

1. NAZIV MEDICINSKOG PROIZVODA

Amaryl 1 mg, tableta
Amaryl 2 mg, tableta
Amaryl 3 mg, tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Amaryl 1 mg

Svaka tableta sadrži 1 mg glimepirida.

Pomoćne supstance: također sadrži i 69.0 mg laktoze monohidrata po tableti.

Amaryl 2 mg

Svaka tableta sadrži 2 mg glimepirida.

Pomoćne supstance: također sadrži i 137.2 mg laktoze monohidrata po tableti.

Amaryl 3 mg

Svaka tableta sadrži 3 mg glimepirida.

Pomoćne supstance: također sadrži i 137.0 mg laktoze monohidrata po tableti.

Za puni spisak pomoćnih supstanci: vidjeti sekciju 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Amaryl-1 mg

Tablete su ružičaste, duguljaste, sa diobenom crtom utisnutom na obje strane.

Amaryl-2 mg

Tablete su zelene, duguljaste, sa diobenom crtom utisnutom na obje strane.

Amaryl-3 mg

Tablete su svijetlo žute, duguljaste, sa diobenom crtom utisnutom na obje strane.

Amaryl 1 mg, Amaryl 2 mg i Amaryl 3 mg

Tableta se može podijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKE KARAKTERISTIKE

4.1 Terapeutske indikacije

Amaryl je indiciran za liječenje dijabetes melitusa Tipa 2 kada pravilan način ishrane, fizička aktivnost i smanjenje tjelesne težine nisu dovoljni.

4.2 Doziranje i način primjene

Za oralnu primjenu

Osnova uspješnog liječenja dijabetes melitusa je pravilna prehrana, redovna fizička aktivnost, kao i redovne kontrole krvi i urina. Tablete ili inzulin ne mogu nadomjestiti bolesnikovo nepridržavanje preporučene prehrane.

Doziranje

Doza se određuje prema rezultatima mjerenja glukoze u krvi i urinu.

Početna doza je 1 mg glimepirida dnevno. Ako se njome postigne dobra kontrola, tu dozu potrebno je primjeniti za terapiju održavanja.

Za različite režime doziranja dostupne su različite jačine glimepirida.

Ako kontrola nije zadovoljavajuća, dozu treba povećavati, vodeći se razinom glukoze u krvi na osnovu glikemijske kontrole, postupno, u intervalima od oko 1 do 2 sedmice između svakog koraka, na 2 mg, 3 mg ili 4 mg glimepirida dnevno. Dozom većom od 4 mg dnevno bolji rezultati postižu se samo u iznimnim slučajevima. Maksimalna preporučena doza je 6 mg glimepirida dnevno.

U bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani maksimalnom dnevnom dozom metformina, može se započeti istovremeno liječenje glimepiridom. Uz održavanje doze metformina, liječenje glimepiridom počinje sa niskom dozom koja se potom titrira do maksimalne dnevne doze, ovisno o željenom nivou metaboličke kontrole. Kombinirano liječenje potrebno je započeti uz strogi medicinski nadzor.

Obično je dovoljna jedna doza glimepirida dnevno. Preporučuje se da vrijeme administracije utvrđene doze bude neposredno prije ili za vrijeme doručka ili, u slučaju da ovog obroka nije bilo, neposredno prije ili za vrijeme prvog glavnog jela.

Ako se zaboravi uzeti jedna doza, korekcija se nikako ne smije vršiti povećavanjem sljedeće doze.

Ako se kod bolesnika ispolji hipoglikemijska reakcija na dozu od 1 mg glimepirida dnevno, to znači da se kontrola glikemije vjerovatno može postići i primjerenom prehranom.

Budući da je poboljšanje kontrole šećerne bolesti, povezano sa porastom osjetljivosti na inzulin, potrebe za glimepiridom tokom liječenja mogu se smanjiti. Kako bi se izbjegla hipoglikemija potrebno je pravovremeno razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije. Možda bude potrebna korekcija doze ukoliko se promjeni tjelesna težina ili način života bolesnika, ili neki drugi faktor koji povećavaju rizik od razvoja hipo- ili hiperglikemije.

Prelazak sa drugih oralnih antidijabetika na Amaryl

Prelazak sa drugih oralnih antidijabetika na Amaryl općenito je moguć. Kod prijelaza na Amaryl, potrebno je uzeti u obzir jačinu i poluživot prethodnog lijeka. U nekim slučajevima, posebno kod primjene antidijabetika sa dugim poluvremenom (npr. hlorpropamid) preporučuje se prekid terapije od nekoliko dana („wash out“ period), a u cilju minimiziranja rizika od hipoglemijskih reakcija koji se mogu razviti usljed aditivnog efekta.

Preporučena inicijalna doza je 1 mg glimepirida na dan. Na osnovu odgovora pacijenta na terapiju glimepiridom, doza se može postepeno povećavati, kao što je ranije opisano.

Prelazak sa inzulina na Amaryl

U izuzetnim slučajevima, kod oboljelih od dijabetes melitusa Tip 2, a koji u terapiji koriste inzulin, može biti indiciran prelazak na Amaryl. Prelazak je potrebno vršiti pod strogim liječničkim nadzorom.

Posebne skupine

Pacijenti sa renalnim ili hepatičnim oštećenjem
Vidjeti sekciju 4.3.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o primjeni glimepirida u bolesnika mlađih od 8 godina. Ograničeni podaci postoje u monoterapiji glimepirida za djecu od 8 do 17 godina (vidjeti sekcije 5.1 i 5.2).

Dostupni podaci o sigurnosti i efikasnosti primjene u pedijatrijskoj populaciji nisu dovoljni, te se stoga ova primjena ne preporučuje.

Način primjene

Tablete treba progutati bez žvakanja sa nešto tekućine.

4.3 Kontraindikacije

Glimepirid je kontraindiciran kod bolesnika sa sljedećim stanjima:

- preosjetljivosti na glimepirid, ostale derivate sulfoniluree ili sulfonamide, kao i na neku od pomoćnih supstanci navedenih u sekciji 6.1,
- inzulin ovisnog dijabetesa (tip I diabetes melitusa),
- dijabetičke kome,
- ketoacidoze,
- teških poremećaja renalne ili hepatičke funkcije. U slučaju teških poremećaja funkcije bubrega ili jetre potrebno je preći na terapiju inzulinom.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Amaryl se mora uzimati neposredno prije ili za vrijeme obroka.

Kada se obroci uzimaju neredovno ili se potpuno preskaču, liječenje Amarylom može izazvati hipoglikemiju. Mogući simptomi hipoglikemije uključuju: glavobolju, neizdrživu glad, mučninu, povraćanje, umor, popanost, poremećaje sna, nemir, agresivnost, smanjenu koncentraciju i smanjeno vrijeme reagiranja, depresiju, konfuznost, vizualne i govorne poremećaje, afaziju, tremor, parezu, perceptivne/senzorne poremećaje, vrtoglavicu, osjećaj bespomoćnosti, gubitak samokontrole, delirij, cerebralnu konvulziju, pospanost i gubitak svijesti koji se može razviti sve do kome, plitko disanje i bradikardija. Nadalje, mogu biti prisutni znaci adrenergičke kontraregulacije, poput: znojenja, vlažne kože, anksioznosti, tahikardije, hipertenzije, palpitacija, anginae pectoris i srčanih aritmija.

Klinička slika teškog pada koncentracije šećera u krvi može sličiti moždanom udaru.

Simptomi se gotovo uvijek mogu brzo kontrolirati hitnim unosom ugljikohidrata (šećera). Vještačka sladila nemaju ovaj efekat.

Iz iskustva sa primjenom drugih derivata sulfoniluree, poznato je da se hipoglikemija može ponovo razviti, uprkos inicijalno uspješno sprovedenim kontramjerama.

Teška hipoglikemija ili prolongirana hipoglikemija, koja je samo privremeno normalizirana konzumiranjem uobičajenih količina šećera, zahtijeva brz medicinski tretman, a ponekada i hospitalizaciju.

Faktori koji pogoduju nastanku hipoglikemije uključuju:

- nespremnost, ili (češće kod starijih bolesnika) nemogućnost pacijenta da surađuje;
- pothranjenost, neredovni obroci, preskakanje obroka ili razdoblja gladovanja;
- promjene u načinu prehrane;
- disbalans između fizičke aktivnosti i unosa ugljikohidrata;
- konzumiranje alkohola, naročito u kombinaciji sa preskakanjem obroka.
- oštećenje renalne funkcije,
- ozbiljna disfunkcija jetre,
- predoziranje Amarylom
- određeni nekompenzirani poremećaji endokrinog sistema koji pogađaju metabolizam ugljikohidrata ili kontraregulaciju hipoglikemije (kao npr. kod određenih poremećaja funkcije

- štitne žlijezde, te insuficijencija anteriorne pituitarne (prednji režanj hipofize) ili adrenokortikalne žlijezde),
- istodobna primjena nekih drugih lijekova (vidjeti sekciju 4.5.)

Tretman Amarylom zahtijeva redovno praćenje koncentracije glukoze u krvi i urinu. Dodatno se preporučuje određivanje udjela glikoziliranog hemoglobina.

Tokom liječenja Amarylom potrebno je redovno kontrolirati jetrene i hematološke parametre (pogotovo leukocite i trombocite).

U stresnim situacijama (npr. poslije nesreća, akutnih operacija, infekcija praćenih groznicom, itd.) može biti indiciran privremeni prelazak na inzulin.

Nema iskustva sa primjenom Amaryla kod bolesnika sa teškim poremećajem funkcije jetre ili bolesnika na dijalizi. Kod bolesnika sa teškim oštećenjem renalne ili hepatalne funkcije indiciran je prelazak na inzulin.

Liječenje bolesnika sa nedostatkom G6PD derivatima sulfonilureje može dovesti do hemolitičke anemije. Kako glimepirid spada u grupu derivata sulfoniluree, potrebno je nadzirati bolesnike sa nedostatkom G6PD i razmotriti uvođenje derivata nesulfoniluree kao alternative u liječenju.

Amaryl sadrži laktozu monohidrat. Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcije glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ako se glimepirid uzima istovremeno sa određenim lijekovima, može se pojaviti neželjeno povećanje ili smanjenje hipoglikemijskog djelovanja glimepirida. Iz toga razloga ostali lijekovi smiju se uzimati samo uz znanje (ili na recept) ljekara.

Glimepirid se metabolizira citohromom P450 2C9 (CYP2C9). Poznato je da na metabolizam glimepirida utiče istovremena primjena induktora CYP 2C9 (npr. rifampicin) ili inhibitora CYP 2C9 (npr. flukonazol).

Objavljeni rezultati *in vivo* studija o interakcijama lijekova pokazuju da se AUC glimepirida povećava približno 2 puta flukonazolom, koji je jedan od najpotentnijih CYP2C9 inhibitora.

Na osnovu iskustva sa glimepiridom i drugim derivatima sulfoniluree, moraju se pomenuti sljedeće interakcije.

Pojačano djelovanje na snižavanje glukoze u krvi, te stoga, u nekim slučajevima i pojava hipoglikemije, mogući su pri uzimanju sljedećih lijekova:

- fenilbutazon, azapropazon i oksifenbutazon,
- inzulin i drugi oralni antidijabetici, kao što je metformin,
- salicilati i p-aminosalicilna kiselina,
- anabolički steroidi i muški polni hormoni,
- hloramfenikol, određeni dugodjelujući sulfonamidi, tetraciklini, kinolonski antibiotici i klaritromicin
- kumarinski antikoagulansi,
- fenfluramin,
- dizopiramid
- fibrati,
- ACE inhibitori,
- fluoksetin, inhibitori MAO,
- alopurinol, probenecid, sulfipirazon,

- simpatolitici,
- ciklofosfamid, trofosfamid i ifosfamid,
- mikonazol, flukonazol,
- pentoksifilin (visoke parenteralne doze),
- tritokvalin.

Slabije djelovanje na snižavanje glukoze u krvi, te stoga, porast nivoa glukoze u krvi mogući su pri uzimanju sljedećih lijekova:

- estrogene i progestogene,
- saluretici, tiazidni diuretici,
- lijekovi koji stimuliraju štitnjaču, glukokortikoidi,
- derivati fenotiazina, hlompromazin,
- adrenalin i simpatomimetici,
- nikotinska kiselina (visoke doze) i derivati nikotinske kiseline,
- laksansi (kod dugotrajne primjene),
- fenitoin, diazoksid,
- glukagon, barbiturati i rifampicin,
- acetazolamid

Antagonisti H₂ receptora histamina, beta-blokatori, klonidin i rezerpin mogu pojačati ili oslabiti efekat smanjenja glukoze u krvi.

Pod djelovanjem simpatolitičkih lijekova kao što su beta-blokatori, klonidin, gvanetid i rezerpin, znaci adrenergičke kontraregulacije na hipoglikemiju mogu se smanjiti ili izostati.

Unos alkohola može, na nepredvidljiv način, pojačati ili oslabiti hipoglikemijski efekat glimepirida.

Glimepirid može potencirati ili oslabiti efekte derivata kumarina.

Kolesevelam se veže na glimepirid i smanjuje apsorpciju glimepirida iz probavnog trakta. Interakcija nije opažena kad se glimepirid uzimao najmanje 4 sata prije kolesevelama. Stoga, glimepirid je potrebno primjenjivati barem 4 sata prije kolesevelama.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Rizici vezani za dijabetes

Enormne promjene koncentracije glukoze u krvi u toku trudnoće su povezane sa povećanjem incidence kongenitalnih malformacija i perinatalne smrtnosti. Stoga se tokom trudnoće mora monitorirati koncentracija glukoze u krvi kako bi se izbjegao teratogeni rizik. U ovim okolnostima se zahtijeva prelazak na inzulinsku terapiju. Bolesnice koje planiraju trudnoću moraju o tome obavijestiti svog ljekara.

Rizik povezan sa glimepiridom

Ne postoje adekvatni podaci o primjeni glimepirida u trudnica. Studije na životinjama su ukazale na reproduktivnu toksičnost koja je vjerovatno u vezi sa farmakološkim djelovanjem glimepirida (hipoglikemija) (vidjeti odjeljak 5.3.)

Posljedično, glimepirid se ne smije primjenjivati tokom cijele trudnoće.

U slučaju liječenja glimepiridom, ako bolesnica planira trudnoću ili ukoliko je trudnoća utvrđena, potrebno je što prije moguće prijeći na inzulinsku terapiju.

Dojenje

Izlučivanje u majčino mlijeko u ljudi nije poznato. Glimepirid se izlučuje u mlijeko štakora. Kako se ostali derivati sulfoniluree izlučuju u majčino mlijeko, te kako postoji rizik od razvoja hipoglikemije u dojenčadi, dojenje se za vrijeme liječenja glimepiridom ne preporučuje.

Plodnost

Nema raspoloživih podataka o plodnosti.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Ispitivanja o djelovanju na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama nisu provedena.

Sposobnost bolesnika da se koncentrira i sposobnost reagiranja mogu biti ugroženi kao rezultat hipoglikemije ili hiperglikemije, ili npr. kao rezultat oslabljenog vida. To može predstavljati rizik u situacijama gdje su te sposobnosti od posebnog značaja (npr. vožnja automobila i upravljanje mašinama).

Bolesnike treba savjetovati da poduzmu mjere predostrožnosti kako bi izbjegli hipoglikemiju za vrijeme vožnje. To je naročito važno za one bolesnike koji imaju česte epizode hipoglikemije ili one kojima je svijest o upozoravajućim znacima hipoglikemije ili reducirana ili je uopće nemaju. Potrebno je razmotriti da li je pod ovakvim okolnostima preporučljivo upravljati vozilima ili mašinama.

4.8 Neželjeni efekti

Sljedeći neželjeni efekti iz kliničkih studija zasnovani na iskustvu sa Amarylom i drugim sulfonilureama, su navedeni na osnovu sistemske organske klasifikacije i prema padajućoj incidenci (vrlo često: $\geq 1/10$; često: $\geq 1/100$ do $1/10$; manje često: $\geq 1/1.000$ do $1 < 1/100$; rijetko: $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$; vrlo rijetko: $< 1/10.000$), nepoznato (ne može biti procijenjena iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvnog i limfnog sistema

Rijetki: trombocitopenija, leukopenija, granulocitopenija, agranulocitoza, eritropenija, hemolitička anemija kao i pancitopenija, koji su uglavnom reverzibilni po prestanku liječenja.

Nepoznato: teška trombocitopenija sa brojem trombocita manjim od $10,000/\mu\text{l}$ i trombocitopenična purpura.

Poremećaj imunog sistema

Vrlo rijetko: leukocitoklastični vaskulitis, umjerene reakcije preosjetljivosti koje mogu razviti do ozbiljnih reakcija praćenih dispnejom, padom krvnog pritiska i ponekada šokom.

Nepoznato: moguća je unakrsna preosjetljivost sa sulfonilureama, sulfonamidima ili srodnim supstancama.

Poremećaj metabolizma i prehrane

Rijetko: hipoglikemija

Ove hipoglikemijske reakcije se uglavnom javljaju odmah, mogu biti teške i nije ih uvijek lako korigirati. Pojava (učestalost) takvih reakcija ovisi, kao i kod drugih hipoglikemijskih terapija o individualnim faktorima kao što su dijetalne navike i doziranje (vidjeti više u sekciji 4.4.).

Poremećaji oka

Nepoznato: prolazne smetnje vida, posebno nakon inicijacije tretmana, usljed promjena koncentracije glukoze u krvi.

Gastrointestinalne smetnje

Vrlo rijetko: mučnina, povraćanje, dijareja, abdominalna distenzija, abdominalna nelagoda i abdominalna bol koja ponekad dovodi do prekida liječenja.

Rijetko: disgeuzija

Hepatobilijarni poremećaji

Nepoznato: porast hepatalnih enzima.

Vrlo rijetko: oštećenje hepatalne funkcije (npr. saolestazom i žuticom), hepatitis, zatajenje jetre.

Poremećaj na koži i potkožnom tkivima

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti na koži, kao što su pruritus (svrbež), osip, urtikarija, te reakcije fotosenzitivnosti.

Rijetko: alopecija

Pretrage

Vrlo rijetko: smanjenje koncentracije natrija u krvi.

Rijetko: dobivanje na težini

Prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijeka

Prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALM BiH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilancu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALM BiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića b.b., Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9 Predoziranje

Simptomi

U slučaju predoziranja može se razviti hipoglikemija u trajanju od 12 do 72 sata, koja se može ponoviti poslije inicijalnog oporavka. Simptomi se ne moraju pojaviti do 24 sata nakon ingestije. Općenito se preporučuje bolnički nadzor. Moguća je pojava mučnine, povraćanja i epigastrične boli. Hipoglikemija može biti praćena neurološkim simptomima poput nemira, tremora, smetnji vida, problemima koordinacije, pospanošću, komom i konvulzijama.

Liječenje

Liječenje se primarno sastoji u preveniranju apsorpcije izazivanjem povraćanja, zatim uzimanje vode ili limunade sa aktivnim ugljem (adorbens) i natrij sulfata (laksativ). Ako su ingestirane velike količine, indicirana je lavaža želuca, a potom unos aktivnog uglja i natrij sulfata. U slučaju ozbiljnog predoziranja, indicirana je hospitalizacija na odjelu intenzivne njege. Potrebno je što prije započeti sa administracijom glukoze, ako je potrebno i u vidu intravenske bolus injekcije od 50 ml 50%-nog rastvora, nakon čega slijedi infuzija 10%-nog rastvora, uz strogi nadzor koncentracije glukoze u krvi. Daljnje liječenje treba biti simptomatsko.

U liječenju hipoglikemije kod dojenčadi i male djece izazvane slučajnim unosom Amaryla, doziranje glukoze mora biti pažljivo kontrolirano kako bi se izbjegla mogućnost razvoja opasne hiperglikemije. Koncentracija glukoze u krvi mora biti pažljivo praćena.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Odobreno
ALMBIH
25.7.2024.

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi za smanjenje koncentracije glukoze u krvi, osim inzulina: derivati sulfoniluree. ATC šifra: A10B B12

Glimepirid je oralno aktivna hipoglikemijska supstanca koja spada u grupu derivata sulfoniluree. Koristi se u terapiji inzulinske neovisnog diabetes melitusa.

Glimepirid djeluje uglavnom stimulacijom oslobađanja inzulina iz beta ćelija pankreasa. Kao i kod drugih sulfonilurea, ovaj efekat se zasniva na povećanju odgovora beta ćelija pankreasa na fiziološki stimulus glukoze. Uz to, izgleda da glimepirid ima izražene ekstrapankreasne efekte, takođe postulirane i za druge sulfoniluree.

Oslobađanje inzulina

Derivati sulfoniluree reguliraju sekreciju inzulina zatvaranjem kalijevih kanala osjetljivih na ATP u membranama beta ćelija pankreasa. Zatvaranje kalijevih kanala inducira depolarizaciju beta ćelije i ima za rezultat - zbog otvaranja kalcijevih kanala - povećani ulazak kalcija u ćeliju.

To dovodi do oslobađanja inzulina egzocitozom.

Glimepirid se sa velikom sposobnošću izmjene veže na protein u membrani beta ćelije koji je povezan sa kalijevim ATP-senzitivnim kanalima i koji se razlikuje od uobičajenog mjesta na koje se vezuju drugi derivata sulfoniluree.

Ekstrapankreasna aktivnost

Među ekstrapankreasne efekte ubrajaju se, na primjer, povećanje senzitivnosti perifernih tkiva na inzulinsku, i smanjenje pohrane inzulina u jetri.

Glukoza iz krvi ulazi u periferno mišićno i masno tkivo pomoću posebnih transportnih proteina, lociranih u membrani ćelija. Prijenos glukoze u ta tkiva ograničava (kontrolira) brzinu iskorištavanja glukoze. Glimepirid vrlo brzo povećava broj aktivnih glukoznih transportnih molekula u plazmatskoj membrani mišićnih i masnih ćelija, čime se stimulira unos glukoze.

Glimepirid pojačava aktivnost fosfolipaze C specifične za glikozil-fosfatidilinozitol, koja može biti u korelaciji s lijekom izazvanom lipogenezom i glikogenezom u izoliranim masnim i mišićnim ćelijama. Glimepirid inhibira stvaranje glukoze u jetri povećavanjem intracelularne koncentracije fruktozo -2,6- difosfata, koji pak inhibira glukoneogenezu.

Općenito

Minimalna efektivna peroralna doza, u zdravih osoba, iznosi približno 0,6 mg. Djelovanje glimepirida dozno je ovisno i reproducibilno. Smanjenje lučenja inzulina, kao fiziološki odgovor na akutni fizički napor, zadržava se i pod terapijom glimepirida.

Nije uočena nikakva značajna razlika u djelovanju lijeka uzetog 30 minuta prije jela ili neposredno prije jela. Kod bolesnika sa dijabetesom, dobra se metabolička kontrola tokom 24 sata može postići doziranjem jednom na dan.

Premda je hidroksi-metabolit glimepirida uzrokovao slabo, ali značajno smanjenje serumske koncentracije glukoze u zdravih dobrovoljaca, to je samo manji dio ukupnog djelovanja lijeka.

Kombinirana terapija sa metforminom

Jedna studija je pokazala da se u bolesnika, u kojih se primjerena kontrola ne može postići maksimalnim dnevnim dozama metformina, bolja metabolička kontrola može postići konkomitantnom primjenom sa glimepiridom nego metforminom u monoterapiji.

Kombinirana terapija sa inzulinom

Podaci o kombiniranoj terapiji sa inzulinom su ograničeni. U bolesnika, koji nisu adekvatno kontrolirani maksimalnom dozom glimepirida, može se uvesti konkomitantna inzulinska terapija. U dva je ispitivanja, kombinacijom tih dvaju lijekova postignut jednak napredak u metaboličkoj kontroli kao i inzulinom samim; pri kombiniranom liječenju je, međutim, potrebna niža prosječna doza inzulina.

Odobreno
ALMBIH
25.7.2024.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

U 285 ispitanika dječje dobi (8-17 godina) koji boluju od diabetesa tipa 2, provedena je aktivna, kontrolirana klinička studija (glimepirid u količini do 8 mg dnevno ili metformin do 2,000 mg dnevno) u trajanju od 24 sedmice.

Oba, glimepirid i metformin pokazali su značajan pad HbA1c (glimepirid -0.95 (sg 0.41); metformin -1.39 (sg 0.40)). Nisu primjećene značajne razlike unutar ispitivanih grupa. Glimepirid nije pokazao superiornost u odnosu na metformin.

Nakon liječenja glimepiridom, kod djece u odnosu na odrasle bolesnike koji boluju od diabetesa melitusa tipa 2 nije došlo do zabrinjavajućih podataka koji se odnose na sigurnost. U bolesnika pedijatrijske populacije nisu dostupni dugoročni podaci o sigurnosti i efikasnosti.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Bioraspoloživost glimepirida nakon oralne primjene je potpuna. Unos hrane ne utiče znatnije na apsorpciju, jedino se malo smanji brzina apsorpcije. Maksimalne serumske koncentracije (C_{max}) se postižu otprilike 2,5 sata nakon peroralne primjene (srednja koncentracija iznosi 0,3 $\mu\text{g/ml}$ nakon višekratne administracije doze od 4 mg dnevno) i postoji linearni odnos između doze s jedne, i C_{max} i AUC (površina ispod krive koncentracija/vrijeme) sa druge strane.

Distribucija

Volumen distribucije glimepirida je veoma malen (oko 8,8 litara) što grubo odgovara distribucionom prostoru albumina, visokom stepenu vezivanja za proteine (>99%) i malom klirensu (oko 48 ml/min). U životinja se glimepirid izlučuje u majčino mlijeko. Glimepirid prolazi kroz placentu. Slabo prolazi kroz hematoencefalnu barijeru.

Biotransformacija i eliminacija

Srednje dominantno vrijeme poluživota u serumu, što je mjerodavno za serumske koncentracije u uslovima višekratnog doziranja, iznosi oko 5 do 8 sati. Nakon administracije visokih doza, izmjerena su neznatno duža vremena poluživota.

Nakon jednokratne doze radioaktivno markiranog glimepirida, 58% radioaktivnosti je detektovano u urinu, a 35% u stolici. Nepromijenjena supstanca nije detektovana u urinu. I u urinu i u fecesu dokazana su dva metabolita - koja najvjerovatnije potiču od jetrenog metaboliziranja (uglavnom citohromom CYP2C9): hidroksi i karboksi derivat. Nakon oralne primjene glimepirida, terminalno vrijeme poluživota ovih metabolita iznosilo je 3 do 6 sati kod prvog i 5 do 6 sati kod drugog metabolita.

Poređenje jednokratnog i višestrukog doziranja jedanput na dan nije pokazalo statistički značajne razlike u farmakokinetici, a intraindividualna varijabilnost je bila veoma mala. Nije bilo značajne akumulacije lijeka.

Posebne populacije

Farmakokinetika je i kod muškaraca i kod žena bila slična, kao i kod mlađih i starijih (iznad 65 godina) bolesnika. Kod bolesnika sa niskim klirensom kreatinina uočena je tendencija (sklonost) porasta klirensa glimepirida, uz smanjenje njegove srednje koncentracije u serumu, što je najvjerovatnije rezultat brže eliminacije kao posljedice slabijeg vezivanja na proteine. Renalna eliminacija ova dva metabolita je bila umanjena. Smatra se da ti bolesnici nisu izloženi dodatnom riziku od akumulacije lijeka.

Farmakokinetika u pet bolesnika bez dijabetesa, nakon hirurškog zahvata na žučovodu, je bila slična onoj kod zdravih ljudi.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju u kojem se evaluirala farmakokinetika, sigurnost i tolerabilnost pojedinačne doze od 1 mg glimepirida u 30 bolesnika pedijatrijske populacije (4 djece od 10 do 12 godina i 26 djece od

12 do 17 godina) sa dijabetesom tipa 2 srednja vrijednost $AUC_{(0\text{-posljednja})}$, C_{max} i $t_{1/2}$ bili su slični vrijednostima dobivenih u odraslih.

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti

U pretkliničkim ispitivanjima efekti su uočeni tek pri izloženosti aktivnoj supstanci koja je bila znatno veća od najveće izloženosti u ljudi, što znači da ti efekti nemaju većeg značaja za kliničku primjenu, ili su bili posljedica farmakodinamskog djelovanja (hipoglikemija) supstance. Taj se nalaz zasniva na studijama konvencionalne farmakologije (sigurnosti), studijama toksičnosti nakon ponovljene doze, genotoksičnosti, karcinogenosti i reproduktivne toksičnosti. Smatra se da su neželjeni efekti uočeni kasnije, pri provjeri reproduktivne toksičnosti (embriotoksičnost, teratogenost i razvojna toksičnost), bile posljedica hipoglikemijskog efekta tvari u gravidnih ženki i mladunčadi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Laktoza monohidrat,
Natrij škrob glikolat (tip A),
Magnezij stearat,
Mikrokristalna celuloza,
Povidon 25000.

Sredstvo za bojenje:

Amaryl 1 mg

Željezo oksid, crveni (E 172),

Amaryl 2 mg

Željezo oksid, žuti (E 172), Indigo Carmin Aluminium Lake (E132)

Amaryl 3 mg

Željezo oksid, žuti (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Lijek se ne smije upotrebljavati nakon isteka roka valjanosti.

6.4 Posebne mjere opreza pri čuvanju lijeka

Amaryl 1 mg, 2 mg i 3 mg

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati u originalnom pakovanju, u cilju zaštite od vlage.

6.5 Priroda i veličina pakiranja

Primarno pakiranje: PVC/Al folija blister

Dostupno je pakiranje sa 30 tableta.

Odobreno
ALMBIH
25.7.2024.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje

Nema posebnih zahtjeva.

6.7 Režim izdavanja

Rp-Lijek se izdaje uz ljeakarski recept

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Proizvođač (administrativno sjedište)

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francuska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto proizvodnje)

Sanofi S.r.l.
Strada Statale 17, Km 22
67019 Scoppito (AQ)
Italija

Nositelj odobrenja u Bosni i Hercegovini

Amicus Pharma d.o.o.
Fra Anđela Zvizdovića 1
71000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM IZDAVANJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U BOSNI I HERCEGOVINI

Amaryl 1 mg, kutija sa 30 tableta (1 blister sa 30 tableta): 04-07.3-2-9047/23 od 25.07.2024. godine

Amaryl 2 mg, kutija sa 30 tableta (2 blistera x15 tableta): 04-07.3-2-9048/23 od 25.07.2024. godine

Amaryl 3 mg, kutija sa 30 tableta (2 blistera x15 tableta): 04-07.3-2-9049/23 od 25.07.2024. godine

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE TEKSTA

25.07.2024. godine

**Odobreno
ALMBIH
25.7.2024.**