

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Amaryl 4 mg

Амарил 4 mg

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-5678/23.07.02	
623/28.06.2002	<i>Илиев</i>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Амарил съдържа лекарственото сулфанилурейно вещество gliceripide (INN) 4 mg

За списъка на помощните съставки, вж. б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Таблетките са с делителна черта за разделяне от двете страни. Амарил 4 mg са светло сини таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтични показания

Амарил е показан за лечение на захарен диабет тип 2, в случаите когато само диетата, физическото натоварване и намаляването на теллото са недостатъчни.

Когато ефективността на Амарил намалява (частична вторична недостатъчност) може да бъде прилаган заедно с инсулин. Амарил може също да бъде комбиниран с други не-бетацитотропни, перорални антидиабетни средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Основата за успешно лечение на диабета е добра диета, редовно физическо натоварване, както и редовно изследване на кръвта и урината. Таблетките или инсулин не са в състояние да компенсират, ако пациентът не спазва препоръчаната диета.

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



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

Ако овладяването е незадоволително, дозата трябва да се увеличи въз основа на контролните резултати от гликемията стъпалообразно с интервал от около 1 до 2 седмици между всяко покачване, до 2, 3 или 4 mg глимепирид дневно.

Доза по-голяма от 4 mg глимепирид дневно дава по-добри резултати само в изключителни случаи. Максималната препоръчвана доза е 6 mg глимепирид дневно.

- При пациенти, чието състояние не е адекватно овладяно с максималната доза на глимепирид или метформин, може да се започне комбинирана терапия с двете перорални противодиабетни средства. Тъй като утвърдената терапия със всеки от тези продукти прогресира при едни и същи дозови нива, допълнителното лечение с метформин или глимепирид се започва с ниска доза, която след това се титрира в зависимост от желаното ниво на метаболитен контрол до максималната дневна доза. Комбинираната терапия трябва да се започне под строго лекарско наблюдение.

При пациенти, които не са адекватно овладяни с максималната дневна доза Амарил, при нужда може да се започне съпътстваща терапия с инсулин. При запазване на дозата на глимепирид, лечението с инсулин се започва с ниска доза и се титрира в зависимост от желаното ниво на метаболитно овладяване. Комбинираната терапия трябва да се започне под строго лекарско наблюдение.

Обикновено е достатъчна еднократна дневна доза. Препоръчително е тази доза да се приема непосредствено преди или по време на стабилна закуска или – ако такава не се приеме – непосредствено преди или по време на първото основно хранене.

Ако дозата бъде забравена, това не трябва да се коригира с повишаване на следващата доза. Таблетките трябва да се поглъщат цели с малко течност.

Ако даден пациент развие хипогликемична реакция при 1 mg глимепирид дневно, това означава, че състоянието им може да бъде овладяно само с диета.

В хода на лечението, тъй като подобрението в овладяването на диабета е свързано с висока чувствителност спрямо инсулин, нуждите от глимепирид могат да намалеят. Ето защо, за избягване на хипогликемия в може да се обмисли навременно редуциране на дозата или спиране на терапията. Възможно е също промяна в дозировката да се наложи при промени в телесното тегло или начина на живот на пациента, или при други фактори, които повишават риска от хипо- или хипергликемия.



- **Преминаване от други перорални хипогликемични лекарства към Амарил**

По принцип, може да се извърши преминаване от други перорални хипогликемични средства към Амарил. За да се извърши преминаването на Амарил, трябва да се имат предвид силата и полуживота на предишния лекарствен продукт. В някои случаи, особено при противодиабетните средства с дълъг полуживот (напр. хлорпропамид), препоръчително е с цел намаляване до минимум на риска от хипогликемични реакции вследствие адитивен ефект, да се остави период на "отмиване" от организма за няколко дни.

Препоръчваната начална доза е 1 mg глимепирид дневно. В зависимост от повлияването, дозата на глимепирид може да се увеличи стъпалообразно, както беше посочено по-горе.

- **Преминаване от инсулин към Амарил**

В изключителни случаи, когато пациентите с диабет втори тип се лекуват с инсулин, могат да се явят показания за преминаване на Амарил. Преминаването трябва да се предприеме под строго лекарско наблюдение.

- **Прилагане при бъбречни или чернодробни нарушения**

Вж. раздел 4.3. Противопоказания.

4.3. Противопоказания

Амарил не трябва да бъде употребяван в следните случаи:

Инсулинозависим диабет, диабетна кома, кетоацидоза, тежки функционални бъбречни или чернодробни нарушения, свръхчувствителност спрямо глимепирид, други сулфанилурейни лекарства или сулфонамиди, или спрямо помощните съставки на таблетките. В случаите на тежки функционални бъбречни или чернодробни нарушения, е необходимо преминаване към инсулин.

Амарил е противопоказан при бременност и кърмене.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Амарил трябва да се приема непосредствено преди или по време на хранене.

Когато храненията се извършват в нередовни часове или се пропускат напълно, лечението с Амарил може да доведе до хипогликемия. Възможните симптоми на хипогликемията включват: главоболие, непреодолим глад, гадене, повръщане, отпадналост, сънливост, разстройства на съня, безпокойство, агресивност, нарушени концентрация, внимание и



време за реагиране, депресия, обърканост, говорни и зрителни нарушения, афазия, тремор, парези, сензорни смущения, замаяност, безпомощност, загуба на самоконтрол, делир, церебрални гърчове, сомнолентност и загуба на съзнание включително до кома, плитко дишане и брадикардия. Освен това, могат да са налице признаци на компенсаторна адренергична реакция, като например изпотяване, лепкава кожа, възбуда, тахикардия, хипертензия, сърцебиене, ангина пекторис и сърдечни аритмии.

Клиничната картина на тежък хипогликемичен пристъп може да наподобява тази на инсулт. Симптомите могат да бъдат почти винаги бързо овладяни чрез незабавен внос на въглехидрати (захар).

Изкуствените подсладители нямат ефект.

Известно е от другите сулфанилурейни лекарства, че въпреки първоначално успешните контрамерки, е възможно хипогликемията да се повтори отново. Тежката хипогликемия, или продължителната хипогликемия, овладяна само временно с обичайните количества захар, налага незабавно лечение, а в някои случаи и хоспитализация.

Факторите благоприятстващи хипогликемията включват:

- Нежелание или (по-често при лица в напреднала възраст) неспособност на пациента да сътрудничи.
- Недохранване, нередовно време за хранене или пропускане на хранения или периоди на постене.
- Промени в диетата
- Дисбаланс между физическото натоварване и приема на въглехидрати.
- Консумация на алкохол, особено в комбинация с пропускане на хранене.
- Нарушена бъбречна функция.
- Тежка чернодробна дисфункция.
- Предозиране на Амарил.
- Някои некомпенсирани нарушения на ендокринната система засягащи въглехидратния метаболизъм или обратната регулация на хипогликемията (каквото например е случаят при някои разстройства на щитовидната функция и при предна хипофизарна или адренкортикална недостатъчност).
- Едновременно приемане на някои други лекарствени продукти (вж. Взаимодействия).

Лечението с Амарил изисква редовно следене на нивата на захарта в кръвта и урината. Освен това, препоръчително е да се изследва частта на гликозилирания хемоглобин.

При лечение с Амарил е необходимо редовно чернодробно и хематологично (специално левкоцити и тромбоцити) проследяване.



При стресови ситуации (напр. злополуки, големи операции, инфекции, повишена температура и т.н.) могат да възникнат показания за временно преминаване на инсулин.

Няма клиничен опит по отношение прилагането на Амарил при пациенти с тежко нарушение на чернодробната функция или пациенти на диализа. При пациенти с тежки нарушения на бъбречната или чернодробната функция, е показано преминаване на инсулин.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие.

Ако Амарил се приема едновременно с някои други лекарствени продукти, възможно е да възникнат както нежелани повишения, така и нежелани понижения в хипогликемичното действие на глимепирид. Поради това, други лекарствени продукти трябва да се приемат единствено със знанието (или по предписание) на лекаря.

Въз основа на опита с Амарил и други сулфанилурейни лекарства, трябва да бъдат споменати следните взаимодействия.

Потенциране на понижавания кръвната захар ефект, а оттук в някои случаи хипогликемия може да възникне при употреба на някой от следните лекарствени продукти:

Фенилбутазон, азапропазон и оксифенбутазон,	Сулфинпиразон,
Инсулин и перорални противодиабетни средства,	Някои дългодействащи сулфонамиди,
Метформин,	Тетрациклини,
Салицилати и р-амино-салицилова киселина,	МАО-инхибитори,
Анаболни стероиди и мъжки полови хормони,	Хинолонови антибиотици,
Хлорамфеникол,	Пробенецид,
Кумаринови антикоагуланти,	Миконазол,
Фенфлурамин,	Пентоксифилин (високи парентерални дози),
Фибрати	Тритоквалин,
АСЕ инхибитори,	Флуоксетин,
Алопуринол,	Симпатолитици,
Цикло- тро- и ифосфамиди,	



Отслабване на понижаващия кръвната захар ефект, а оттук повишаване нивото на кръвната захар може да възникне при употреба на някои от следните лекарствени продукти:

Естрогени и прогестагени,
 Салуретици, тиазидни диуретици,
 Лекарства стимулиращи щитовидната функция, глюкокортикоиди,
 Фенотиазинови производни, хлорпромазин,
 Адреналин и симпатикомиметици,
 Никотинова киселина (високи дози) и производни на никотиновата киселина,
 Лаксативи (продължителна употреба),
 Фенитоин, диазоксид,
 Глюкагон, барбитурати и рифампицин,
 Ацетозоламид.

H_2 антагонистите, β -блокери, клонидин и резерпин могат да доведат или до потенциране, или до отслабване на понижаващия кръвната захар ефект.

Под влияние на симпатолитични агенти като β -блокери, клонидин, гванетидин и резерпин, признаците на компенсаторна адренергична реакция на хипогликемията могат да бъдат редуцирани или да липсват.

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

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

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Амарил е противопоказан по време на бременност. При подобни обстоятелство е необходимо да се прилага инсулин. Пациентките, които смятат да забременяват трябва да уведомят своя лекар.

Кърмене

Тъй като сулфанилурейните производни като глимепирид преминават в майчината кърма, Амарил не трябва да се приема от кърмещи жени.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Способността на пациента да се концентрира и реагира може да бъде нарушена вследствие хипогликемия или хипергликемия или, например, поради зрителни смущения. Това може да



представлява опасност в ситуации, при които тези способности са особено важни (напр. при каране на кола или работа с машини).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат мерки за избягване на хипогликемия по време на шофиране. Това е особено важно при лица с намален или липсващ усет за предупредителните симптоми на хипогликемията, или имат чести епизоди на хипогликемия. Необходимо е да се прецени дали при подобни обстоятелства е разумно да се шофира.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Въз основа на опита с Амарил и други сулфанилуреини лекарствени продукти, трябва да се споменат следните нежелани лекарствени явления.

- **Нарушения на имунната система**

В много редки случаи леки реакции на свръхчувствителност могат да се развият до тежки реакции с диспнея, понижаване на кръвното налягане и понякога шок. В много редки случаи е възможен алергичен васкулит. Възможна е кръстосана алергия със сулфанилуреини лекарствени продукти, сулфонамиди или подобни вещества.

- **Нарушения на кръвната и лимфната система**

По време на лечение с Амарил промените в хематологията са редки. Могат да се явят умерена до тежка тромбоцитопения, левкопения, еритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия и панцитопения. По принцип тези нарушения са обратими при прекратяване на лечението с лекарствения продукт.

- **Нарушения в метаболизма и храненето**

В редки случаи след прилагане на Амарил са наблюдавани хипогликемични реакции. Тези реакции най-често възникват незабавно, могат да бъдат тежки и не винаги се овладяват лесно. Появата на подобни реакции зависи, както и при други хипогликемични терапии, от индивидуални фактори, като например диетни навици и дозировка (за повече информация, вж. раздел "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

- **Зрителни нарушения**

Поради промяна в нивото на кръвната захар са възможни преходни зрителни нарушения, особено при започване на лечението.



- **Стомашно-чревни нарушения**

Гастро-интестиналните оплаквания като гадене, повръщане и диария, подуване или чувство за пълнота на стомаха и коремни болки са много редки и рядко биха могли да доведат до прекратяване на терапията.

- **Хепато-билиарни нарушения**

Възможно е повишаване на чернодробните ензими. В много редки случаи могат да се развият нарушения в чернодробната функция (напр. с холестаза и жълтеница), както и хепатит, който може да прогресира до чернодробна недостатъчност.

- **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

Възможно е да възникнат реакции на свръхчувствителност като сърбеж, обрив и уртикария. В много редки случаи може да се яви свръхчувствителност спрямо светлина.

- **Лабораторни показатели**

В много редки случаи може да се получи понижение в серумните концентрации на натрий.

4.9. Предозиране

След поглъщане на прекомерно висока доза, може да възникне хипогликемия, продължаваща от 17 до 72 часа, и е възможно да се повтори след първоначално възстановяване. Симптомите могат да не се проявят до 24 часа след приемане. По принцип се препоръчва болнично наблюдение. Могат да се явят гадене, повръщане и болки в епигастриума. Хипогликемията може да бъде придружена от неврологични симптоми като безпокойство, тремор, зрителни нарушения, смущения в координацията, сънливост, кома и гърчове.

Лечението се състои преди всичко в предотвратяване на абсорбцията чрез предизвикване на повръщане и след това пиене на вода или лимонада с активен въглен (адсорбент) и натриев сулфат (лаксатив). Ако са поети големи количества, е показан стомашен лаваж, последван от активен въглен и натриев сулфат. В случай на (тежко) предозиране е показана хоспитализация в интензивно звено. Прилагането на глюкоза се започва максимално рано, ако е необходимо чрез болусно интравенозно инжектиране на 50 ml 50% разтвор, последван от инфузия с 10% разтвор със стриктно следене на кръвната захар. По-нататъшното лечение е симптоматично.

При лечение на хипогликемия поради случаен прием на Амарил специално при бебета и малки деца, дозата на приложената глюкоза трябва да се контролира внимателно, за да се



избегне възможността от предизвикване на опасна хипергликемия. Кръвната захар трябва да се следи стриктно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Перорални понижаващи кръвната захар средства: Сулфонамиди, производни на урея. АТС код: А 10В В12.

Глимепирид представлява перорално активно хипогликемично вещество принадлежащо към сулфанилурейната група. Той може да се използва при неинсулин-зависим захарен диабет.

Глимепирид действа главно чрез стимулиране на освобождаването на инсулин от панкреатичните бета клетки. Както и при други сулфанилурейни лекарствени продукти, този ефект се основава на увеличаване чувствителността на панкреатичните бета клетки към физиологичния стимул на глюкозата. Освен това, изглежда че глимепирид притежава подчертани извънпанкреатични ефекти доказани и при други сулфанилурейни лекарствени продукти.

- **Освобождаване на инсулин**

Сулфанилурейните лекарствени 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 и води – чрез отваряне на калциевите каналчета – до увеличено навлизане на калций в клетките. Това води до отделяне на инсулин чрез екзоцитоза.

Глимепирид се свързва във висока обменна степен с протеин в мембраната на бета клетките, който е свързан с АТФ-чувствителните калиеви каналчета, но който е различен от обичайното място за свързване на сулфанилурейните лекарствени продукти.

- **Извънпанкреатична активност**

Извънпанкреатичните ефекти са например подобрене в чувствителността на периферните тъкани към инсулин и понижение в поемането на инсулин от черния дроб.

Поемането на глюкоза от кръвта в периферната мускулна и мастна тъкан се извършва посредством специални транспортни протеини, намиращи се в клетъчната мембрана. Транспортът на глюкоза в тези тъкани е скоростоопределящият етап в усвояването на глюкозата. Глимепирид много бързо ускорява броя на активните молекули транспортиращи глюкоза в плазмените мембрани на мускулните и мастните клетки, което води до стимулиране на консумацията на глюкоза.



Глимепирид повишава активността на глюкозил-фосфатидилинозитол-специфичната фосфатаза C, което корелира с медикаментозно индуцираната липогенеза и глюкогенеза в изолирани мастни и мускулни клетки. Глимепирид блокира производството на глюкоза в черния дроб чрез повишаване на вътреклетъчната концентрация на фруктозо-2,6-бифосфат, който от своя страна блокира глюконеогенезата.

- **Общи**

При здрави индивиди, минималната ефективна перорална доза е приблизително 0,6 mg. Ефектът на глимепирид е дозозависим и възпроизводим. Физиологичният отговор на масивно физическо натоварване, намаляването на инсулиновата секреция, е налице и в присъствие на глимепирид.

Не се наблюдава значителна разлика в ефекта независимо дали лекарственият продукт се приема 30 минути или непосредствено преди хранене. При пациенти с диабет може да се постигне добър метаболитен контрол в продължение на 24 часа с помощта на еднократна дневна доза.

Въпреки че хидроксид метаболитът на глимепирид предизвиква у здрави индивиди малко, но значително понижение в кръвната захар, той е отговорен за незначителна част от общия ефект на лекарствения продукт.

- **Комбинирана терапия с метформин**

При пациенти, които не са задоволително овладяни с максималната доза или на глимепирид или на метформин, може да се започне комбинирана терапия с двата перорални противодиабетни лекарствени продукта. Подобрието в метаболитния контрол свързано с комбинираното лечение в сравнение с лечението с който и да е от продуктите поотделно е доказано при две изследвания.

- **Комбинирана терапия с инсулин**

Данните за комбинирана терапия с инсулин са ограничени. При пациенти, които не са задоволително овладяни с максималната доза на глимепирид, може да се започне едновременно лечение с инсулин. По време на две изследвания, комбинацията постига същото подобриение в метаболитното овладяване като прилагането на инсулин самостоятелно; при комбинираната терапия обаче, е необходима по-малка доза инсулин.



5.2. Фармакокинетични свойства

- **Абсорбция:** Бионаличността на глимепирид след перорално прилагане е пълна. Приемът на храна няма значимо влияние върху абсорбцията, а само скоростта на абсорбция леко се понижава. 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 дневен прием от 4 mg дневно) и е налице линейна зависимост между дозата и както C_{max} , така и AUC (площ под кривата време/концентрация).
- **Разпределение:** Глимепирид има много малък обем на разпределение (приблизително 8,8 литра), който грубо се равнява на обема на разпределение на албумин, висока степен на свързване с протеините (>99%) и нисък клирънс (приблизително 48 ml/min). При животни глимепирид се екскретира в млякото. Глимепирид преминава през плацентата. Преминаването през кръвно-мозъчната бариера е ниско.
- **Биотрансформация и елиминиране:** Средният преобладаващ серумен полуживот, който е от значение за серумните концентрации в условията на многократно дозиране, е около 5 до 8 часа. След високи дози е отбелязан малко по-дълъг полуживот. След еднократна доза радиоактивно белязан глимепирид, 58% от радиоактивността беше открита в урината и 35% в изпражненията. В урината не беше открито непроменено вещество. Два метаболита – най-вероятно вследствие чернодробно метаболизиране – бяха открити както в урината, така и в изпражненията: хидрокси производно и карбокси производно. След перорално приемане на глимепирид, окончателните полуживоти на тези метаболити са съответно 3 до 6 и 5 до 6 часа.
- Сравнението между еднократно и многократно дозиране веднъж дневно не показва значителни разлики във фармакокинетиката, като вариациите между отделните индивиди са съвсем малки. Не се наблюдава значимо кумулиране. Фармакокинетиката е сходна при мъже и жени, както и при млади и възрастни (над 65 години) пациенти. При пациенти с нисък креатининов клирънс е налице тенденция към увеличаване клирънса на глимепирид и при средни серумни концентрации към намаляване, което най-вероятно е в резултат от по-бързата елиминация поради ниско свързване с протеините. Бъбречната елиминация на двата метаболита се влошава. Като цяло, при такива пациенти не може да се приеме, че е налице допълнителен риск от кумулиране. Фармакокинетиката при петима пациенти без диабет след операции на жлъчните пътища беше подобна на тази при здрави индивиди.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Наблюдаваните предклиничните ефекти бяха, наблюдавани при дози значително над максималните за хора, което има минимално значение за клиничната практика, иди бяха



следствие от фармакодинамичното действие (хипогликемия) на съединението. Данните се базират върху конвенционалната фармакология за изследване на безопасност, изследвания за многократно дозова токсичност, генотоксичност, канцерогенност и репродуктивна токсичност. При последното (покриващо ембриотоксичност, тератогенност и токсичност при развитието), наблюдаваните нежелани реакции бяха приети за вторични спрямо хипогликемичните ефекти предизвикани от съединението върху женски екземпляри на четириноги и тяхното поколение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Списък на помощните съставки

Лактоза,
Натриев гликолат скорбяла,
Магнезиев стеарат,
Микрокристална целулоза,
Повидон 25000.

Освен това, като оцветители:

Амарил 4 mg: индиго-кармин алуминиев оцветител (E 132),

6.2. Несъвместимости

Няма отношение.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5. Вид и състав на опаковката

PVC/алуминиеви блистери.

30 таблетки Амарил (в блистерни опаковки по 10 таблетки всяка).

6.6. Указания за употреба и работа

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

**AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH D 65926
FRANKFURT AM MAIN GERMANY**

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШИТЕЛНОТО ЗА ПРОДАЖБА**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШИТЕЛНО /ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШИТЕЛНОТО****10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯТА НА ТЕКСТА**

07 2001

