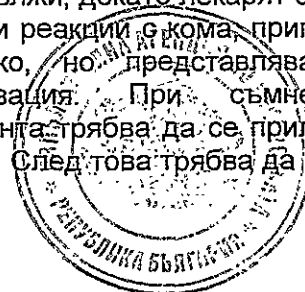
*Общи нарушения и реакции на мястото на приложение:* неразположение\*;

*Изследвания:* Отбелязани са редки леки до средно изразени покачвания на SGOT, LDH, алкална фосфатаза, урея и креатинин. Връзката на тези промени с приложението на gliipizide е несигурна и абнормните стойности рядко са били свързани с клинични симптоми.;

\* Това обикновено е преходно и не изисква прекъсване на терапията, но може да бъде и симптом на хипогликемия.

#### 4.9. Предозиране

Предозирането на сулфанилурейните производни, в това число и gliipizide, може да доведе до хипогликемия. Слабо изразените симптоми на хипогликемия без загуба на съзнание или неврологична находка трябва да се третират агресивно с перорален прием на глюкоза и съответно адаптиране на дозата на продукта и/или режима на хранене. Внимателното наблюдение трябва да продължи, докато лекарят се увери, че пациентът е вън от опасност. Тежки хипогликемични реакции, кома, припадъци или други неврологични нарушения възникват рядко, но представляват спешни състояния, изискващи незабавна хоспитализация. При съмнение или диагностициране на хипогликемична кома на пациента трябва да се приложи бързо интравенозно концентриран (50%) глюкозен разтвор. След това трябва да се приложи



продължителна инфузия с по-ниска концентрация на глюкоза (10%) със скорост, която поддържа кръвната захар над 100 mg/dL (5,55 mmol/L). Пациентите трябва да са под внимателно наблюдение в продължение на поне 24 до 48 часа и в зависимост от състоянието на пациента в този момент лекарят трябва да прецени дали е необходимо по-нататъшно наблюдение. При пациенти с чернодробно заболяване плазменият клирънс на glipizide може да е удължен. Поради високата степен на свързване на glipizide с плазмените протеини, диализата е малко вероятно да е от полза.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Glipizide е перорално лекарство за понижаване на кръвната захар от сулфанилурейния клас.

Основният механизъм на действие на glipizide е стимулиране на инсулиновата секреция от бета-клетки в панкреасните острови. Стимулирането на инсулиновата секреция от glipizide в резултат на приема на храна е от основно значение. Инсулиновите нива на гладно не са повишени дори след продължително приложение на glipizide, но инсулиновият отговор след нахранване продължава да е налице след поне 6 месеца лечение. Инсулинотропният отговор при прием на храна се появява в рамките на 30 минути след перорална доза glipizide при диабетици, но повишените нива на инсулин не персистират след хранително натоварване. Има също увеличаващи се доказателства, че екстрапанкреатичните ефекти, включващи потенциране на инсулиновия ефект, се явяват значим компонент от действието на glipizide.

Контролът върху кръвната захар продължава до 24 часа след еднократна доза glipizide, въпреки че по същото време плазмените нива са намалели до малка част от пиковите стойности. (Вж. раздел 5.2 Фармакокинетични свойства.)

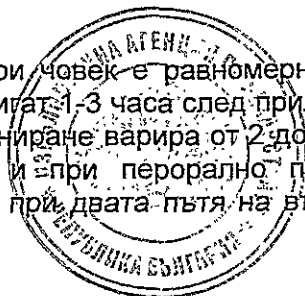
Някои пациенти не се повлияват първоначално или постепенно намаляват степента на повлияване от сулфанилурейни производни, включително и от glipizide. В същото време glipizide може да е ефективен при някои пациенти, които не са се повлияли или са спрели да се влияят от други сулфанилурейни производни.

*Други ефекти:* Едно проучване показва, че лечението с glipizide ефективно контролира кръвната захар без неблагоприятни ефекти върху плазмените липопротеинови профили на пациенти, лекувани за диабет тип 2. Тези промени корелират добре с постигнатото понижение на глюкозните нива на гладно.

В едно 3-годишно, плацебо-контролирано проучване с ниска доза glipizide при химичен диабет, дебелината на базалната мембрана на мускулните капилляри е била използвана като показател за ранна диабетна васкулопатия. Групата на лечение с glipizide е имала значимо намаление в дебелината на мембраната, докато при контролната група е наблюдавано значимо увеличение. В плацебо-контролирано, кръстосано проучване при здрави доброволци glipizide не е имал антидиуретична активност и в действителност е довел до леко покачване в клирънса на свободната вода.

### 5.2. Фармакокинетични свойства

Гастроинтестиналната абсорбция на glipizide при човек е равномерна, бърза и пълна. Максимални плазмени концентрации се достигат 1-3 часа след приложение на еднократна перорална доза. Времето на полуелиминирање варира от 2 до 4 часа при здрави индивиди както при интравенозно, така и при перорално приложение. Метаболитните и екскреторни модели са подобни при двата пътя на въвеждане и



показват, че ефектът на първо преминаване е незначим. Glipizide не кумулира в плазмата при многократно перорално приложение. Общата абсорбция и разпределение на перорална доза не са се повлияли от приема на храна при здрави доброволци, но абсорбцията е била забавена до около 40 минути. Ето защо, glipizide е бил по-ефективен, приложен около 30 минути преди, отколкото по време на храна при диабетици. Свързването с плазмените протеини е изследвано в серум от доброволци, които са приели glipizide перорално или интравенозно, и е установено, че е 98-99% 1 час след приложение и при двата пътя на въвеждане. Действителният обем на разпределение на glipizide след интравенозно приложение е бил 11 литра, което показва локализиране в извънклетъчния компартимент на телесните течности. При мишки glipizide или негови метаболити не са намерени автордиографично в мозъка или гръбначния стълб на мъжки или женски индивиди, нито в плода при бременни женски. В друго проучване, обаче, много малки нива на радиокативност са установени във фетусите на плъхове, на които е дадено маркираното лекарство.

Метаболизмът на glipizide е продължителен и се извършва главно в черния дроб. Първичните метаболити са неактивни продукти на хидроксилирането и полярни конюгати и се екскретират главно в урината. В урината се открива по-малко от 10% непроменен glipizide.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Проучванията за остра токсичност са показали липса на специфична чувствителност. Острата токсичност на glipizide е била изключително ниска при всички изпитвани видове ( $LD_{50}$  повече от 4 g/kg). Тестовите за хронична токсичност при плъхове и кучета при дози до 8.0 mg/kg не показват данни за токсични ефекти.

В 20-месечно проучване при плъхове и 18-месечно проучване при мишки приложението на дози 75 пъти по-високи от максималните дози, прилагани при човек, не е било свързано с канцерогенен ефект. Тестовите за мутагенност, проведени върху бактериални щамове и *in vivo*, са били постоянно отрицателни. Проучвания при плъхове от двата пола в дози до 75-кратна доза, прилагана при хора, не показват ефекти върху фертилитета.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

Lactose monohydrate, maize starch, cellulose microcrystalline, stearic acid.

### 6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма известни.

### 6.3. Срок на годност

60 месеца

### 6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

### 6.5. Вид и съдържание на опаковката

Опаковките съдържат 30 таблетки.





**6.6. Препоръки при употреба**

Няма специални указания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**Pfizer Enterprises SARL**

Rond-point du Kirchberg, 51, Avenue J.F. Kennedy,

L-1855 Luxembourg

G. D. of Luxembourg

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

9900345

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**

10.03.1987

Пререгистрация: 02.11.1999

**10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

