

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amaryl 1, 1 mg, tabletki

Amaryl 2, 2 mg, tabletki

Amaryl 3, 3 mg, tabletki

Amaryl 4, 4 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 1 mg substancji czynnej *Glimepiridum* (glimepiryd).

Każda tabletki zawiera 2 mg substancji czynnej *Glimepiridum* (glimepiryd).

Każda tabletki zawiera 3 mg substancji czynnej *Glimepiridum* (glimepiryd).

Każda tabletki zawiera 4 mg substancji czynnej *Glimepiridum* (glimepiryd).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do podawania doustnego. Tabletki można podzielić na dwie równe dawki wzdłuż linii podziału.

Amaryl 1

Tabletki są koloru różowego, podłużne, rowkowane po obydwu stronach.

Amaryl 2

Tabletki są koloru zielonego, podłużne, rowkowane po obydwu stronach.

Amaryl 3

Tabletki są koloru jasno żółtego, podłużne, rowkowane po obydwu stronach.

Amaryl 4

Tabletki są koloru jasno niebieskiego, podłużne, rowkowane po obydwu stronach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Amaryl stosuje się w leczeniu cukrzycy typu 2, gdy same ograniczenia dietetyczne, ćwiczenia fizyczne i redukcja masy ciała nie są wystarczająco skuteczne.

Amaryl może być również stosowany w leczeniu skojarzonym z metforminą lub insuliną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podstawą skutecznego leczenia cukrzycy jest przestrzeganie odpowiedniej diety, regularne ćwiczenia fizyczne i kontrola stężenia glukozy we krwi i moczu. Doustne leki przeciwcukrzycowe, np. tabletki albo insulina nie są skuteczne, jeśli pacjent nie przestrzega zaleconej diety.

Dawkowanie

Dawkowanie zależy od wyników badań stężenia glukozy we krwi i w moczu.

Początkowo glimepiryd podaje się w dawce 1 mg/dobę. Jeśli osiągnięta zostanie odpowiednia kontrola glikemii, dawkę tę należy stosować w leczeniu podtrzymującym.

W zależności od schematu dawkowania dostępne są tabletki w odpowiednich dawkach.

W przypadku braku zadowalającej skuteczności, dawkę należy zwiększać stopniowo na podstawie wyników kontroli glikemii, w 1-2 tygodniowych odstępach między kolejnymi wielkościami dawek, do dawki dobowej wynoszącej 2 mg, 3 mg lub 4 mg glimepirydu.

Dawka glimepirydu większa niż 4 mg/dobę daje lepsze wyniki tylko w wyjątkowych przypadkach. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 6 mg glimepirydu.

U pacjentów, u których po zastosowaniu maksymalnej dawki dobowej metforminy nie uzyskano zadowalającej skuteczności można zastosować leczenie skojarzone z glimepirydem. Podczas leczenia podtrzymującego określoną dawką metforminy, leczenie glimepirydem rozpoczyna się od małych dawek, które zwiększa się do dawki maksymalnej w zależności od pożądanej kontroli stężenia glukozy. Leczenie skojarzone należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza.

U pacjentów, u których po zastosowaniu maksymalnej dawki dobowej produktu leczniczego Amaryl nie uzyskano zadowalającej skuteczności, można w razie konieczności rozpocząć jednoczesne leczenie insuliną. Podczas leczenia podtrzymującego określoną dawką glimepirydu, leczenie insuliną rozpoczyna się od małych dawek i zwiększa się w zależności od pożądanej kontroli metabolicznej. Leczenie skojarzone należy rozpoczynać pod ścisłą kontrolą lekarza.

Zwykle pojedyncza dawka dobową glimepirydu jest wystarczająca. Zaleca się przyjmowanie tej dawki bezpośrednio przed lub w trakcie śniadania lub innego głównego posiłku.

W przypadku pominięcia dawki leku nie należy zwiększać następnej dawki leku.

Wystąpienie u pacjenta hipoglikemii po przyjęciu 1 mg glimepirydu na dobę oznacza możliwość kontroli glikemii za pomocą samej diety.

Poprawa kontroli cukrzycy związana jest z większą wrażliwością na insulinę, dlatego w czasie leczenia może zmniejszyć się zapotrzebowanie na glimepiryd. Z tego względu, aby zapobiec wystąpieniu hipoglikemii, konieczne jest rozważenie okresowego zmniejszenia dawki lub odstawienia leku. Zmiana dawkowania może być także konieczna w przypadku wystąpienia zmiany masy ciała lub trybu życia pacjenta oraz wystąpienia innych czynników zwiększających ryzyko hipo- lub hiperglikemii.

Zastąpienie innych doustnych leków przeciwcukrzycowych produktem leczniczym Amaryl.

Możliwe jest dokonanie zmiany sposobu leczenia zastępując inne doustne leki przeciwcukrzycowe produktem leczniczym Amaryl. Podczas zmiany dotąd stosowanego produktu leczniczego na Amaryl należy uwzględnić dawkę i okres półtrwania uprzednio stosowanych produktów. W niektórych przypadkach, zwłaszcza w odniesieniu do leków przeciwcukrzycowych o długim okresie półtrwania (np. chlorpropamid), zaleca się zastosowanie kilkudniowego okresu na usunięcie leku z organizmu, w celu zminimalizowania ryzyka reakcji hipoglikemicznych w wyniku wzajemnego nasilenia działania leków. Zalecana dawka początkowa glimepirydu wynosi 1 mg/dobę. W zależności od odpowiedzi, dawka glimepirydu może być stopniowo zwiększana, w sposób opisany powyżej.

Zastąpienie insuliny produktem leczniczym Amaryl

W wyjątkowych przypadkach, u pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych insuliną, wskazane może być zastąpienie insuliny produktem leczniczym Amaryl. Zmiana ta musi być przeprowadzona pod ścisłą kontrolą lekarza.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Patrz punkt 4.3.

Dzieci i młodzież

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania glimepirydu u pacjentów w wieku poniżej 8 lat. W przypadku dzieci w wieku od 8 do 17 lat dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania glimepirydu w monoterapii (patrz punkty 5.1 i 5.2). Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności glimepirydu u dzieci są niewystarczające, dlatego nie zaleca się stosowania glimepirydu w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać bez rozgryzania lub żucia, popijając płynem. Tabletki można podzielić na dwie równe dawki wzdłuż linii podziału.

4.3 Przeciwwskazania

Glimepiryd jest przeciwwskazany u pacjentów w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na glimepiryd lub inne pochodne sulfonilomocznika lub sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- cukrzyca typu 1 (insulinozależna),
- śpiączka cukrzycowa,
- kwasica ketonowa,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek. W ciężkich zaburzeniach czynności nerek lub wątroby konieczne jest leczenie insuliną.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Amaryl należy przyjmować krótko przed lub w czasie trwania posiłku.

Stosowanie produktu leczniczego Amaryl może prowadzić do hipoglikemii, jeśli posiłki spożywane są o nieregularnych porach lub całkowicie pomijane. Objawami hipoglikemii mogą być: ból głowy, niepokonywany głód, nudności, wymioty, zmęczenie, senność, zaburzenia snu, niepokój ruchowy, agresja, zaburzenia koncentracji, czujności i czasu reakcji, depresja, dezorientacja, zaburzenia mowy i widzenia, afazja, drżenia, niedowład, zaburzenia czucia, zawroty głowy, uczucie bezradności, utrata samokontroli, *delirium*, drgawki pochodzenia mózgowego, utrata przytomności do stanu śpiączki włącznie, płytki oddech i bradykardia. Ponadto mogą wystąpić objawy kompensacji adrenergicznej takie jak potliwość, wilgotna skóra, niepokój, tachykardia, nadciśnienie, kołatanie serca, dławica piersiowa i arytmia.

Kliniczny obraz ciężkiej hipoglikemii może przypominać udar. Objawy zazwyczaj mogą być szybko skorygowane przez podanie węglowodanów (cukru). Sztuczne środki słodzące nie są skuteczne.

Doświadczenia uzyskane podczas stosowania innych pochodnych sulfonilomocznika wskazują, że pomimo początkowego osiągnięcia zamierzonej skuteczności, może wystąpić nawrót hipoglikemii.

Ciężka lub długotrwała hipoglikemia kontrolowana jedynie częściowo za pomocą zwykle stosowanych ilości cukru, wymaga natychmiastowej interwencji lekarza i niekiedy hospitalizacji.

Czynnikami sprzyjającymi wystąpieniu hipoglikemii są:

- niechęć lub (częściej u pacjentów w podeszłym wieku) niezdolność do współdziałania,
- niedożywienie, nieregularne posiłki lub pomijanie posiłków,
- zmiana diety,
- brak równowagi między wysiłkiem fizycznym a spożyciem węglowodanów,
- spożywanie alkoholu, zwłaszcza z jednoczesnym pomijaniem posiłków,
- zaburzenia czynności nerek,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby,
- przedawkowanie produktu leczniczego Amaryl,
- niektóre niewyrównane zaburzenia czynności gruczołów wydzielania wewnętrznego wpływające na metabolizm węglowodanów lub na kompensacyjne wyrównanie hipoglikemii (np. niektóre zaburzenia czynności tarczycy i przedniego płata przysadki mózgowej lub niewydolność kory nadnerczy),
- jednoczesne podawanie niektórych innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5),
- leczenie produktem Amaryl w przypadku braku jakichkolwiek wskazań.

Podczas leczenia produktem leczniczym Amaryl konieczne jest regularne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi i w moczu. Ponadto zalecane jest oznaczanie stężenia glikowanej hemoglobiny.

W czasie leczenia produktem leczniczym Amaryl wymagane jest regularne kontrolowanie czynności wątroby oraz obrazu krwi (szczególnie liczby leukocytów i trombocytów).

W warunkach stresu (np. wypadki, zabiegi chirurgiczne, zakażenia przebiegające z gorączką itp.) może być wskazana czasowa zmiana leczenia na insulinę.

Brak jest doświadczeń ze stosowaniem produktu leczniczego Amaryl u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub u pacjentów dializowanych. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wskazana jest zmiana leczenia na insulinę.

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Amaryl u pacjentów z niewydolnością nerek. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek mogą być bardziej podatni na działanie produktu Amaryl, zmniejszające stężenie glukozy.

Leczenie pochodnymi sulfonilomocznika pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD) może prowadzić do niedokrwistości hemolitycznej. Ponieważ glimepiryd należy do grupy pochodnych sulfonilomocznika, należy zachować ostrożność u pacjentów z niedoborem G6PD i rozważyć leczenie alternatywne lekami nie należącymi do pochodnych sulfonilomocznika.

Produkt leczniczy Amaryl zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Działanie hipoglikemizujące glimepirydu może być nasilone lub osłabione przez inne produkty lecznicze przyjmowane równoległe z produktem leczniczym Amaryl. Z tego powodu stosowanie innych produktów leczniczych może mieć miejsce tylko za zgodą (lub z przepisem) lekarza.

Glimepiryd jest metabolizowany z udziałem cytochromu P450 2C9 (CYP2C9). Należy to wziąć pod uwagę przy jednoczesnym podawaniu leków indukujących izoenzym CYP2C9 (np. ryfampicyna) lub hamujących CYP2C9 (np. flukonazol).

Opisane w literaturze wyniki badań interakcji *in vivo* wykazały, że AUC glimepirydu zwiększa się około 2-krotnie podczas jednoczesnego stosowania flukonazolu, który jest głównym potencjalnym inhibitorem izoenzymu CYP2C9.

Na podstawie doświadczeń ze stosowaniem glimepirydu i innych pochodnych sulfonilomocznika znaczenie mogą mieć wymienione niżej interakcje.

Nasilenie działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi, a co za tym idzie wystąpienie w niektórych przypadkach hipoglikemii może mieć miejsce w następstwie jednoczesnego przyjęcia jednego z następujących produktów leczniczych:

- fenylobutazon, azapropazon i oksyfenbutazon,
- insulina i doustne leki przeciw cukrzycowe, takie jak metformina,
- salicylany i kwas p-aminosalicylowy,
- steroidy anaboliczne i męskie hormony płciowe,
- chloramfenikol,
- niektóre sulfonamidy długo działające, tetracykliny, antybiotyki chinolonowe i klarytromycyna,
- leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryny,
- fenfluramina,
- dyzopiramid,
- fenyramidol,
- fibraty,
- inhibitory ACE,
- fluoksetyna, inhibitory MAO,
- allopurinol, probenecyd, sulfinpirazon,
- sympatykolityki,
- cyklofosfamidy, trofosfamidy i ifosfamidy,
- mikonazol, flukonazol,
- pentoksyfilina (duże dawki podawane parenteralnie),
- trytokwalina.
- guanetydyna.

Oslabienie działania obniżającego stężenie glukozy we krwi, a co za tym idzie wystąpienie w niektórych przypadkach zwiększenia stężenia glukozy we krwi może mieć miejsce w następstwie jednoczesnego przyjęcia jednego z następujących leków:

- estrogeny lub progestageny,
- saluretyki, diuretyki,
- leki stymulujące tarczycę, glikokortykoidy,
- pochodne fenotiazyny, chlorpromazyna,
- adrenalina i sympatykomimetyki,
- kwas nikotynowy (duże dawki) i pochodne kwasu nikotynowego,
- środki przeczyszczające (długotrwałe stosowanie),
- fenytoina, diazoksyd,
- glukagon, barbiturany i ryfampicyna,
- acetazolamid.

Antagoniści receptora H₂, leki blokujące receptory β-adrenergiczne, klonidyna i rezerpina mogą powodować zarówno nasilenie jak i osłabienie działania hipoglikemizującego.

Pod wpływem produktów leczniczych o działaniu sympatykolitycznym, takich jak leki blokujące receptory β -adrenergiczne, klonidyna, guanetydyna i rezerpina, osłabieniu lub zniesieniu mogą ulec objawy wywołanego hipoglikemią kompensacyjnego pobudzenia układu adrenergicznego.

Spożywanie alkoholu może nasilać lub osłabiać hipoglikemizujące działanie glimepirydu w sposób nieprzewidywalny.

Glimepiryd może zarówno nasilać lub osłabiać działanie pochodnych kumaryny.

Sekwestranty kwasów żółciowych: kolesewelam wiąże się z glimepirydem i zmniejsza jego wchłanianie z układu pokarmowego. Nie zaobserwowano tej interakcji, gdy glimepiryd podawano co najmniej 4 godziny przed zastosowaniem kolesewelamu. Dlatego też, glimepiryd należy podawać co najmniej 4 godziny przed zastosowaniem kolesewelamu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ryzyko związane z cukrzycą

Nieprawidłowe stężenia glukozy we krwi w czasie ciąży wiążą się ze zwiększoną częstością występowania wad wrodzonych i umieralności okołoporodowej. Dlatego należy monitorować stężenie glukozy we krwi przez cały okres ciąży. W takich przypadkach zaleca się stosowanie insuliny. Pacjentka, która planuje ciążę powinna poinformować o tym lekarza.

Ryzyko związane ze stosowaniem glimepirydu

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania glimepirydu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję, związany prawdopodobnie z działaniem farmakologicznym (hipoglikemia) glimepirydu (patrz punkt 5.3).

Nie należy stosować glimepirydu w okresie ciąży. W przeciwnym razie istnieje ryzyko szkodliwego działania na dziecko. W okresie ciąży należy zmienić ten sposób leczenia na terapię insuliną. Pacjentki planujące ciążę powinny poinformować o tym lekarza prowadzącego. Takim pacjentkom zaleca się zmianę z leczenia glimepirydem na terapię insuliną.

Karmienie piersią

Brak jest danych na temat przenikania glimepirydu do mleka matek w okresie karmienia piersią. Glimepiryd przenika do mleka samic szczurów. Ponieważ inne pochodne sulfonylomocznika przenikają do mleka matek karmiących oraz ze względu na ryzyko hipoglikemii u noworodków, nie zaleca się podczas stosowania glimepirydu karmić piersią.

Płodność

Brak danych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wykonano badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Koncentracja i szybkość reakcji chorych na cukrzycę może być zaburzona w następstwie hipoglikemii lub hiperglikemii, zwłaszcza na początku leczenia lub gdy produkt Amaryl nie jest przyjmowany regularnie. Może to wpływać na zdolność prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn.

Pacjenta należy poinformować, że w czasie prowadzenia pojazdu powinien unikać sytuacji mogących prowadzić do wystąpienia hipoglikemii. Ma to szczególne znaczenie u pacjentów, u których nie występują lub występują w nieznacznym nasileniu objawy hipoglikemii oraz u pacjentów, u których często występuje hipoglikemia. W takich przypadkach należy rozważyć czy prowadzenie pojazdów lub obsługiwane maszyn przez pacjenta jest wskazane.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane z badań klinicznych z zastosowaniem produktu Amaryl i innych pochodnych sulfonilomocznika, zostały wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz zgodnie ze zmniejszającą się częstością (bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: trombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia, agranulocytoza, erytopenia, niedokrwistość hemolityczna i pancytopenia, które zwykle ustępują po odstawieniu produktu leczniczego.

Częstość nieznana: po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano przypadki ciężkiej trombocytopenii z liczbą płytek krwi poniżej 10 000/ μ l oraz przypadki plamicy małopłytkowej.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: leukoklastyczne zapalenie naczyń, łagodne reakcje nadwrażliwości, które mogą przybrać postać ciężką, z dusznością, spadkiem ciśnienia tętniczego krwi i czasem wstrząsem.

Częstość nieznana: nadwrażliwość krzyżowa na pochodne sulfonilomocznika, sulfonamidy lub pokrewne substancje.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko: hipoglikemia. Na podstawie informacji dotyczących innych pochodnych sulfonilomocznika, w niektórych przypadkach okres hipoglikemii może się przedłużać.

W większości przypadków reakcje hipoglikemiczne występują nagle, mogą mieć ciężką postać i przebieg, nie zawsze dają się łatwo wyrównać. Wystąpienie hipoglikemii zależy, podobnie jak w przypadku innych schematów leczenia hipoglikemizującego, od czynników indywidualnych, takich jak dieta oraz dawka (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: szczególnie na początku leczenia mogą wystąpić przemijające zaburzenia widzenia, w związku ze zmianą stężenia glukozy we krwi.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo rzadko: nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej i ból brzucha, prowadzące w bardzo rzadkich przypadkach do odstawienia leku.

Częstość nieznana: zaburzenia smaku.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Bardzo rzadko: zaburzenia czynności wątroby (np. z cholestazą i żółtaczką), zapalenie wątroby i niewydolność wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: łysienie. Mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości skóry, których objawami są np.: świąd, wysypka, pokrzywka. Tego typu łagodne reakcje mogą prowadzić do ciężkich reakcji

przebiegających z dusznością i spadkiem ciśnienia krwi, czasami mogą prowadzić do wstrząsu. W przypadku wystąpienia pokrzywki lekarz musi być natychmiast o tym powiadomiony.

W pojedynczych przypadkach może wystąpić zmniejszenie stężenia sodu w surowicy i alergiczne zapalenie naczyń lub nadwrażliwość skóry na światło.

Badania diagnostyczne

Częstość nieznana: glimepiryd, podobnie jak wszystkie pochodne sulfonilomocznika, może powodować przyrost masy ciała.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, fax: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie glimepirydu może doprowadzić do ciężkiej, zagrażającej życiu hipoglikemii, trwającej od 12 do 72 godzin, która może nawrócić po początkowej poprawie. Objawy mogą nie uwidaczniać się w ciągu pierwszych 24 godzin po przyjęciu dawki. W większości przypadków zalecana jest obserwacja pacjenta w szpitalu. Mogą wystąpić nudności, wymioty i bóle nadbrzusza. Hipoglikemii mogą towarzyszyć objawy neurologiczne takie jak: niepokój ruchowy, drżenia, zaburzenia widzenia, trudności z koordynacją ruchu, senność, śpiączka i drgawki.

Postępowanie

Początkowo leczenie polega na ograniczeniu wchłaniania leku przez wywołanie wymiotów, a następnie podaniu wody lub lemoniady z węglem aktywowanym (adsorbent) oraz siarczanu sodu (środek przeczyszczający). W przypadku przyjęcia dużej dawki leku zalecane jest przeprowadzenie płukania żołądka, a następnie podanie węgla aktywowanego i siarczanu sodu. W przypadku przedawkowania o szczególnie ciężkim przebiegu konieczna jest hospitalizacja na oddziale intensywnej opieki medycznej. Należy jak najszybciej podać glukozę. Jeśli jest to konieczne, podaje się 50 ml 50% roztworu glukozy dożylnie (bolus), a następnie 10% roztwór w postaci wlewu dożylnego, monitorując stężenie glukozy we krwi. Dalsze leczenie jest objawowe.

W szczególnych przypadkach, gdy leczenie hipoglikemii dotyczy przypadkowego przyjęcia produktu leczniczego Amaryl przez niemowlęta i małe dzieci, dawka glukozy musi być dokładnie kontrolowana, aby uniknąć niebezpieczeństwa wystąpienia hiperglikemii. Stężenie glukozy we krwi musi być ściśle monitorowane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Doustne leki hipoglikemizujące, pochodne sulfonylomocznika, kod ATC: A10BB12.

Glimepiryd jest doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, należącym do pochodnych sulfonylomocznika. Stosowany może być w przypadku cukrzycy insulinoniezależnej.

Działanie glimepirydu polega przede wszystkim na stymulowaniu uwalniania insuliny z komórek beta trzustki.

Podobnie jak w przypadku innych pochodnych sulfonylomocznika, mechanizm działania związany jest ze zwiększeniem reakcji komórek beta trzustki na fizjologiczny bodziec, jakim jest glukoza. Ponadto glimepiryd prawdopodobnie działa pozatrzustkowo, co także jest sugerowane w przypadku innych pochodnych sulfonylomocznika.

Uwalnianie insuliny

Pochodne sulfonylomocznika wpływają na wydzielanie insuliny, zamykając ATP-zależny kanał potasowy w komórkach beta trzustki. Zamknięcie kanału potasowego powoduje depolaryzację komórki beta i w rezultacie w wyniku otwarcia kanałów wapniowych, zwiększony napływ jonów wapnia do komórki. Prowadzi to do uwalniania insuliny na drodze egzocytozy.

Glimepiryd wiąże się nietrwale z białkiem błonowym komórek beta, związanym z kanałem potasowym zależnym od ATP. Miejsce wiązania różni się od zwykle zajmowanego przez pochodne sulfonylomocznika.

Działanie pozatrzustkowe

Do pozatrzustkowych skutków działania glimepirydu należy zwiększenie wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę oraz zmniejszenie wychwytu insuliny przez wątrobę.

Wychwyt glukozy z krwi do obwodowych tkanek (mięśniowej i tłuszczowej) odbywa się z udziałem specjalnego białka transportującego zlokalizowanego w błonie komórkowej. Transport glukozy do tych tkanek jest etapem ograniczającym zużycie glukozy. Glimepiryd bardzo szybko zwiększa liczbę aktywnych cząsteczek transportujących glukozę w błonie komórkowej komórek mięśni i tkanki tłuszczowej, co stymuluje wychwyt glukozy.

Glimepiryd zwiększa aktywność fosfolipazy C specyficznej dla glikozylofosfatydyloinozytolu, co może być związane ze stymulacją przez lek lipogenezy i glikogenezy w izolowanych komórkach mięśniowych i tłuszczowych.

Glimepiryd hamuje wytwarzanie glukozy w wątrobie dzięki zwiększeniu wewnątrzkomórkowego stężenia fruktozo-2,6 difosforanu, który hamuje glukoneogenezę.

Działanie ogólne

U osób zdrowych minimalna skuteczna dawka doustna glimepirydu wynosi około 0,6 mg. Działanie glimepirydu zależy od dawki i jest powtarzalne. Podczas stosowania glimepirydu zachowana jest fizjologiczna odpowiedź na intensywne ćwiczenia fizyczne, która polega na zmniejszeniu wydzielania insuliny.

Nie stwierdzono istotnych różnic w działaniu produktu leczniczego podanego na 30 minut przed posiłkiem i bezpośrednio przed posiłkiem. U pacjentów z cukrzycą dobra kontrola metaboliczna utrzymuje się przez 24 godziny po podaniu pojedynczej dawki dobowej.

Pomimo, że hydroksymetabolit glimepirydu powoduje niewielkie, lecz istotne zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy zdrowych osób, przyjmuje się, że stanowi to jedynie niewielką część ogólnego działania leku.

Leczenie skojarzone z metforminą

W jednym badaniu klinicznym wykazano poprawę kontroli metabolicznej w leczeniu skojarzonym z glimepirydem w porównaniu z leczeniem tylko metforminą u pacjentów, u których kontrola metaboliczna maksymalną dawką dobową metforminy była niezadowalająca.

Leczenie skojarzone z insuliną

Informacje dotyczące leczenia skojarzonego z insuliną są ograniczone. U pacjentów niedostatecznie kontrolowanych maksymalną dawką glimepirydu możliwe jest równoległe rozpoczęcie leczenia insuliną. W dwóch badaniach leczenie skojarzone pozwoliło na osiągnięcie poprawy kontroli metabolicznej tego samego stopnia, jak w przypadku monoterapii insuliną, lecz z zastosowaniem mniejszej średniej dawki insuliny.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

U 285 dzieci (w wieku 8 – 17 lat) z cukrzycą typu 2 przeprowadzono trwające 24 tygodnie badanie kliniczne z aktywną kontrolą (glimepiryd w dawce do 8 mg na dobę lub metformina w dawce do 2000 mg na dobę). Zarówno w grupie glimepirydu jak i metforminy obserwowano znaczne obniżenie HbA_{1c} w porównaniu z wartościami wyjściowymi (glimepiryd –0,95 (se 0,41); metformina –1,39 (se 0,40)). Działanie glimepirydu, w porównaniu z metforminą, nie osiągnęło kryterium *non-inferiority* w parametrze średnia zmiana HbA_{1c} w stosunku do wartości wyjściowych. Różnica pomiędzy tymi lekami wynosiła 0,44% na korzyść metforminy. Górny limit (1,05) 95% przedziału ufności dla różnicy nie leżał poniżej marginesu *non-inferiority* wynoszącego 0,3%.

Nie uzyskano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa u dzieci leczonych glimepirydem, w porównaniu z dorosłymi pacjentami z cukrzycą typu 2. Brak danych z długoterminowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania glimepirydu u dzieci.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dostępność biologiczna glimepirydu jest całkowita. Pokarm nie wywiera istotnego wpływu na wchłanianie, poza niewielkim zmniejszeniem szybkości wchłaniania. Po podaniu doustnym maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) osiągane jest po około 2,5 godzinach (ok. 0,3 µg/ml podczas wielokrotnego podawania dawki dobowej 4 mg). C_{max} i AUC (pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu) wykazują liniową zależność od dawki.

Dystrybucja

Glimepiryd ma małą objętość dystrybucji (ok. 8,8 l), w przybliżeniu równą objętości dystrybucji we frakcji albumin, silne wiązanie z białkami (>99%) oraz mały klirens (48 ml/min).

U zwierząt glimepiryd jest wydzielany z mlekiem. Glimepiryd przenika przez łożysko. Przenikanie przez barierę krew-mózg jest nieznaczne.

Metabolizm i eliminacja

Średni okres półtrwania w surowicy, wynoszący 5-8 godzin ma wpływ na stężenie leku w surowicy w warunkach wielokrotnego podania. Po zastosowaniu dużych dawek okres półtrwania uległ niewielkiemu wydłużeniu.

Po podaniu pojedynczej dawki znakowanego glimepirydu, 58% radioaktywności oznaczano w moczu, a 35% w kale. W moczu nie wykryto niezmiennionej substancji. W moczu i kale zidentyfikowano dwa metabolity, pochodzące prawdopodobnie z przemian w wątrobie (głównym enzymem metabolizującym jest CYP2C9): pochodna hydroksylowa i pochodna karboksylowa. Po podaniu doustnym glimepirydu całkowity okres półtrwania metabolitów wynosił odpowiednio 3 do 6 i 5 do 6 godzin.

Nie stwierdzono istotnych różnic w farmakokinetyce glimepirydu po podaniu jednorazowym i wielokrotnym. Różnice osobnicze były również małe. Nie odnotowano istotnej kumulacji leku.

Szczególne grupy pacjentów

Farmakokinetyka leku była podobna u kobiet i mężczyzn, jak również u pacjentów młodych i w podeszłym wieku (powyżej 65 lat). U pacjentów z małym klirensiem kreatyniny, klirens glimepirydu zwiększał się nieznacznie, a średnie stężenie w surowicy zmniejszało się, prawdopodobnie dzięki szybszej eliminacji ze względu na słabsze wiązanie z białkami. Wydalanie obu metabolitów przez nerki było zmniejszone. Nie należy przewidywać zwiększonego ryzyka kumulacji leku w tej grupie pacjentów.

Farmakokinetyka leku podanego 5 pacjentom po zabiegach chirurgicznych na drogach żółciowych, nie chorującym na cukrzycę, była podobna do stwierdzonej u zdrowych osób.

Dzieci i młodzież

Badanie, którego przedmiotem były właściwości farmakokinetyczne, bezpieczeństwo i tolerancja 1 mg pojedynczej dawki glimepirydu u 30 dzieci (4 dzieci w wieku 10-12 lat i 26 dzieci w wieku 12-17 lat) z cukrzycą typu 2 wykazało średnie wartości $AUC_{(0-last)}$, C_{max} i $t_{1/2}$ podobne do poprzednio obserwowanych u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki badań przedklinicznych zaobserwowane podczas stosowania dawek przewyższających maksymalne dawki stosowane u ludzi mają niewielkie zastosowanie w praktyce klinicznej i mogą być spowodowane farmakodynamicznym działaniem (hipoglikemia) substancji czynnej. Wyniki te opierają się na typowych badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, takich jak: badania toksyczności po podaniu wielokrotnej dawki, genotoksyczności, karcynogenności i wpływu na rozwój płodu. Działania niepożądane obserwowane w późniejszych badaniach (obejmujących embriotoksyczność, teratogenność i funkcje rozrodcze) uważane są za wtórne do hipoglikemii spowodowanej u samic i potomstwa działaniem substancji czynnej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna,
sodowy glikolan skrobi,
poliwinylopirolidon,
celuloza mikrokrystaliczna,
stearynian magnezu.
Amaryl 1: tlenek żelaza czerwony (E172)

Amaryl 2: tlenek żelaza żółty (E172), lak z indygotyną (E132)

Amaryl 3: żółty tlenek żelaza (E172)

Amaryl 4: lak z indygotyną (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry w tekturowym pudełku.

Opakowanie po 30 i 120 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Brüningstrasse 50

D- 65926 Frankfurt nad Menem

Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amaryl 1 - 7448

Amaryl 2 - 7449

Amaryl 3 - 7450

Amaryl 4 - 7451

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 grudnia 1997r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07 maja 2013r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

03/2017