

## 1. IME ZDRAVILA

Amaryl 2 mg tablete  
Amaryl 3 mg tablete  
Amaryl 4 mg tablete  
Amaryl 6 mg tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Amaryl 2 mg

Ena tableta vsebuje 2 mg glimepirida.  
Pomožne snovi: ena tableta vsebuje 137,2 mg laktoze monohidrata.

### Amaryl 3 mg

Ena tableta vsebuje 3 mg glimepirida.  
Pomožne snovi: ena tableta vsebuje 137,0 mg laktoze monohidrata.

### Amaryl 4 mg

Ena tableta vsebuje 4 mg glimepirida.  
Pomožne snovi: ena tableta vsebuje 135,9 mg laktoze monohidrata.

### Amaryl 6 mg

Ena tableta vsebuje 6 mg glimepirida.  
Pomožne snovi: ena tableta vsebuje 133,6 mg laktoze monohidrata in 0,4 mg sončno rumeno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

### Amaryl 2 mg

Tablete so zelene barve, podolgovate in na obeh straneh zarezane.

### Amaryl 3 mg

Tablete so bledorumene barve, podolgovate in na obeh straneh zarezane.

### Amaryl 4 mg

Tablete so svetlomodre barve, podolgovate in na obeh straneh zarezane.

### Amaryl 6 mg

Tablete so oranžne barve, podolgovate in na obeh straneh zarezane.

### Amaryl 2 mg, Amaryl 3 mg, Amaryl 4 mg in Amaryl 6 mg

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Amaryl je indicirano za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, kadar dieta, telesna dejavnost in zmanjšanje telesne mase sami ne zadoščajo.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za peroralno uporabo.

Temelj uspešnega zdravljenja sladkorne bolezni so pravilna prehrana, redna telesna dejavnost in redno preverjanje glukoze v krvi in urinu. Tablete ali insulin ne morejo nadomestiti bolnikovega neupoštevanja priporočene diete.

### Odmerjanje

Odmerek se določi glede na izvide meritev glukoze v krvi in urinu.

Začetni odmerek je 1 mg glimepirida na dan. Če se z njim doseže dobro urejenost bolezni, ga je treba uporabljati tudi za vzdrževalno zdravljenje.

Na voljo so ustrezne jakosti za različne načine odmerjanja.

Če urejenost bolezni ni zadostna, je treba odmerek zvečati glede na urejenost glikemije, in sicer postopoma (v presledku od 1 do 2 tednov med zvečanji) na 2, 3 ali 4 mg glimepirida na dan.

Odmerki nad 4 mg glimepirida na dan le izjemoma izboljšajo uspeh. Največji priporočeni odmerek je 6 mg glimepirida na dan.

Pri bolnikih, ki z največjim odmerkom metformina bolezni nimajo ustrezno urejene, je mogoče uvesti sočasno zdravljenje z glimepiridom. Medtem ko odmerek metformina ostane enak, se začne zdravljenje z majhnim odmerkom glimepirida. Tega se potem povečuje, odvisno od želene ravni presnovne urejenosti, do največjega dnevnega odmerka. Kombinirano zdravljenje je treba začeti pod natančnim zdravniškim nadzorom.

Pri bolnikih, ki z največjim dnevnim odmerkom zdravila Amaryl bolezni nimajo ustrezno urejene, je po potrebi mogoče uvesti sočasno zdravljenje z insulinom. Medtem ko odmerek glimepirida ostane enak, se začne zdravljenje z majhnim odmerkom insulina. Tega se potem povečuje, odvisno od želene ravni presnovne urejenosti. Kombinirano zdravljenje je treba začeti pod natančnim zdravniškim nadzorom.

Ponavadi zadošča en sam dnevni odmerek glimepirida. Priporočljivo je, da bolnik ta odmerek vzame tik pred izdatnim zajtrkom ali med njim, če ne zajtrkuje, pa pred ali med prvim glavnim obrokom. Če odmerek pozabi vzeti, tega ne sme popravljati z zvečanjem naslednjega odmerka.

Če bolnik doživi hipoglikemijo ob 1 mg glimepirida na dan, to nakazuje, da lahko bolezen nadzira samo z dieto.

Ker je boljša urejenost sladkorne bolezni povezana z večjo občutljivostjo za insulin, se lahko potreba po glimepiridu med zdravljenjem zmanjša. Da bi preprečili hipoglikemije, je treba razmisliti o pravočasnem zmanjšanju odmerka ali prenehanju zdravljenja. Sprememba odmerka utegne biti potrebna tudi, če se spremenijo bolnikova telesna masa, način življenja ali drugi dejavniki, ki povečujejo tveganje za hipo- ali hiperglikemijo.

### • **Prehod z drugih peroralnih antidiabetikov na Amaryl**

Prehod z drugih vrst peroralnih hipoglikemikov na zdravilo Amaryl je ponavadi možen. Pri prehodu na zdravilo Amaryl je treba upoštevati jakost in razpolovni čas prej uporabljanega zdravila. V nekaterih primerih, zlasti pri antidiabetikih z dolgo razpolovno dobo (npr. klorpropamid), je priporočljivo dopustiti nekajdnevno obdobje izpiranja, da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemije zaradi aditivnega učinka.

Priporočeni začetni odmerek je 1 mg glimepirida na dan.

Glede na odziv na glimepirid je odmerjanje mogoče postopoma povečevati, kot je opisano zgoraj.

- **Prehod z insulina na zdravilo Amaryl**

V izjemnih primerih, ko je sladkorna bolezen tipa 2 uravnavana z insulinom, utegne biti indiciran prehod na Amaryl.

Prehod je treba opraviti pod natančnim zdravniškim nadzorom.

- **Posebne skupine**

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter:

Glejte poglavje 4.3.

#### Pediatrična populacija

Podatkov o uporabi glimepirida pri bolnikih mlajših od 8 let ni. Za otroke od 8 do 17 let obstajajo omejeni podatki za glimepirid v monoterapiji (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Zaradi pomanjkljivih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba pri pediatrični populaciji ni priporočljiva.

#### Način uporabe

Tablete je treba zaužiti brez žvečenja z nekaj tekočine.

### **4.3 Kontraindikacije**

Glimepirid je kontraindiciran pri bolnikih z naslednjimi stanji:

- preobčutljivost za glimepirid, druge sulfonilsečnine ali sulfonamide ali za katerokoli od pomožnih snovi, ki so navedene v poglavju 6.1.
- sladkorna bolezen tipa 1,
- diabetična koma,
- ketoacidoza,
- hudo moteno delovanje ledvic ali jeter. V primeru hudo motenega delovanja ledvic ali jeter je potreben prehod na insulin.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Amaryl je treba vzeti tik pred obrokom ali med njim.

V primeru nerednega uživanja ali celo izpustitve obrokov lahko zdravljenje z zdravilom Amaryl povzroči hipoglikemijo. Med možnimi simptomi hipoglikemije so: glavobol, huda lakota, navzea, bruhanje, utrujenost, zaspanost, motnje spanja, nemir, napadalnost, motnje koncentracije, pozornosti in reakcijskega časa, potrto, zmedenost, motnje govora in vida, afazija, tremor, pareza, senzorične motnje, omotica, nebogljenost, izguba samonadzora, delirij, cerebralne konvulzije, somnolentnost in nezavest vse do kome in vključno z njo, plitvo dihanje in bradikardija. Poleg tega so lahko prisotni znaki adrenergične protiregulacije, npr. znojenje, lepljiva koža, tesnoba, tahikardija, hipertenzija, palpitacije, angina pectoris in motnje srčnega ritma.

Klinična slika hude hipoglikemije je lahko podobna tisti pri možganski kapi.

Simptome je skoraj vedno mogoče takoj obvladati s takojšnjim zaužitjem ogljikovih hidratov (sladkorja). Umetna sladila nimajo učinka.

Iz izkušenj z drugimi sulfonilsečninami je znano, da se hipoglikemija lahko kljub začetnim uspešnim protiukrepom ponovi.

Huda ali dolgotrajna hipoglikemija, ki jo običajna količina sladkorja obvlada le začasno, zahteva takojšnjo zdravniško pomoč in včasih tudi sprejem v bolnišnico.

Med dejavniki, ki olajšujejo pojav hipoglikemije, so:

- bolnikova nepripravljenost ali (pogosteje pri starejših) nezmožnost za sodelovanje,
- podhranjenost, neredni ali izpuščeni obroki ali obdobja brez hrane,
- spremembe prehrane,
- neravnovesje med telesno dejavnostjo in uživanjem ogljikovih hidratov,

- pitje alkohola, zlasti hkrati z izpuščanjem obrokov,
- okvarjeno delovanje ledvic,
- resna disfunkcija jeter,
- preveliko odmerjanje zdravila Amaryl,
- nekatere nekompenzirane endokrine motnje, ki poslabšajo presnovo ogljikovih hidratov ali protiregulacijo hipoglikemije (npr. nekatere motnje delovanja ščitnice, insuficienca sprednjega režnja hipofize ali insuficienca skorje nadledvične žleze),
- sočasna uporaba nekaterih drugih zdravil (glejte poglavje 4.5).

Med zdravljenjem z zdravilom Amaryl je treba redno nadzirati koncentracijo glukoze v krvi in urinu. Poleg tega je priporočljivo merjenje deleža glikiranega hemoglobina.

Med zdravljenjem z zdravilom Amaryl je treba redno nadzirati funkcijo jeter in krvno sliko (zlasti levkocite in trombocite).

V stresnih okoliščinah (npr. pri poškodbah, operacijah, okužbah s povišano telesno temperaturo itn.) je lahko indiciran začasen prehod na insulin.

Izkušenj z uporabo zdravila Amaryl pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter in pri bolnikih na hemodializi ni. Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter je indiciran prehod na insulin.

Zdravljenje s sulfonilsečninami lahko pri bolnikih s pomanjkanjem G6PD povzroči hemolitično anemijo. Ker glimepirid spada v skupino sulfonilsečnin, ga je treba pri bolnikih s pomanjkanjem G6PD uporabljati previdno. Razmisliti je potrebno o uporabi nesulfonilsečninskih zdravil.

Zdravilo Amaryl vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Amaryl 6 mg

Zdravilo Amaryl 6 mg tablete vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Če se glimepirid jemlje sočasno z nekaterimi drugimi zdravili, se lahko učinek glimepirida na znižanje krvnega sladkorja zveča ali zmanjša. Zato smejo bolniki druga zdravila jemati le z zdravnikovo vednostjo ali po njegovem navodilu.

Glimepirid se presnavlja preko citokroma P 450 2C9 (CYP2C9). Znano je, da na metabolizem glimepirida vpliva sočasna uporaba induktorjev CYP2C9 (npr. rifampicin) ali inhibitorjev (npr. flukonazol).

*In vivo* interakcijske študije iz literature kažejo, da flukonazol, eden najmočnejših inhibitorjev CYP2C9, poveča AUC glimepirida za približno 2 krat.

Na podlagi izkušenj z glimepiridom in drugimi sulfonilsečninami je treba omeniti naslednje interakcije.

Učinek na znižanje glukoze v krvi se lahko zveča (in se zato v nekaterih primerih lahko pojavi hipoglikemija), če se uporabi katero od naslednjih zdravil:

- fenilbutazon, azapropazon ali oksifenbutazon,
- insulin in peroralni antidiabetiki, kot je metformin
- salicilati in p-aminosalicilna kislina,
- anabolni steroidi in moški spolni hormoni,

- kloramfenikol, nekateri dolgodelujoči sulfonamidi, tetraciklini, kinolonski antibiotiki in klaritromicin
- kumarinski antikoagulansi,
- fenfluramin,
- dizopiramid,
- fibrati,
- zaviralci ACE,
- fluoksetin, zaviralci MAO,
- alopurinol, probenecid, sulfinpirazon,
- simpatikolitiki,
- ciklofosfamidi-, trofosfamidi- in ifosfamidi,
- mikonazol, flukonazol,
- pentoksifilin (velik parenteralen odmerek),
- tritokvalin.

Učinek na znižanje glukoze v krvi se lahko zmanjša (in se zato krvni sladkor v nekaterih primerih lahko zviša), če se uporabi katero od naslednjih zdravil:

- estrogeni in progestageni,
- saluretiki, tiazidni diuretiki,
- sredstva, ki stimulirajo ščitnico, glukokortikoidi,
- fenotiazinski derivati, klorpromazin,
- adrenalin in simpatikomimetiki,
- nikotinska kislina (veliki odmerki) in derivati nikotinske kisline,
- odvajala (dolgotrajna uporaba),
- fenitoin, diazoksid,
- glukagon, barbiturati in rifampicin,
- acetazolamid.

Antagonisti histaminskih receptorjev H<sub>2</sub>, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, klonidin in rezerpin lahko zniževalni učinek na krvni sladkor okrepijo ali oslabijo.

Pod vplivom simpatikolitičnih zdravil, npr. zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta, klonidina, gvanetidina in rezerpina, se lahko znaki adrenergične protiregulacije na hipoglikemijo zmanjšajo ali izginejo.

Pitje alkohola lahko nepredvidljivo zveča ali zmanjša hipoglikemični učinek glimepirida.

Glimepirid lahko zveča ali zmanjša učinek kumarinskih derivatov.

Kolesevelam se veže na glimepirid in zmanjša absorpcijo glimepirida iz gastro-intestinalnega trakta. Interakcije niso opazili, če je bil glimepirid zaužit vsaj 4 ure pred zaužitjem kolesevelama. Zato naj se glimepirid zaužije vsaj 4 ure pred kolesevelamom.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### **Nosečnost**

###### *Z diabetesom povezani dejavniki tveganja*

Nenormalna koncentracija glukoze v krvi med nosečnostjo je povezana s povečano pogostnostjo prirojenih nepravilnosti in perinatalne umrljivosti. Zato je treba koncentracijo glukoze v krvi med nosečnostjo natančno spremljati, da bi preprečili tveganje za teratogene učinke. V takih okoliščinah je treba uporabljati insulin. Bolnice, ki nameravajo zanositi, morajo o tem obvestiti zdravnika.

###### *Z glimepiridom povezani dejavniki tveganja*

Ni zadostnih podatkov o uporabi glimepirida pri nosečnicah. Poskusi na živalih so pokazali reproduktivno toksičnost, ki je verjetno povezana s farmakološkim učinkom glimepirida (hipoglikemija) (glejte poglavje 5.3).

Glimepirida se zato ne sme uporabljati med celotnim obdobjem nosečnosti. Če bolnica, ki jemlje glimepirid načrtuje nosečnost ali pa je že noseča, je treba glimepirid čim hitreje nadomestiti z insulinom.

### **Dojenje**

Izločanje v materino mleko ni znano. Pri podganah se glimepirid izloča v mleko. Ker sulfonilsečnine prehajajo v materino mleko in ker obstaja tveganje za hipoglikemijo pri otrocih, se dojenje med zdravljenjem z glimepiridom odsvetuje.

### **Plodnost**

Podatkov o plodnosti ni na voljo.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Bolnikova zmožnost koncentracije in reagiranja se lahko poslabša zaradi hipoglikemije ali hiperglikemije, pa tudi npr. zaradi prizadetosti vida. To je lahko nevarno v okoliščinah, v katerih sta ti zmožnosti posebno pomembni (npr. pri vožnji avta ali upravljanju s stroji).

Bolnikom je treba svetovati, naj upoštevajo varnostne ukrepe, da bi preprečili hipoglikemijo med upravljanjem vozila. To je posebej pomembno pri bolnikih z zmanjšanim ali odsotnim zaznavanjem opozorilnih znakov hipoglikemije in pri tistih, ki imajo pogoste hipoglikemije. V takšnih okoliščinah je treba razmisliti, ali je priporočljivo, da bolnik vozi ali upravlja s stroji.

## **4.8 Neželeni učinki**

Naslednji povezani neželeni učinki iz kliničnih raziskav na podlagi izkušenj z zdravilom Amaryl in drugimi sulfonilsečninami so navedeni spodaj po organskem sistemu in po padajoči pogostnosti (zelo pogoste:  $\geq 1/10$ ; pogosti:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ; občasni:  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ; redki:  $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ; zelo redki:  $< 1/10.000$ ; neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)).

- **Bolezni krvi in limfatičnega sistema**

*Redki:* trombocitopenija, levkopenija, eritropenija, granulocitopenija, agranulocitoza, hemolitična anemija in pancitopenija, ki so praviloma po prekinitvi jemanja zdravila reverzibilni.

*Neznana pogostnost:* huda trombocitopenija s številom trombocitov manj kot 10.000/ $\mu$ l in trombocitopenično purpuro.

- **Bolezni imunskega sistema**

*Zelo redki:* levkocistoklastični vaskulitis, blage preobčutljivostne reakcije, ki se lahko razvijejo v resne reakcije z dispnejo, padcem krvnega tlaka in včasih s šokom.

*Neznana pogostnost:* možna je navzkrižna alergenost s sulfonilsečninami, sulfonamidi in sorodnimi snovmi.

- **Presnovne in prehranske motnje**

*Redki:* hipoglikemija.

Večinoma se pojavi takoj, je lahko huda in je ni vedno lahko odpraviti. Njen pojav je, tako kot pri drugih antidiabetičnih zdravilih, odvisen od individualnih dejavnikov, npr. prehranskih navad in odmerjanja (več o tem glejte pri poglavju 4.4).

- **Očesne bolezni**

*Neznana pogostnost:* zaradi sprememb v koncentraciji glukoze v krvi se lahko pojavijo motnje vida, ki so prehodne, zlasti na začetku zdravljenja.

- **Bolezni prebavil**

*Zelo redki:* navzea, bruhanje, driska, napihnjenost trebuha, neugodje in bolečine v trebuhu, zaradi katerih je zdravljenje le redko treba prekiniti.

*Redki:* disgevizija.

- **Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov**

*Neznana pogostnost:* zvišanje koncentracije jetrnih encimov.

*Zelo redki:* nenormalno delovanje jeter (npr. s holestazo in zlatenico), hepatitis in odpoved jeter.

- **Bolezni kože in podkožja**

*Neznana pogostnost:* pojavijo se lahko preobčutljivostne reakcije kože, npr. pruritus, izpuščaji, urtikarija in fotosenzitivnost.

*Redki:* alopecija.

- **Preiskave**

*Zelo redki:* znižanje koncentracije natrija v krvi.

*Redki:* povečanje telesne mase.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi

Po zaužitju prevelikega odmerka se lahko pojavi hipoglikemija, ki traja od 12 do 72 ur in se lahko po začetnem izboljšanju ponovi. Simptomi se lahko pojavijo šele po 24 urah po zaužitju. Na splošno je priporočljivo opazovanje v bolnišnici. Pojavijo se lahko navzea, bruhanje in bolečina v epigastriju. Hipoglikemijo lahko na splošno spremljajo nevrološki simptomi, npr. nemir, tremor, motnje vida, težave s koordinacijo, zaspanost, koma in konvulzije.

### Ukrepanje

Zdravljenje obsega v prvi vrsti preprečitev absorpcije s sprožitvijo bruhanja in nato pitjem vode ali limonade z aktivnim ogljem (adsorbens) in natrijevim sulfatom (odvajalo). Če je bolnik zaužil veliko zdravila, je indicirano izpiranje želodca, ki mu sledita aktivno oglje in natrijev sulfat. V primeru (hudega) prevelikega odmerjanja je indicirana hospitalizacija na oddelku za intenzivno terapijo. Čim prej je treba aplicirati glukozo, po potrebi z bolusno intravensko injekcijo 50 ml 50 % raztopine, čemur sledi infuzija 10 % raztopine ob strogem nadzoru glukoze v krvi. Nadaljnje zdravljenje mora biti simptomatsko.

Zlasti pri zdravljenju hipoglikemije zaradi naključnega zaužitja zdravila Amaryl pri dojenčkih in majhnih otrocih je treba uporabljeni odmerek glukoze zelo skrbno kontrolirati, da ne bi prišlo do nevarne hiperglikemije. Natančno je treba nadzirati glukozo v krvi.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antidiabetiki, brez inzulinov: sulfonilsečnine. Oznaka ATC: A10B B12.

Glimepirid je peroralno aktiven hipoglikemik, ki spada v skupino sulfonilsečnin. Uporablja se lahko pri sladkorni bolezni, ki ni odvisna od insulina.

Glimepirid deluje predvsem s spodbujanjem izločanja insulina iz celic beta v pankreasu.

Tako kot pri drugih sulfonilsečninah ta učinek temelji na večji odzivnosti pankreatičnih celic beta na fiziološki glukozni stimulus. Poleg tega kaže, da ima glimepirid izrazite ekstrapankreatične učinke, ki jih imajo domnevno tudi druge sulfonilsečnine.

- Sproščanje insulina

Sulfonilsečnine uravnavajo izločanje insulina z zaprtjem za ATP občutljivih kalijevih kanalčkov v membrani celic beta. Zaprtje kalijevih kanalčkov povzroči depolarizacijo celic beta, zaradi česar se – z odprtjem kalcijevih kanalčkov – zveča dotok kalcija v celice. To povzroči izločanje insulina z eksocitozo. Glimepirid se z veliko hitrostjo izmenjave veže na membransko beljakovino celic beta, povezano s kalijevimi kanalčki, občutljivimi za ATP. Mesto njegove vezave pa ni enako običajnemu mestu vezave sulfonilsečnin.

- Ekstrapankreatično delovanje

Ekstrapankreatična učinka sta npr. izboljšanje občutljivosti perifernih tkiv za insulin in zmanjšanje privzema insulina v jetrih.

Privzem glukoze iz krvi v periferno mišično in maščobno tkivo poteka s posebnimi transportnimi beljakovinami, ki se nahajajo v membrani celic. Prenos glukoze v ta tkiva omejuje hitrost porabe glukoze. Glimepirid zelo hitro zveča število aktivnih molekul za prenos glukoze v plazemskih membranah mišičnih in maščobnih celic, kar pospeši privzem glukoze.

Glimepirid zveča aktivnost fosfolipaze C, specifične za glikozil-fosfatidilinozitol, kar je morda povezano z indukcijo lipogeneze in glikogeneze, ki jo zdravlilo povzroči v izoliranih maščobnih in mišičnih celicah.

Glimepirid zavira nastajanje glukoze v jetrih, ker zveča znotrajcelično koncentracijo fruktoza-2,6-bisfosfata, ki zavira glukoneogenezo.

- Splošno

Pri zdravih osebah je najmanjši učinkoviti peroralni odmerek približno 0,6 mg. Učinek glimepirida je odvisen od odmerka in reproducibilen. Zmanjšanje izločanja insulina kot fiziološki odziv na akutno telesno obremenitev je med uporabo glimepirida ohranjeno.

Učinek zdravila se ni pomembno razlikoval, če je bilo uporabljeno 30 minut pred obrokom ali tik pred njim. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je mogoče dobro 24-urno presnovno urejenost doseči z enim samim odmerkom na dan.

Čeprav je hidroksi-presnovek glimepirida pri zdravih osebah povzročil majhno, a pomembno znižanje koncentracije glukoze v serumu, gre na račun tega le manjši del celotnega učinka zdravila.

- Kombinirano zdravljenje z metforminom

Ena raziskava je pokazala, da se je pri bolnikih, ki z največjim odmerkom metformina niso bili ustrezno urejeni, presnovna urejenost med sočasnim zdravljenjem z glimepiridom izboljšala v primerjavi z metforminom samim.



- Kombinirano zdravljenje z insulinom

Podatki o kombiniranem zdravljenju z insulinom so omejeni. Pri bolnikih, ki z največjim odmerkom glimepirida boleznj nimajo ustrezno urejene, je mogoče uvesti sočasno zdravljenje z insulinom. V dveh raziskavah so s to kombinacijo dosegli enako izboljšanje presnovne urejenosti kot samo z insulinom, vendar je bil med kombiniranim zdravljenjem potreben manjši povprečni odmerek insulina.

- Posebne skupine

Pediatrična populacija

Klinična študija z aktivno kontrolo (glimepirid do 8 mg dnevno ali metformin do 2.000 mg dnevno), ki je trajala 24 tednov, se je izvajala na 285 otrocih (starih 8-17 let) s sladkorno boleznijo tipa 2.

Oba, glimepirid in metformin, sta glede na izhodišče pomembno zmanjšala HbA<sub>1c</sub> (glimepirid - 0,95 (SN 0,41); metformin - 1,39 (SN 0,40)). Kakorkoli, glimepirid ni dosegel kriterijev neinferiornosti glede na metformin pri povprečni spremembi HbA<sub>1c</sub> od izhodišča. Razlika med zdravljenjema je bila 0,44 % v prid metforminu. Zgornja meja (1,05) 95 % intervala zaupanja za razliko ni bila pod 0,3 % mejo za doseg neinferiornosti.

Po zdravljenju z glimepiridom pri otrocih ni bilo opaziti nobenih novih pomislekov glede varnosti v primerjavi z odraslimi bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2. Pri pediatrični populaciji ni podatkov o dolgoročni učinkovitosti in varnosti.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

- **Absorpcija:** Biološka uporabnost glimepirida je po peroralni uporabi popolna. Hrana na absorpcijo ne vpliva pomembno, le hitrost absorpcije se rahlo zmanjša. Največjo koncentracijo v serumu (C<sub>max</sub>) doseže približno 2,5 ure po zaužitju (povprečno 0,3 µg/ml med večkratnim odmerjanjem 4 mg na dan). Obstaja linearno sorazmerje med odmerkom ter C<sub>max</sub> in AUC (površino pod krivuljo koncentracije po času).
- **Porazdelitev:** Glimepirid ima zelo majhen volumen porazdelitve (približno 8,8 litra), ki približno ustreza porazdelitvenemu prostoru albumina. Je v veliki meri (> 99 %) vezan na beljakovine in ima majhen očistek (približno 48 ml/min). Pri živalih se glimepirid izloča v mleko. Glimepirid prehaja skozi placento. Prehajanje skozi krvnomožgansko pregrado je majhno.
- **Presnova in izločanje:** Povprečni dominantni serumski razpolovni čas, ki je pomemben za koncentracijo v serumu pri večkratnem odmerjanju, je približno 5 do 8 ur. Po velikih odmerkih so opazili nekoliko daljše razpolovne čase. Po enem samem odmerku radioaktivno označenega glimepirida se je 58 % radioaktivnosti pojavilo v urinu in 35 % v blatu. V urinu niso odkrili nespremenjene spojine. V urinu in blatu so ugotovili dva presnovka, ki sta najverjetneje posledica presnove v jetrih (glavni encim je CYP2C9): hidroksi-derivat in karboksi-derivat. Po peroralni uporabi glimepirida je imel hidroksi-derivat terminalni razpolovni čas od 3 do 6 ur in karboksi-derivat od 5 do 6 ur. Primerjava posamičnega in večkratnega odmerjanja enkrat na dan ni pokazala pomembnih razlik v farmakokinetiki; intraindividualna variabilnost je bila zelo majhna. Pomembnega kopičenja ni bilo.
- **Posebne skupine:**  
Farmakokinetika je bila pri moških in ženskah ter pri mladih in starih (nad 65 let) bolnikih podobna. Pri bolnikih z majhnim očistkom kreatinina je očistek glimepirida praviloma naraščal, njegova povprečna koncentracija v serumu pa se je zmanjševala, najverjetneje zaradi hitrejšega izločanja kot posledice manjše vezave na beljakovine. Izločanje obeh presnovkov skozi ledvice je bilo okrnjeno. Domneva o večjem tveganju za kopičenje pri takšnih bolnikih na splošno ni upravičena.  
Farmakokinetika pri petih bolnikih brez sladkorne boleznj po operaciji žolčevoda je bila podobna kot pri zdravih osebah.

Pediatrična populacija

V študiji, kjer so proučevali farmakokinetiko, varnost in prenašanje glimepirida v enkratnem odmerku 1 mg pri 30 pediatričnih bolnikih (4 otroci stari 10-12 let in 26 otrok starih 12-17 let) s sladkorno boleznijo tipa 2, so bile vrednosti  $AUC_{(0-zadnji)}$ ,  $C_{max}$  in  $t_{1/2}$  primerljive z vrednostmi predhodno opaženimi pri odraslih.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične učinke so opažali pri izpostavljenostih, ki so bile toliko večje od največje izpostavljenosti pri človeku, da so malo pomembne za klinično uporabo, ali pa so bili ti učinki posledica farmakodinamičnega učinka (hipoglikemija) spojine. Ugotovitev temelji na običajnih študijah farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenosti in reprodukcijske toksičnosti. V slednjih (ki zajemajo embriotoksičnost, teratogenost in razvojno toksičnost) so ugotovljene neželene učinke smatrali kot posledico hipoglikemičnih učinkov, ki jih je zdravilo povzročilo pri bregjih samicah in potomstvu.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
magnezijev stearat (E572)  
mikrokristalna celuloza (E460)  
povidon 25000

#### Amaryl 2 mg

rumeni železov oksid (E172) in indigotin (E132)

#### Amaryl 3 mg

rumeni železov oksid (E172)

#### Amaryl 4 mg

indigotin (E132)

#### Amaryl 6 mg

sončno rumeno FCF (E110)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

#### Amaryl 2 mg, 3 mg in 4 mg tablete

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

#### Amaryl 6 mg tablete

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Shranjujte v originalni ovojnjini za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

PVC/aluminijski pretisni omoti.

14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 112, 120, 280 in 300 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Sanofi-Aventis Groupe

54 rue La Boétie

75008 Paris

Francija

## **8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

H/97/00159/013-023 Amaryl 2 mg tablete

H/97/00159/024-034 Amaryl 3 mg tablete

H/97/00159/035-045 Amaryl 4 mg tablete

H/97/00159/046-056 Amaryl 6 mg tablete

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 30.05.1997

Datum zadnjega podaljšanja: 07.12.2009

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

29. 12. 2021