

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Amaryl 2 mg, таблети

Amaryl 3 mg, таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Amaryl 2 mg, таблети

Една таблета содржи 2 mg глимепирид.

Помошни супстанции: една таблета содржи 137.2 mg лактоза монохидрат.

Amaryl 3 mg, таблети

Една таблета содржи 3 mg глимепирид.

Помошни супстанции: една таблета содржи 137.0 mg лактоза монохидрат.

За целата листа на помошни супстанции погледнете во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Таблети.

Amaryl 2 mg, таблети

Таблети со зелена боја, овални, зарезани на двете страни.

Amaryl 3 mg, таблети

Таблети со бледо-жолта боја, овални, зарезани на двете страни.

Таблетата може да се подели на два еднакви дела.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Amaryl е наменет за лекување на дијабетес мелитус тип 2 кај пациенти кај кои со диета, физичка активност и редукција на телесна тежина не е постигната задоволителна контрола на болеста.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Лекот се аплицира перорално.

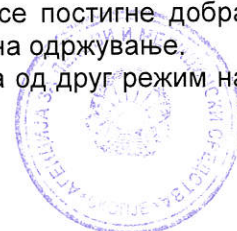
За успешен третман на дијабет потребно е придржување до правилен режим на исхрана, редовна физичка активност, и редовни анализи на крвта и урината. Таблетите и инсулинот не може да компензираат за отстапување на пациентот од препорачаниот режим на исхрана.

Дозирање

Дозата се одредува врз основа на лабораториските резултати од тестовите за одредување на концентрацијата на гликоза во крвта и урината.

Почетна доза е 1 mg глимепирид, на ден. Ако со оваа доза се постигне добра гликемичка контрола, истата може да се применува и како доза на одржување.

Има различни јачини од лекот Amaryl, во случај да има потреба од друг режим на дозирање.



28

Ако лабораториските испитувања покажат незадоволителни резултати за концентрацијата на гликоза, дозата треба постепено да се зголеми до 2, 3, или 4 mg, со интервали од 1 до 2 недели помеѓу последователните чекори.

Само во исклучителни случаи, подобри резултати се постигнуваат со доза поголема од 4 mg на ден. Максимална препорачана доза е 6 mg на ден.

Кај пациенти кај кои со максималната дозволена дневна доза на метформин не е постигната соодветна контрола на болеста, доколку е потребно, може да се започне со истовремена терапија со глимепирид.

Терапијата со глимепирид се воведува со ниска почетна доза, која понатаму се зголемува до максимална дневна доза во зависност од степенот на метаболна контрола која сакате да ја постигнете. За време на иницијацијата на третманот со глимепирид пациентот треба да продолжи со терапијата со метформин во доза на одржување. Комбинираната терапија треба да се започне под строг медицински надзор.

Кај пациенти кај кои со употреба на максималната дозволена дневна доза на Amaryl не е постигната соодветна контрола на болеста, доколку е потребно може да се започне со терапија со инсулин.

Терапијата со инсулин се воведува со ниска почетна доза, која понатаму се зголемува според степенот на метаболна контрола која сакате да ја постигнете. За време на иницијацијата на третманот со инсулин пациентот треба да продолжи со терапијата со Amaryl во доза на одржување. Комбинираната терапија треба да се започне под строг медицински надзор.

Обично добри резултати се постигнуваат со примена на единечна дневна доза на глимепирид. Се препорачува лекот да се аплицира кратко пред или за време на појадокот, или во случај кога пациентот не појадува-кратко пред или за време на првиот главен оброк.

Ако пациентот заборави да го земе лекот, наредниот пат не треба да земе повисока доза за да го надомести пропустот.

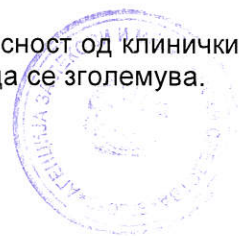
Ако кај пациентот се јави хипогликемија по апликација на 1 mg глимепирид на ден, тоа укажува дека задоволителна гликемичка контрола може да се постигне и само со воведување на диета.

Подобрената контрола на дијабетот е асоцирана со повисока сензитивност кон инсулин и како последица на тоа за време на третманот може да дојде до потреба од намалување на дозата на глимепирид. Со цел да се избегне појава на хипогликемија треба привремено да се намали дозата на лекот или третманот да се прекине. Прилагодување на дозата треба да се направи и во случај на присуство на други фактори кои го зголемуваат ризикот од хипо- или хипергликемија, како промена на телесната тежина или животните навики на пациентот.

Префрлување на пациентот од други перорални хипогликемични лекови на Amaryl

Префрлување на пациентот од други перорални хипогликемични лекови на Amaryl може да се направи, но при тоа мора да се земе во предвид јачината и полуживотот на елиминација на употребуваниот хипогликемичен лек. Во некои случаи, посебно при претходна терапија со лекови со долг полуживот на елиминација (на пр. хлорпропамид), се препорачува да помине период на "wash out" од неколку дена со цел да се минимизира ризикот од појава на хипогликемија како резултат на адитивниот ефект.

Препорачана почетна доза е 1 mg глимепирид на ден. Во зависност од клиничкиот одговор на пациентот дозата на глимепирид може постепено да се зголемува.



Префрлување од инсулин на Amaryl

Во исклучителни случаи, кај пациенти со контролиран дијабетес тип 2 со инсулин, може да се направи префрлање од инсулинска терапија на Amaryl. Префрлувањето треба да се врши под строг медицински надзор.

Посебни популации на пациенти

Пациенти со ренално или хепатално нарушување.

Видете дел 4.3

Педијатриска популација

Нема податоци за употребата на глимепирид кај пациенти помали од 8 години. Постојат лимитирани податоци за употребата на глимепирид како монотерапија кај деца на возраст од 8 до 17 години (видете дел 5.1 и 5.2).

Не е доволно испитана безбедноста и ефикасноста од примена на глимепирид кај педијатриската популација и заради тоа не се препорачува употреба на лекот кај деца.

Начин на администрација

Таблетите треба да се проголтаат без цвакање со доволна количина на течност.

4.3 Контраиндикации

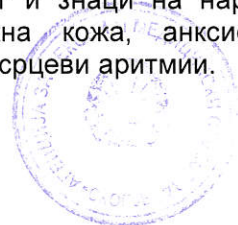
Глимепирид е контраиндициран за употреба кај пациенти со:

- пречувствителност на глимепирид, други лекови кои содржат сулфонилуреа или сулфонамиди или на некоја од помошните супстанции во лекот (видете дел 6.1);
- дијабетес мелитус тип 1;
- дијабетска кома;
- кетоацидоза;
- тешко нарушување на реналната или хепаталната функција. Во случај на тешка ренална или хепатална инсуфициенција може да има потреба од префрлување на терапија со инсулин.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Amaryl мора да се аплицира кратко време пред или за време на оброкот.

Доколку пациентот има нередовен режим на исхрана или ги прескокнува оброците, третманот со Amaryl може да доведе до појава на хипогликемија. Мозни симптоми на хипогликемија се: главоболка, прегладнетост, гадење, повраќање, замор, поспаност, нарушено спиење, немир, агресија, нарушена концентрација, намалена будност и забавено реагирање, депресија, конфузија, нарушување на говорот и визуелни нарушувања, афазија, тремор, парези, сензитивни нарушувања, вртоглавица, чувство на беспомошност, губиток на самоконтрола, делириум, церебрални конвулзии, сомнолентност, губиток на свеста кој може да достигне до кома, плитко дишење, брадикардија. Може да се јават и знаци на нарушена адренергична повратна спрега како: потење, влажна кожа, анксиозност, тахикардија, хипертензија, палпитации, ангина пекторис и срцеви аритмии.



Клиничката слика на тежок напад на хипогликемија може да наликува на клиничката слика на инсулт.

Скоро во сите случаи симптомите може да се повлечат доколку пациентот веднаш внесе јагленихидрати (шеќер). Вештачките засладувачи не може да помогнат во случај на хипогликемија. Од искуството со употреба на други деривати на сулфонилуреа, познато е дека и покрај превземените мерки на претпазливост, може да дојде до појава на хипогликемија.

Тешката форма на хипогликемија или пролонгираната хипогликемија, кои привремено се регулираат со внес на шеќер, наложуваат потреба од ургентен медицински третман, а во некои случаи и хоспитализација на пациентот.

Фактори на ризик за појава на хипогликемија се:

- отсуство на желба за соработка кај пациентот (најчесто во случај на постари пациенти) или неспособност за соработка на пациентот;
- потхранетост, нерегуларен режим на исхрана, прескокнување на оброците или периоди на пост;
- промени во диетата;
- дисбаланс помеѓу физичкиот напор и внесот на јагленихидрати;
- консумирање на алкохол, посебно во случај на прескокнување на оброци;
- нарушена ренална функција;
- тешко нарушување на хепаталната функција;
- предозирање со Amaryl;
- одредени некомпензирани нарушувања на ендокриниот систем кои влијаат врз метаболизмот на јагленихидрати или врз повратната спrega за контрола на хипогликемија (на пр. нарушувања на функцијата на тироидната жлезда, нарушувања на предниот дел од хипофизата, адренотропна инсуфициенција);
- истовремена администрација на одредени медицински производи (Видете дел 4.5).

За време на третманот со Amaryl се препорачува следење на концентрацијата на гликоза во крвта и во урината и одредување на количината на гликозилиран хемоглобин.

За време на третманот со Amaryl, се препорачува редовен мониторинг на функцијата на хепарот и хематолошкиот систем (посебно леукоцити и тромбоцити).

Во стресни ситуации (на пр. незгоди, акутна операција, инфекција асоцирана со треска итн.) може да има потреба од привремено префрлување на инсулинска терапија.

Нема податоци за употребата на Amaryl кај пациенти со тешко хепатално оштетување или кај пациенти на дијализа. Кај пациентите со тешко хепатално или ренално оштетување се препорачува префрлување на инсулинска терапија.

Примената на деривати на сулфонилуреа кај пациенти со G6PD-дефициенција може да предизвика појава на хемолитичка анемија. Глимепирид припаѓа на класата лекови деривати на сулфонилуреа; кај пациентите со G6PD-дефициенција се препорачува лекот внимателно да се употребува и да се примени алтернативна терапија со лекови кои не се деривати сулфонилуреа.



Amaryl содржи лактоза монохидрат. Лекот не треба да го употребуваат пациенти со вродена интолеранција на галактоза, Lapp лактаза дефициенција или синдром на малапсорпција на гликоза-галактоза.

4.5.Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Во случај на истовремена администрација, одредени лекови може да го зголемат или намалат хипогликемичното дејство на глимепирид. Заради тоа, додека трае терапијата со Amaryl, други медицински производи може да се применуваат само по препорака на доктор.

Глимепирид се метаболизира преку цитохром P450 2C9 (CYP2C9). Ко-администрацијата со лекови кои се индуцери (рифампицин) или инхибитори (флуконазол) на CYP2C9 влијае врз неговиот метаболизам.

Резултатите од студиите за интеракција изведени во *ин vivo* услови укажуваат дека AUC на глимепирид се зголемува за околу 2 пати при негова ко-администрација со флуконазол, лек кој важи за еден од најпотентните инхибитори на CYP2C9.

При примена на глимепирид и други лекови деривати на сулфонилуреа регистрирани се следните интеракции:

Потенцирање на хипогликемичниот ефект и во некои случаи хипогликемија може да се јави при администрација на следните лекови:

- фенилбутазон, азапропазон и оксифенбутазон;
- инсулин и перорални антидијабетични лекови (како на пр. метформин);
- салицилати и р-аминосалицилна киселина;
- анаболни стероиди и машки полови хормони;
- хлорамфеникол, некои сулфонамиди со долготрајно дејство, тертрациклини, кинолони и кларитромицин;
- кумарински антикоагуланси;
- фенфлурамин;
- дисопрамид;
- фибрати;
- АКЕ инхибитори;
- флуоксетин, MAO инхибитори;
- алопуринол, пробенецид, сулфинпиразон;
- симпатолитици;
- циклофосфамид, трофосфамид, ифосфамид;
- миконазол, флуконазол;
- пентоксифилин (аплициран парентерално во високи дози);
- тритоквалин.

Намалување на хипогликемичниот ефект и последователно зголемена концентрација на гликоза во крвта може да се јави при администрација на следните лекови:

- естрогени и прогестогени;
- салуретици, тијазидни диуретици;
- тиреостимулатори, гликокортикоиди;
- фенотијазински деривати, хлорпромазин;
- адреналин и симпатомиметици;



- никотинска киселина (високи дози) и деривати на никотинска киселина;
- лаксативи (долготрајна терапија);
- фенитоин, диазоксид;
- глукагон, барбитурати, рифампицин;
- ацетазоламид.

Истовремената администрација на H_2 антагонисти, бетаблокатори, клонидин и резерпин може да доведе до потенцирање или намалување на хипогликемичниот ефект на глимепирид.

Знаците на адренергичната повратна спрега за контрола на хипогликемијата може да се намалени или отсутни при употреба на симпатолитици (бета блокатори, клонидин, гванетидин и резерпин).

Алкохолот може на непредвидлив начин да го потенцира или ослаби хипогликемичниот ефект на глимепирид.

Глимепирид може да го потенцира или намали дејството на кумаринските деривати.

Колесевелам се врзува за глимепирид и ја намалува неговата абсорпција од гастроинтестиналниот систем. Доколку глимепирид се аплицира најмалку 4 часа пред внесот на колесевелам не доаѓа до појава на интеракции. Заради тоа, се препорачува глимепирид да се аплицира најмалку 4 часа пред колесевелам.

4.6. Употреба за време на бременост и доење

Бременост

Ризици асоцирани со дијабетот

Абнормално високата концентрација на гликоза за време на бременост е асоцирана со висока инциденца на конгенитални малформации и перинатален морталитет. Со цел да се избегне тератогениот ризик, нивото на гликоза во крвта во периодот на бременост мора внимателно да се следи. Во вакви услови потребно е да се применува инсулин. Пациентките кои сакаат да забременат треба за тоа да го информираат својот доктор.

Ризик асоциран со глимепирид

Нема релевантни податоци за примената на глимепирид кај бремени жени. Податоците од студиите изведени врз животни укажуваат на репродуктивна токсичност која најверојатно се должи на фармаколошкото дејство на лекот (хипогликемија) (видете дел 5.3); заради тоа глимепирид не треба да се употребува за време на бременост.

Ако пациентката која е на терапија со глимепирид планира бременост или открие дека е бремена, третманот со глимепирид треба да се замени со инсулинска терапија во најкраток можен период.

Лактација

Нема податоци дали глимепирид се излучува во мајчиното млеко. Глимепирид се излучува во млекото на стаорци. Бидејќи останатите деривати на сулфониуреа се излучуваат во хуманото млеко и заради ризикот од појава на хипогликемија кај доенчињата, доењето не се препорачува за време на терапијата со глимепирид.

Фертилитет

Не се достапни податоци за влијание врз фертилитетот.

4.7.Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Нема податоци за влијанието на лекот врз способноста за возење и управување со машини.

Во случај на хипогликемија или хипергликемија може да е намалена концентрацијата на пациентот и да е нарушена неговата способност да реагира (на пример како последователното нарушување на видот). Овие промени може се фактор на ризик во ситуации како управување со возило или машини.

Пациентите треба да превземат мерки за избегнување на појавата на хипогликемија кога возат. Ова е од посебна важност за пациентите кај кои знаците на хипогликемија се намалени или отсутни или за оние кои имаат чести епизоди на хипогликемија. Во ваков случај не е препорачливо пациентот да вози или да управува со машини.

4.8.Несакани дејства

Според фреквенцијата на јавување, несаканите дејства регистрирани за време на клиничките испитувања со примена на Amaryl и други деривати на сулфонилуреа се дефинирани како: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); повремени ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); ретки ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$); многу ретки ($<1/10000$); непозната фреквенција (инциденцата на јавување не може да се одреди од достапните податоци).

- **Нарушувања на крвта и лимфниот систем**

Ретко: тромбоцитопенија, леукопенија, гранулоцитопенија, агранулоцитоза, еритропенија, хемолитичка анемија и панцитопенија; овие несакани дејства најчесто се повлекуваат со прекин на третманот.

Непозната фреквенција: тешка тромбоцитопенија со број на тромбоцити под $10000/\mu\text{L}$ и тромбоцитопенична пурпура.

- **Нарушувања на имуниот систем**

Многу ретко: леукоцитокластичен васкулитис, слаби хиперсензитивни реакции кои може да прогредираат до тешка состојба со диспнеа, намален крвен притисок и во некои случаи шок.

Непозната фреквенција на јавување: може да се јават вкрстени алергиски реакции со деривати на сулфонилуреа, сулфонамиди или други сродни супстанции.

- **Нарушувања на метаболизмот и нутрицијата**

Ретко: хипогликемија.

Овие хипогликемиски реакции најчесто се јавуваат нагло и може да се со тежок интензитет и тешки за контролирање. Како и кај останатите хипогликемиски лекови, појавата на овие реакции зависи од начинот на исхрана на пациентот и дозата (видете дел 4.4).

- **Нарушувања на окото**

Непозната фреквенција на јавување: како резултат на промените на концентрацијата на гликоза во крвта може да се јават транзиторни нарушувања на видот (најчесто на почеток од терапијата).

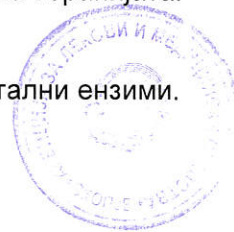
- **Нарушувања на гастроинтестиналниот систем**

Многу ретко: наузеа, повраќање, дијареа, абдоминална дистензија, абдоминална болка и дискомфорт, кои ретко се причина за прекин на терапијата.

Ретко: дисгезија

- **Хепатобилијарни нарушувања**

Непозната фреквенција на јавување: зголемени хепатални ензими.



Многу ретко: нарушена хепатална функција (на пр. холестаза и жолтица), хепатит и хепатална инсуфициенција.

- **Нарушувања на кожата и поткожното ткиво**

Непозната фреквенција на јавување: може да се јават хиперсензитивни реакции на кожата вклучувајќи: пруритис, раш, уртикарија и фотосензитивност.

Ретко: алопеција

- **Лабораториски анализи**

Многу ретко: намалување на концентрацијата на натриум во крвта.

Ретко: зголемување на телесната тежина

Пријавување на суспектните несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користта наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство во националниот центар за фармаковигиланца.

4.9 Предозирање

Симптоми на предозирање

Во случај на предозирање може да се јави хипогликемија со траење од 12-72 часа која може повторно да се јави по иницијалната терапија. Симптомите на хипогликемија може да не се присутни и до 24 часа по предозирањето. Овие пациенти се препорачува да се следат во хоспитални услови. Може да се јават гадење, повраќање и епигастрична болка. Хипогликемијата може да е асоцирана со невролошки симптоми како: вознемиреност, тремор, визуелни нарушувања, нарушена координација, инсомнија, кома и конвулзии.

Третман на предозирање

Третманот на предозирање примарно се состои во превенција на апсорпција на лекот со индуцирано повраќање, а потоа пиење на вода или лимонада со активен јаглен (адсорбент) или натриум сулфат (лаксатив). Во случаи на индигестија на големи количини од лекот, индицирана е гастрична лаважа проследена со внес на активен јаглен или натриум сулфат. Во случај на тешко предозирање пациентот треба да се хоспитализира во единица за интензивна нега и во најкратко можно време да се започне со администрација на гликоза. Доколку е потребно во вакви случаи се даваат 50 ml на 50% раствор на гликоза како болус интравенска инјекција, проследено со инфузија на 10% раствор, со постојан мониторинг на концентрацијата на гликоза во крвта. Останатиот дел од терапијата е симптоматски.

При третирање на состојба на хипогликемија, поради несреќен случај на земање на Amaryl посебно во случај на новородени и мали деца, дозата на гликоза која се аплицира треба многу внимателно да се контролира за да се избегне ризикот од развивање на хипергликемија. Концентрацијата на гликоза во крвта треба внимателно да се следи.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства



Фармакотерапевтска група: лекови кои го намалуваат нивото гликоза во крвта, (не ги вклучува инсулините); деривати на сулфонилуреа.

АТС код: A10B B12

Глимепирид е перорална хипогликемична активна супстанција која припаѓа на групата деривати на сулфонилуреа. Може да се употребува во лекување на инсулин независен дијабетес мелитус. Глимепирид делува преку стимулација на ослободувањето на инсулин од бета клетките на панкреасот. Како и останатите лекови од групата на деривати на сулфонилуреа, глимепирид ја зголемува осетливоста на панкреатичните бета клетки на гликоза (т.е на физиолошкиот стимулус). Глимепирид како и останатите сродни лекови манифестира и изразено екстрапанкреатично дејство.

- **Ослободување на инсулин**

Дериватите на сулфонилуреа ја контролираат секрецијата на инсулин преку затворање на АТР-сензитивните калиумови канали во мембраната на бета клетките. На овој начин доаѓа до деполаризација на бета клетката што резултира со отварање на калциумовите канали и инфлукс на калциум во клетката што доведува до ослободување на инсулин по пат на егзоцитоза.

Глимепирид со голема променливост се врзува за протеин од мембраната на бета клетките кои се поврзани со АТР-сензитивниот калиумов канал; глимепирид има различно место на врзување од останатите деривати на сулфонилуреа.

- **Екстрапанкреатична активност**

Екстрапанкреатичните ефекти на глимепирид се на пример, подобрување на инсулинската сензитивност на периферните ткива и намалување на хепаталното превземање на инсулин.

Uptake-от на гликозата од крвта во периферните мускули и масното ткиво се одвива преку посебни транспортни протеини локализирани во клеточната мембрана. Транспортот на гликоза во овие ткива е ограничувачки фактор за користење на гликозата. Глимепирид брзо го зголемува бројот на активни молекули за гликозен транспорт во плазматската мембрана на мускулите и адипоцитите, што резултира со зголемен гликозен "*uptake*".

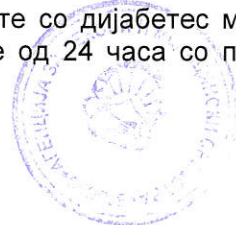
Глимепирид ја зголемува активноста на гликозил-фосфатидил-инозитол специфичната фозофолипаза C, што може да е асоцирано со индукција на процеси на липогенеза и гликогенеза во изолирани адипоцити и миоцити.

Глимепирид ја инхибира хепаталната продукција на гликоза преку зголемување на интрацелуларната концентрација на фруктоза-2,6-бифосфат, што води до инхибиција на гликонеогенезата.

- **Општо**

Минималната ефикасна доза за здрави лица изнесува околу 0.6 mg. Дејството на глимепирид е дозно зависно и репродуктивно. При примена на глимепирид останува присутен физиолошкиот одговор на акутни физички вежби (редукција на инсулинот).

Нема сигнификантна разлика во фармаколошкото дејство на лекот кога тој се дава 30 минути или непосредно пред оброк. Кај пациентите со дијабетес може да се постигне добра метаболна контрола со времетраење од 24 часа со примена на единечна дневна доза од лекот.



Иако кај здрави испитаници хидроксилниот метаболит на глимепирид предизвикува мал, но сигнификантен пад на концентрацијата на серумска гликоза, ова претставува само мал дел од целокупното фармаколошко дејство на лекот.

- **Комбинирана терапија со метформин**

Во една клиничка студија докажана е подобра метаболна контрола при примена на комбинирана терапија со метформин и глимепирид кај пациенти кај кои не е постигната соодветна контрола на концентрацијата на гликоза со употреба на максималната дозволена доза на метформин.

- **Комбинирана терапија со инсулин**

Постојат ограничени податоци за примената на комбинирана терапија со инсулин. Кај пациенти кај кои не е постигната задоволителна метаболна контрола со употреба на максимална доза на глимепирид, може да се започне со истовремена инсулинска терапија. Резултатите од две клинички студии укажуваат на исто подобрување на метаболната контрола при примена на комбинирана терапија со инсулин во однос на инсулин како монотерапија; при комбинирана терапија потребна е пониска средна доза на инсулин.

- **Посебни популации**

Педијатриска популација

Изведена е активна контролирана клиничка студија (глимепирид до 8 mg на ден или метформин до 2000 mg на ден), со времетраење од 24 недели и вклучени 285 испитаници (на возраст од 8-17 години) со дијабетес тип 2.

Во двата протокола беше регистрирано сигнификантно намалување на концентрацијата на HbA_{1c} ((глимепирид -0.95 (se 0.41); метформин -1.39 (se 0.40)) во однос на почетната вредност. Глимепирид се покажа како инфериорен во споредба со метформин во однос на средната промена на концентрацијата на HbA_{1c} во однос на почетната вредност. Разликата помеѓу двата протоколи беше 0.44% во прилог на метформин. Горната граница (1.05) на 95% CI за разликите не беше помалку од 0.3%.

Не се забележани разлики во безбедноста од примената на глимепирид кај деца во однос на возрасни пациенти со тип 2 дијабет. Нема податоци за ефикасноста и безбедноста на долготрајна примена на лекот кај педијатриската популација.

5.2 Фармакокинетски својства

- **Апсорпција**

По перорална апликација глимепирид има целосна биорасположивост. Храната нема релевантно влијание врз апсорпцијата на лекот, само незначително го намалува степенот на апсорпција.

По перорална апликација максимална серумска концентрација (C_{max}) се постигнува по околу 2.5 часа (со средна вредност од 0.3 μ /ml при употреба на мултипли дози до 4 mg/ден). Постои линеарна поврзаност помеѓу дозата и C_{max} и AUC.

- **Дистрибуција**

Глимепирид има многу мал волумен на дистрибуција (околу 8.8 L) кој кореспондира со просторот на дистрибуција на албумин, високиот афинитет за врзување со плазматските протеини (>99%) и мал клиренс (околу 48 ml/min).

Кај животни глимепирид се излучува во млекото. Лекот ја преминува плацентарната бариера, а слабо ја преминува крвно-мозочната бариера.

- **Биотрансформација и елиминација**

Средниот доминантен полуживот на елиминација (кој е релевантен за серумските концентрации во случај на повеќекратно дозирање) изнесува околу 5-8 часа. При апликација на високи дози, регистрирано е мало продолжување на полуживотите на елиминација. По перорална администрација на глимепирид маркиран со радиоактивна супстанција, 58% од радиоактивната супстанција се детектирани во урината, а 35% во фецесот. Нема присуство на непроменет лек во урината. Во урината и во фецесот беа регистрирани 2 метаболити (кој најверојатно се јавуваат како резултат на хепаталниот CYP2C9 метаболизам на лекот): хидроксилен дериват и карбоксилен дериват на глимепирид. По перорална апликација, крајните полуживоти на елиминација на овие два метаболити се 3-6 часа и 5-6 часа, соодветно.

При единечно или мултипло дозирање, еднаш на ден, не се регистрирани сигнификантни разлики во фармакокинетиката на лекот, а интраиндивидуалната варијабилност е мала. Нема податоци за значајна акумулација на лекот.

- **Посебни популации**

Фармакокинетиката на глимепирид е слична кај мажи и жени, како и кај млади и постари пациенти (над 65 години). Кај пациентите со низок креатинин клиренс, постои тенденција кон зголемување на клиренсот на глимепирид и намалување на средната серумска концентрација, најверојатно како последица на побрзата елиминација заради послабото врзување за плазматските протеини. Реналната елиминација на двата метаболита на глимепирид беше нарушена. Свкупно, не се очекува да има дополнителен ризик од акумулација на лекот кај овие пациенти.

Фармакокинетичките карактеристики на глимепирид кај 5 пациенти, без дијабетес, со извршена операција на жолчниот канал се слични со фармакокинетичките карактеристики кај здрави лица.

Педијатриска популација

Фармакокинетиката, безбедноста и толерантноста на глимепирид применет како единечна доза од 1 mg беше испитана во студија со земање на храна, со вклучени 30 педијатриски пациенти (4 деца на возраст од 10-12 години и 26 деца на возраст од 12-17 години) со дијабетес тип 2. Добиените вредности за AUC_{0-last} , C_{max} и $t_{1/2}$ беа слични со вредностите регистрирани при употреба на глимепирид кај возрасни пациенти.

5.3.Претклинички податоци за безбедноста

Пријавените претклинички ефекти беа регистрирани при изложување на дози повисоки од максималната дозволена доза за луѓе и заради тоа овие податоци се со мала клиничка релевантност или се јавија како резултат на фармаколошкото дејство на лекот (хипогликемија). Овие податоци се добиени од изведени конвенционални студии за безбедност, студии за токсичност при употреба на повторени дози од лекот, генотоксичност, канцерогеност и студии за репродуктивна токсичност. Несаканите дејства регистрирани во студиите за репродуктивна токсичност (која опфаќа ембриотоксичност, тератогеност и токсичност врз развојот) изведени кај бремены жени и новороденчиња се секундарни и се должат на хипогликемиското дејство на лекот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

- Лактоза монохидрат
- Скробен натриум гликолат (тип А)
- Магнезиум стеарат
- Микрокристална целулоза
- Повидон 25000

Amaryl 2 mg, таблета: жолт железен оксид (E172) и индиго кармин алуминиум лак (E 132).

Amaryl 3 mg, таблета: жолт железен оксид (E 172).

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

3 години.

6.4 Начин на чување

Лекот да не се чува на температура над 30°C.

Лекот да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

PVC/Al блистер.

Достапни се пакувања со 30 таблети.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали

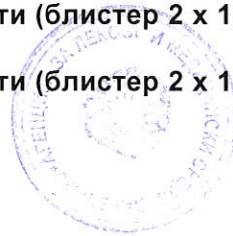
Нема посебни препораки.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

САНОФИ-АВЕНТИС Македонија Дооел, ул. Луј Пастер 11/1/4, 1000, Скопје, Република Македонија.

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

- Amaryl (glimepiride); 2 mg таблета; 30 таблети (блистер 2 x 15)/кутија – 11-1361/5 од 13.09.2016
- Amaryl (glimepiride); 3 mg таблета; 30 таблети (блистер 2 x 15)/кутија – 11-1361/6 од 13.09.2016



9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И
ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Maj, 2017

