

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Amaryl 2 mg

Амарил 2 mg

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	12615/14.07.06
891/28.02.06	<i>Ment</i>

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 2 mg glimepiride.

За помощните вещества, вж. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Таблетките са овални, зелени с делителна черта от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Amaryl е показан за лечение на захарен диабет II тип, когато само диетата, физическото натоварване и снижаването на телесното тегло са недостатъчни.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Основата за успешното лечение на диабета са подходящата диета, редовната физическа активност, както и рутинното изследване на кръвта и урината. Таблетите и инсулинът не могат да компенсират ако пациентът не спазва препоръчаната диета.

Дозировката се определя според резултатите от изследванията на захарта в кръвта и урината.

Началната доза е 1 mg glimepiride дневно. Ако се постигне добро овладяване, тази доза трябва да се използва и за поддържаща терапия.



Ако контролът е незадоволителен, дозата трябва да бъде увеличена съобразно степента на овладяване на кръвната захар, стъпаловидно с интервал от около 1 до 2 седмици между всяко стъпало, до 2, 3 или 4 mg glimepiride на ден.

Дозата над 4 mg glimepiride дневно дава по-добри резултати само в изключителни случаи. Максималната препоръчителна доза е 6 mg glimepiride дневно.

При пациенти, които не са овладени адекватно с максималната дневна доза metformin, може да се започне съпътстващо лечение с glimepiride.

Дозата на metformin трябва да се запази, а лечението с glimepiride се започва с ниска доза, която се титрира в зависимост от желаното ниво на метаболитен контрол до максималната дневна доза. Комбинираната терапия трябва да се започва под строго медицинско наблюдение.

Ако пациентът не бъде овладян адекватно с максималната дневна доза Amaryl, при необходимост може да се започне съпътстващо лечение с инсулин. При запазване дозата на glimepiride, инсулиновото лечение се започва с ниска доза, която се титрира в зависимост от желаното ниво на метаболитен контрол. Комбинираната терапия трябва да се започва под строго медицинско наблюдение.

Нормално, еднократна дневна доза glimepiride е достатъчна. Препоръчително е тази доза да се приема непосредствено преди, или по време на стабилна закуска, или ако няма такова хранене, непосредствено преди, или по време на първото основно хранене.

Ако бъде пропусната доза, тя не бива да се компенсира с увеличаване на следващата доза. Таблетките трябва да се погълтат цели с малко течност.

Ако пациентът развие хипогликемична реакция от 1 mg glimepiride дневно, това означава, че той може да бъде овладян само с диета.

В хода на лечението, тъй като подобрението в контрола на диабета е свързано с висока инсулинова чувствителност, нуждите от glimepiride могат да намалеят. За избягване на хипогликемии, е уместно намаляване на дозата или спирането му. Промени в дозата могат да се наложат също и ако настъпят промени в теглото или начина на живот на пациента, или ако възникнат други фактори увеличаващи риска от хипо- или хипергликемия.

Преминаване от други перорални хипогликемични средства към Amaryl



По принцип е възможно преминаване от други хипогликемични агенти към Amaryl. За преминаването към Amaryl, трябва да се вземат предвид мощността и полуживота на предходното лекарство. В някои случаи, особено при противодиабетни средства с дълъг полуживот (напр. chlorpropamide), е препоръчителен период на изчистване от няколко дни с оглед да се намали до минимум риска от хипогликемични реакции вследствие адитивен ефект.

Препоръчителната начална доза е 1 mg glimepiride дневно. Въз основа на повлияването, дозата на glimepiride може да се увеличава стъпалообразно, по начина посочен по-горе.

Преминаване от инсулин към Amaryl

В изключителни случаи, когато пациенти с диабет II тип са регулирани с инсулин, може да има показания за преминаване на Amaryl. Преминаването трябва да се извършва под строго медицинско наблюдение.

Употреба при бъбречни и чернодробни нарушения:

Вж. раздел 4.3 Противопоказания.

4.3 Противопоказания

Amaryl не трябва да се използва в следните случаи:

Инсулинозависим диабет, диабетна кома, кетоацидоза, тежки нарушения в бъбречната или чернодробната функция, свръхчувствителност спрямо glimepiride, други сулфанилурейни продукти или сулфонамиди, или спрямо помощните вещества в таблетката.

В случаи на тежки разстройства във функцията на бъбреците или черния дроб, е необходимо преминаване към инсулин.

Amaryl е противопоказан при бременност и кърмене.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Amaryl трябва да се приема непосредствено преди, или по време на ядене.

Когато храненията се извършват в нередовни часове или изобщо биват пропускани, лечението с Amaryl може да доведе до хипогликемия. Евентуалните симптоми на хипогликемия включват: главоболие, непреодолим глад, гадене, повръщане, отпадналост, сънливост, нарушения на съня, безпокойство, агресивност, нарушения



концентрация, бодърстване и време за реагиране, потиснатост, обърканост, речеви и зрителни разстройства, афазия, тремор, парези, сензорни нарушения, замаяност, безпомощност, загуба на самоконтрол, делир, церебрални гърчове, сомнолентност и загуба на съзнание включително до кома, повърхностно дишане и брадикардия. Освен това, могат да са налице и признаци на адренергична обратна регулация, като изпотяване, лепкава кожа, възбуда, тахикардия, хипертензия, екстрасистолия, angina pectoris and и сърдечни аритмии.

Клиничната картина на тежкия хипогликемичен пристъп може да наподобява тази на инсулт.

Симптомите почти винаги бързо могат да бъдат овладени чрез незабавен прием на въглехидрати (захар). Изкуствените подсладители нямат ефект.

От другите сулфанилурейни препарати е известно, че въпреки първоначално успешните контрамерки, хипогликемията може да се повтори.

Тежката или продължителна хипогликемия, овладяна само частично с помощта на обичайните количества захар, налага незабавно лечение, а в някои случаи и хоспитализация.

Факторите благоприятстващи хипогликемията включват:

- нежелание или (по-често при по-възрастни пациенти) неспособност на пациента да сътрудничи,
- недोхранване, нередовни часове на хранене или пропуснати хранения, или периоди на въздържане от храна,
- промени в диетата,
- дисбаланс между физическото натоварване и приема на въглехидрати,
- консумация на алкохол, особено в комбинация с пропуснати хранения,
- нарушена бъбречна функция,
- тежка чернодробна дисфункция,
- предозиране на Amaryl,
- някои некомпенсирани нарушения на ендокринната система засягащи въглехидратния метаболизъм или обратната регулация на хипогликемията (като например при някои разстройства в щитовидната функция и при предна хипофизарна или адренкортикоида недостатъчност),
- едновременно приемане на някои медикаменти (вж. Взаимодействия)



Лечението с Amaryl изисква редовно следене на нивата на кръвната захар в кръвта и урината. Освен това, се препоръчва определяне на съотношението на гликирания хемоглобин.

По време на лечението с Amaryl е необходимо редовното изследване на черния дроб и на хематологичните показатели (особено на левкоцитите и тромбоцитите).

При стресови ситуации (напр. злополуки, спешни операции, инфекции с фебрилитет и пр.) може да се наложи временно преминаване на инсулин.

Няма натрупан опит за употребата на Amaryl при пациенти с тежки нарушения в чернодробната функция или при пациенти на диализа. При пациенти с тежки нарушения на бъбречната или чернодробната функция е показано преминаване на инсулин.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ако Amaryl се приема едновременно с някои други лекарства, е възможно да възникнат нежелани както повишения, така и понижения в хипегликемичното действие на glimepiride. Поради това, други лекарства трябва да се примат само със знанието (или по предписание) на лекар.

Glimepiride се метаболизира от цитохром P450 2C9 (CYP2C9). Известно е, че метаболизмът му се повлиява от едновременното приемане на CYP2C9 индуктори (напр. rifampicin) или инхибитори (напр. fluconazole).

Резултатите от *in vivo* проучване на взаимодействията съобщени в литературата показват, че площта под кривата на glimepiride се увеличава приблизително двукратно от fluconazole, един от най-мощните CYP2C9 инхибитори.

Въз основа на опита с Amaryl и с други сулфанилурейни препарати, необходимо е да бъдат споменати следните взаимодействия:



Потенциране на понижавания кръвната захар ефект, а поради това, в някои случаи може да възникне хипогликемия при приемане на някои от следните медикаменти, например:

phenylbutazone, azaroprazon и oxufenbutazone, sulphinpyrazone, инсулин и перорални противодиабетни средства, някои дълго действащи сулфонамиди, metformin, тетрациклини, салицилати и р-амино-салицилова киселина, MAO-инхибитори, анаболни стероиди и мъжки полови хормони, хинолонови антибиотици, chloramphenicol, probenecid, кумаринови антикоагуланти, miconazol, fenfluramine, pentoxiphylline (високи парентерални дози), фибрати, tritoqualine, ACE инхибитори, fluconazole. fluoxetine, allopurinol, симапатиколитици, цикло-, тро- и ифосфамиди.

Отслабване на понижавания кръвната захар ефект, а поради това, в някои случаи може да възникне хипогликемия при приемане на някои от следните медикаменти, например:

естрогени и прогестагени, салуретици, тиазидни диуретици, агенти стимулиращи щитовидната жлеза, глюкокортикоиди, фенотиазинови производни, chlorpromazine, adrenaline и симпатикомиметици, никотинова киселина (високи дози) и производни на никотиновата киселина, лаксативи (при продължителна употреба), phenytoin, diazoxide, glucagon, барбитурати и rifampicin, acetazolamide.

H₂ антагонистите, β-блокери, clonidine и reserpine могат да доведат или до потенциране, или до отслабване на понижавания кръвната захар ефект.

Под влиянието на симпатиколитични медикаменти като β-блокери, clonidine, guanethidine и reserpine, признаците на обратна регулация на хипогликемията могат да бъдат отслабени или да отсъстват.

Консумацията на алкохол може непредсказуемо да потенцира или да отслаби хипогликемичното действие на glimepiride.

Glimepiride може да потенцира или да отслаби ефектите на кумариновите производни.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност



Амарул е противопоказан при бременност. При подобни обстоятелства е необходимо да се употребява инсулин. Пациентките, замислящи да забременеят трябва да уведомят своя лекар.

Кърмене

Тъй като сулфанилурейните производни като gliceripiride преминават в майчиното мляко, Амарул не трябва да бъде приеман от кърмачки.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Способността на пациентите за концентрация и реагиране може да бъде нарушена вследствие хипогликемия или хипергликемия, или например, вследствие нарушения в зрението. Това може да представлява опасност в ситуации, при които тези способности са от особено голямо значение (напр. шофиране или работа с машини).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки за избягване на хипогликемия по време на шофиране. Това е особено важно при лица с понижено или липсващо усещане за предупредителните симптоми на хипогликемията, или които имат чести епизоди на хипогликемия. Необходимо е добре да се обмисли дали при такива обстоятелства е препоръчително те да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Въз основа на опита с Амарул и с други сулфанилурейни препарати, необходимо е да бъдат споменати следните нежелани лекарствени реакции:

Нарушения в имунната система

В много редки случаи леките реакции на свръхчувствителност могат да прераснат в тежки реакции с диспнея, снижаване на кръвното налягане и понякога шок. В много редки случаи е възможно да се развие алергичен васкулит.

Възможни са кръстосани алергии със сулфанилурейни препарати, сулфонамиди или сродни вещества.

Нарушения в кръвта и лимфната система



По време на лечението с Amaryl промените в хематологичните показатели са редки. Възможно е да възникнат умерена до тежка тромбоцитопения, левкопения, еритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия и панцитопения.

По принцип те са обратими след прекратяване приема на медикамента.

Метаболитни и хранителни разстройства

В редки случаи след прием на Amaryl са наблюдавани хипогликемични реакции. Най-често тези реакции възникват незабавно, могат да са тежки и не винаги е лесно да бъдат коригирани. Възникването на подобни реакции зависи, както и при други хипогликемични терапии, от индивидуални фактори като диетни навици и от дозировката (вж. раздел „Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба“).

Очни разстройства

Особено в началото на лечението е възможно да възникнат преходни нарушения в зрението, поради промяна в нивата на кръвната захар.

Стомашно-чревни нарушения

Гастро-интестиналните оплаквания като гадене, повръщане и диария, тежест или усещане за препълненост в стомашната област и коремни болки са много редки и рядко водят до прекратяване на лечението.

Хепато-билиарни нарушения

Възможно е да възникне повишение на чернодробните ензими. В много редки случаи може да се развие нарушение на чернодробната функция (напр. с холестаза и иктер), както и хепатит, който може да прогресира до чернодробна недостатъчност.

Нарушения на кожата и подкожието

Възможно е да възникнат реакции на свръхчувствителност по кожата, като сърбеж, раш и уртикария.

В много редки случаи може да се развие свръхчувствителност към светлина.

Лабораторни показатели

В много редки случаи е възможно да се получи снижение на натриевата концентрация в серума.



4.9 Предозиране

След прием на свръхдоза, може да възникне хипогликемия с продължителност от 12 до 72 часа, която може да се повтори след първоначално възстановяване. Симптомите могат да не са налице в продължение на до 24 часа след приема. По принцип се препоръчва наблюдение в болница. Могат да възникнат гадене, повръщане, болки в епигастриума. В общия случай, хипогликемията може да е придружена от неврологични симптоми като неспокойствие, тремор, зрителни смущения, проблеми с координацията, сънливост, кома и гърчове.

Лечението се състои предимно в предотвратяване на абсорбцията чрез предизвикване на повръщане, след което се приема вода или лимонада с активен въглен (адсорбент) и натриев сулфат (лаксатив). Ако е прието голямо количество, е показан стомашен лаваж, последван от активен въглен и натриев сулфат. В случаи на (сериозно) предозиране, е показана хоспитализация в звено за интензивни грижи. Максимално бързо трябва да се започне прилагане на глюкоза, при необходимост чрез болусно интравенозно инжектиране на 50 ml 50%-ен разтвор, последван от инфузия на 10% разтвор със стриктно мониториране на кръвната захар. По-нататъшното лечение трябва да бъде симптоматично.

Особено при лечение на хипогликемия вследствие случайно приемане на of Amaryl от бебета и малки деца, дозата на приложената глюкоза трябва да се контролира внимателно за да се избегне вероятността от предизвикване на опасна хипергликемия. Кръвната захар трябва да се следи стриктно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Перорални понижаващи кръвната захар лекарства:
Сулфонамиди, уреа деривати. АТС код: A10B B12.

Glimepiride е перорално активно хипогликемично вещество принадлежащо към сулфанилурейната група. Той може да се използва при инсулинонезависим захарен диабет.



Glimepiride действа чрез стимулиране освобождаването на инсулин от бета клетките на панкреаса.

Както и при други сулфанилурейни продукти, този ефект се основава върху усилване отговора на панкреатичните бета клетки към физиологичния стимул на глюкозата.

Освен това изглежда, че *glimepiride* притежава подчертани екстрапанкреатични ефекти, отбелязани също и при други сулфанилурейни продукти.

Сулфанилурейните продукти регулират инсулиновата секреция чрез затваряне на АТФ-чувствителните калиеви каналчета в мембраната на бета клетките. Затварянето на калиевите каналчета предизвиква деполяризация на бета клетките, в резултат на което – посредством отваряне на калциевите каналчета – се постига повишено навлизане на калций в клетката.

Това води до освобождаване на инсулин посредством екзоцитоза.

Glimepiride се свързва с висока обменна скорост с бета-клетъчен мембранен протеин, който е свързан с АТФ-чувствителните калиеви каналчета, но който е различен от обичайното място за свързване на сулфанилурейните продукти.

Екстрапанкреатична активност

Екстрапанкреатичните ефекти са, например, подобрене в чувствителността на периферните тъкани към инсулин и снижаване инсулиновата консумация от черния дроб.

Поемането на глюкоза от кръвта в периферната мускулна и мастна тъкан става посредством специални транспортни протеини, разположени в клетъчната мембрана. Транспортът на глюкоза в тези тъкани е скорост-ограничаващото стъпало в усвояването на глюкозата. *Glimepiride* много бързо увеличава броя на молекулите за активен транспорт на глюкоза в плазмените мембрани на мускулните и мастните клетки, което води до стимулация на глюкозната консумация.

Glimepiride повишава активността на *glycosyl-phosphatidylinositol*-специфичната фосфатаза С, което може да се свърже с медикаментозно предизвиканата липогенеза и глюконеогенеза в изолирани мастни и мускулни клетки.

Glimepiride блокира образуването на глюкоза в черния дроб чрез повишаване вътреклетъчната концентрация на *fructose-2,6-bisphosphate*, който от своя страна инхибира глюконеогенезата.

Обща



При здрави индивиди, минималната ефективна перорална доза е приблизително 0.6 mg. Ефектът на glimepiride е дозозависим и репродуцируем. Физиологичният отговор на тежко физическо натоварване, снижаване на инсулиновата секреция, при glimepiride остава.

Нямаше значима разлика в ефектите независимо от това дали лекарството е прието 30 минути или непосредствено преди хранене. При пациенти с диабет, добър метаболитен контрол в продължение на 24 часа може да бъде постигнат с еднократна дневна доза.

Въпреки че хидрокси-метаболитът на glimepiride предизвиква малко на значимо снижение в серумната глюкоза на здрави индивиди, той е отговорен само за минимална част от общия ефект на лекарството.

Комбинирана терапия с metformin

При едно проучване сред пациенти недобре овладени с максималната доза metformin беше демонстриран подобрен метаболитен контрол при комбинирана терапия с glimepiride в сравнение със самостоятелно приложен metformin.

Комбинирана терапия с инсулин

Информацията за комбинирана терапия с инсулин е ограничена. При пациенти неадекватно овладени с максималната доза glimepiride, може да се започне съпътстваща терапия с инсулин. При две проучвания, комбинирането постигна същото подобрение в метаболитния контрол като самостоятелно приложения инсулин; при комбинираната терапия обаче, нуждите от инсулин бяха по-малки.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция: Бионаличността на glimepiride след перорално приложение е пълна. Приемът на храна няма практическо влияние върху абсорбцията, само скоростта на абсорбция леко намалява. Максимални серумни концентрации (C_{max}) се достигат приблизително 2,5 часа след перорален прием (средно 0.3 $\mu\text{g/ml}$ по време на многократно дозиране с 4 mg дневно) и е налице линейна зависимост между доза и съвместно C_{max} и AUC (площ под кривата време/концентрация).



Разпределение: Glimeripiride има много нисък обем на разпределение (приблизително 8,8 литра), който грубо се равнява на пространството на разпределение на албумина, високо свързване с протеините (>99%), и нисък клирънс (приблизително 48 ml/min). При животни, glimepiride се екскретира в млякото. Glimeripiride преминава в плацентата. Преминаването през хематоенцефалната бариера е слабо.

Биотрансформация и елиминиране: Средният преобладаващ серумен полуживот, който е от значение за серумните концентрации в условия на многократно дозиране, е около 5 до 8 часа. След високи дози, бяха отбелязани малко по-високи полуживоти. След еднократна доза радиоактивно маркиран glimepiride, 58% от радиоактивността беше открита в урината и 35% в изпражненията. В урината не беше открито непроменено вещество. Два метаболита – най-вероятно резултат от чернодробния метаболизъм (основният ензим е CYP2C9) – бяха открити както в урината, така и в изпражненията: хидрокси-производно и карбокси-производно. След перорално приложение на glimepiride, терминалните полуживоти на тези метаболити бяха съответно 3 до 6 и 5 до 6 часа.

Сравнението между еднократно и многократно дозиране веднъж дневно не показва значими разлики във фармакокинетиката, и интраиндивидуалната вариабилност беше много ниска. Не беше наблюдавано практически значимо кумулиране.

Фармакокинетиката беше сходна при мъже и жени, както и при пациенти в млада и напреднала възраст (над 65 години). При пациенти с нисък креатининов клирънс, беше налице тенденция клирънсът на glimepiride да се повишава и средните серумни концентрации да се понижават, най-вероятно вследствие по-бърза елиминация поради по-ниско протеиново свързване. Бъбречното елиминиране на двата метаболита беше нарушено.. Като цяло, не трябва да се приема, че при такива пациенти е налице риск от кумулиране.

Фармакокинетиката при петима пациенти без диабет след операции на жлъчните пътища беше сходна с тази при здрави индивиди.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Наблюдаваните предклинично ефекти се проявиха при експонации на достатъчен излишък над максималната човешка експонация, за да имат практическо клинично значение, или се дължиха на фармакодинамичното действие (хипогликемия) на съединението. Тези находки се основават на изследванията на конвенционална фармакология на безопасност, токсикология на многократното дозиране, генотоксичност, канцерогенност и репродуктивна токсичност. При последните



(включващи ембриотоксичност, тератогенност и токсикология на развитието), наблюдаваните нежелани реакции бяха приети за вторични по отношение на хипогликемичните ефекти предизвикани от съединението у майките и у поколението.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Lactose monohydrate,	Лактоза монохидрат,
sodium starch glycolate,	натриева скорбяла гликолат,
magnesium stearate,	магнезиев стеарат,
microcrystalline cellulose,	микрористална целулоза,
povidone 25000	повидон 25000

Освен това като оцветители:

Amaryl 2 mg: жълт железен окис (E172), индиго-кармин алуминиев лак (E132),

6.2 Несъвместимости

Няма отношение

6.3 Срок на годност

2 mg: 3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °C.

С оглед предпазване от влага, да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/алуминиеви блистери x 30 таблетки Amaryl в картонена кутия.

6.6 Указания за употреба и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

**AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH –6526 FRANKFURT AM MAIN
GERMANY**



8.РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА

9800224

**9. ДАТА НА ИЗДАВАНЕ НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШИТЕЛНОТО/**

1150/ 04 08 1998/ 10184/3012 04

10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

септември 2004

