

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amaryl 1 mg comprimate
Amaryl 2 mg comprimate
Amaryl 3 mg comprimate
Amaryl 4 mg comprimate
Amaryl 6 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Amaryl 1 mg

Fiecare comprimat conține glimepiridă 1 mg.

Excipienți: conține, de asemenea, lactoză monohidrat 69,0 mg pentru un comprimat.

Amaryl 2 mg

Fiecare comprimat conține glimepiridă 2 mg.

Excipienți: conține, de asemenea, lactoză monohidrat 137,2 mg pentru un comprimat.

Amaryl 3 mg

Fiecare comprimat conține glimepiridă 3 mg.

Excipienți: conține, de asemenea, lactoză monohidrat 137,0 mg pentru un comprimat.

Amaryl 4 mg

Fiecare comprimat conține glimepiridă 4 mg.

Excipienți: conține, de asemenea, lactoză monohidrat 135,9 mg pentru un comprimat.

Amaryl 6 mg

Fiecare comprimat conține glimepiridă 6 mg.

Excipienți: conține, de asemenea, lactoză monohidrat 133,6 mg și galben amurg FCF (E110) 0,4 mg pentru un comprimat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Amaryl 1 mg

Comprimate oblongi, de culoare roz, marcate cu o linie mediană pe ambele fețe.

Amaryl 2 mg

Comprimate oblongi, de culoare verde, marcate cu o linie mediană pe ambele fețe.

Amaryl 3 mg

Comprimate oblongi, de culoare galben pal, marcate cu o linie mediană pe ambele fețe.

Amaryl 4 mg

Comprimate oblongi, de culoare albastru deschis, marcate cu o linie mediană pe ambele fețe.

Amaryl 6 mg

Comprimate oblongi, de culoare portocalie, marcate cu o linie mediană pe ambele fețe.

Amaryl 1 mg, Amaryl 2 mg, Amaryl 3 mg, Amaryl 4 mg și Amaryl 6 mg

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Amaryl este indicat pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, atunci când numai dieta, exercițiile fizice regulate și reducerea greutateii corporale nu realizează un control adecvat al glicemiei.

4.2 Doze și mod de administrare

Pentru administrare orală

Baza unui tratament eficace pentru diabetul zaharat o constituie dieta adecvată, o activitate fizică practică cu regularitate, precum și efectuarea periodică a analizelor de sânge și de urină. Antidiabeticele orale sau insulina nu pot controla glicemia, dacă pacientul nu respectă dieta recomandată.

Doze

Doza se stabilește în funcție de rezultatele determinărilor valorilor glicemiei și glicozuriei.

Doza inițială este 1 mg glimepiridă pe zi. Dacă se obține un control eficient al glicemiei, această doză trebuie utilizată pentru tratamentul de întreținere.

Pentru diferite scheme de tratament, sunt disponibile concentrații adecvate.

În cazul în care nu se obține un control satisfăcător al bolii, doza trebuie crescută pe baza controlului glicemic, în etape cu un interval de circa 1-2 săptămâni între ele, până la 2, 3 sau 4 mg glimepiridă pe zi.

O doză mai mare de 4 mg glimepiridă pe zi determină rezultate mai bune doar în cazuri excepționale. Doza maximă recomandată este 6 mg glimepiridă pe zi.

La pacienții care nu sunt controlați adecvat cu doza zilnică maximă de metformină, poate fi inițiat tratament concomitent cu glimepiridă.

În timp ce se menține doza de metformină, tratamentul cu glimepiridă se începe cu o doză mică și apoi se crește treptat până la doza zilnică maximă, în funcție de nivelul de control metabolic dorit. Tratamentul asociat trebuie început sub strictă supraveghere medicală.

La pacienții care nu sunt controlați adecvat cu doza zilnică maximă de Amaryl, poate fi inițiat tratament concomitent cu insulină, dacă este necesar. În timp ce se menține doza de glimepiridă, tratamentul cu insulină se începe cu o doză mică și apoi se crește treptat, în funcție de nivelul de control metabolic dorit. Tratamentul asociat trebuie început sub strictă supraveghere medicală.

În mod normal, este suficientă o doză zilnică unică de glimepiridă. Se recomandă ca această doză să fie administrată cu puțin timp înainte sau în timpul unui mic dejun substanțial sau, dacă micul dejun este omis, cu puțin timp înainte de prima masă principală sau în timpul acesteia.

Dacă o doză este omisă, acest lucru nu trebuie corectat crescând doza următoare.

Dacă pacientul are o reacție hipoglicemică la doza de 1 mg glimepiridă pe zi, acest fapt arată că diabetul poate fi controlat numai prin dietă.

În timpul tratamentului, deoarece o îmbunătățire a controlului diabetului zaharat este asociată cu creșterea sensibilității la insulină, necesarul de glimepiridă poate să scadă. Prin urmare, pentru a evita hipoglicemia, trebuie luată în considerare reducerea în timp a dozei sau întreruperea tratamentului. De asemenea, poate fi necesară modificarea dozei, dacă apar modificări ale greutății sau ale stilului de viață al pacientului sau alți factori care cresc riscul de hipoglicemie sau hiperglicemie.

Trecerea de la alte antidiabetice orale la Amaryl

În general, se poate trece de la alte antidiabetice orale la Amaryl. Pentru trecerea la Amaryl, trebuie luate în considerare concentrația și timpul de înjumătățire plasmatică ale medicamentului utilizat anterior. În unele cazuri, mai ales pentru antidiabeticele orale cu timp de înjumătățire lung (de exemplu, clorpropamidă), se recomandă un interval liber de câteva zile, pentru a reduce la minimum riscul de reacții hipoglicemice cauzate de efectul aditiv.

Doza inițială recomandată este 1 mg glimepiridă pe zi. În funcție de răspunsul la glimepiridă, doza poate fi crescută treptat, după cum s-a menționat mai sus.

Trecerea de la insulină la Amaryl

În cazuri excepționale, în care la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 s-a obținut controlul glicemiei cu insulină, poate fi indicată schimbarea tratamentului la Amaryl. Schimbarea tratamentului trebuie efectuată sub strictă supraveghere medicală.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică
Vezi pct. 4.3.

Copii și adolescenți

Nu există date disponibile privind utilizarea glimepiridei la pacienți cu vârsta sub 8 ani. Pentru copii cu vârste cuprinse între 8 și 17 ani există date limitate privind utilizarea glimepiridei în monoterapie (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Datele disponibile privind siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți sunt insuficiente și, de aceea, utilizarea la acești pacienți nu este recomandată.

Mod de administrare

Amaryl 1 mg, Amaryl 2 mg, Amaryl 3 mg, Amaryl 4 mg și Amaryl 6 mg

Comprimatele trebuie înghițite fără a fi mestecate, cu puțin lichid.

4.3 Contraindicații

Glimepirida este contraindicată la pacienții cu următoarele afecțiuni:

- hipersensibilitate la glimepiridă, la alți derivați de sulfoniluree sau sulfonamide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,
- diabet zaharat tip I,
- comă diabetică,
- cetoacidoză,
- tulburări severe ale funcțiilor hepatice sau renale. În cazul unor tulburări funcționale renale sau hepatice severe, este necesară trecerea la insulină.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Amaryl trebuie administrat cu puțin timp înainte sau în timpul mesei.

Dacă mesele nu sunt luate la ore regulate sau sunt omise, tratamentul cu Amaryl poate determina hipoglicemie. Simptomele posibile ale hipoglicemiei includ: cefalee, foame intensă, greață, vărsături, astenie, somnolență, tulburări ale somnului, neliniște, agresivitate, tulburări de concentrare, ale

atenției și ale timpului de reacție, depresie, confuzie, tulburări vizuale și de vorbire, afazie, tremor, pareză, tulburări senzoriale, amețală, senzație de slăbiciune, pierderea auto-controlului, delir, convulsii cerebrale, somnolență și pierderea conștienței mergând până la și incluzând comă, respirație superficială și bradicardie. În plus, pot fi prezente semne de contrareglare adrenergică, cum sunt transpirații, tegumente reci și umede, anxietate, tahicardie, hipertensiune arterială, palpitații, angină pectorală și aritmii cardiace.

Tabloul clinic al unei crize hipoglicemice severe poate fi asemănător cu cel al unui accident vascular cerebral.

Aproape întotdeauna, simptomele pot fi controlate prompt prin ingestia imediată de carbohidrați (zahăr). Îndulcitorii artificiali nu au niciun efect.

Se cunoaște de la alte sulfoniluree că, în pofida contra-măsurilor inițiale aplicate cu succes, hipoglicemia poate reapărea.

Hipoglicemia severă sau prelungită, controlată doar temporar prin ingestia unor cantități obișnuite de zahăr, necesită asistență medicală imediată și, ocazional, spitalizare.

Factorii care favorizează hipoglicemia includ:

- lipsa cooperării sau incapacitatea pacientului de a coopera (mai frecvent la pacienții vârstnici),
- malnutriție, orar neregulat al meselor sau mese omise sau perioadele de post alimentar,
- modificări ale dietei,
- dezechilibru între efortul fizic și aportul de carbohidrați,
- consumul de alcool etilic, în special în asociere cu mese omise,
- insuficiență renală,
- disfuncție hepatică gravă,
- supradozaj cu Amaryl,
- anumite tulburări endocrine decompensate, care afectează metabolismul glucidic sau contrareglarea hipoglicemiei (de exemplu, în anumite tulburări ale funcției tiroidei și în insuficiența hipofizară anterioară sau în insuficiența corticosuprarenală),
- administrare concomitentă a altor medicamente (vezi pct. 4.5).

Tratamentul cu Amaryl necesită o monitorizare regulată a glicemiei și glicozuriei. În plus, se recomandă determinarea hemoglobinei glicozilate.

În timpul tratamentului cu Amaryl este necesară monitorizarea periodică hepatică și hematologică (mai ales leucocite și trombocite).

În condiții de stres (de exemplu, accidente, urgențe chirurgicale, infecții însoțite de febră etc), poate fi indicată trecerea temporară la tratamentul cu insulină.

Nu a fost dobândită experiență privind utilizarea Amaryl la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau la pacienți dializați. La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică severe este indicată trecerea la tratamentul cu insulină.

La pacienții cu deficit de G6PD, tratamentul cu derivați de sulfoniluree poate duce la apariția anemiei hemolitice. Având în vedere faptul că glimepirida aparține clasei derivaților de sulfoniluree, este necesară prudență la pacienții cu deficit de G6PD și trebuie luată în considerare ca alternativă utilizarea unui medicament non-sulfonilureic.

Amaryl conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție a glucozei-galactozei, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Amaryl 6 mg

Amaryl 6 mg comprimate conține agentul de colorare galben amurg FCF (E110), care poate determina reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Dacă glimepirida este administrată concomitent cu anumite alte medicamente, pot să apară atât o creștere nedorită, cât și o scădere nedorită a acțiunii hipoglicemice a glimepiridei. Din acest motiv, alte medicamente trebuie să se administreze numai după ce a fost informat medicul (sau dacă sunt prescrise de către medic).

Glimepirida este metabolizată de către izoenzima 2C9 a citocromului P450 (CYP2C9). Este cunoscut că metabolizarea sa este influențată de administrarea concomitentă de inductori (de exemplu, rifampicina) sau de inhibitori ai CYP2C9 (de exemplu, fluconazolul).

Rezultatele unui studiu de interacțiune *in vivo*, raportat în literatură, arată că ASC a glimepiridei este crescută de aproximativ 2 ori de către fluconazol, unul dintre cei mai puternici inhibitori CYP2C9.

Pe baza experienței cu glimepiridă și cu alte sulfoniluree, trebuie menționate interacțiunile enumerate mai jos.

Poate să apară potențarea efectului de scădere a glicemiei și, în consecință, în unele situații poate apărea hipoglicemia, atunci când se administrează unul din următoarele medicamente, ca de exemplu:

- fenilbutazonă, azapropazonă și oxifenbutazonă,
- insulină și medicamente antidiabetice orale, cum este metformina,
- salicilați și acid p-aminosalicilic,
- steroizi anabolizanți și hormoni sexuali masculini,
- cloramfenicol, anumite sulfonamide cu acțiune lungă, tetraciclina, antibiotice chinolonice și claritromicina,
- anticoagulante cumarinice,
- fenfluramină,
- disopiramidă,
- fibrați,
- inhibitori ECA,
- fluoxetină, inhibitori MAO,
- alopurinol, probenecid, sulfpirazonă,
- simpatolitice,
- ciclofosfamidă, trofosfamidă și ifosfamidă,
- miconazol, fluconazol,
- pentoxifilină (doze mari parenteral),
- tritoqualină.

Diminuarea efectului de scădere a glicemiei și, în consecință, valori crescute ale glicemiei pot să apară atunci când se administrează unul dintre următoarele medicamente, ca de exemplu:

- estrogeni sau progestogeni,
- diuretice saluretice, diuretice tiazidice,
- medicamente stimulante ale funcției tiroidiene, glucocorticoizi,
- derivați fenotiazinici, clorpromazină,
- adrenalină și simpatomimetice,
- acid nicotinic (doze mari) și derivați de acid nicotinic,
- laxative (utilizare îndelungată),
- fenitoină, diazoxid,
- glucagon, barbiturice și rifampicină,
- acetazolamidă.

Antagoniștii H₂, beta-blocantele, clonidina și rezerpina pot determina fie o potențare, fie o diminuare a efectului de scădere a glicemiei.

Sub influența medicamentelor simpatolitice, cum sunt beta-blocantele, clonidina, guanetidina și rezerpina, semnele contrareglării adrenergice a hipoglicemiei pot fi reduse sau absente.

Aportul de alcool etilic poate potența sau diminua acțiunea hipoglicemiantă a glimepiridei într-un mod imprevizibil.

Glimepirida poate fie să potențeze, fie să reducă efectele derivaților cumarinici.

Colesevelam se leagă de glimepiridă și reduce absorbția glimepiridei din tractul gastro-intestinal. Nu a fost observată nicio interacțiune atunci când glimepirida a fost luată cu cel puțin 4 ore înainte de colesvelam. Prin urmare, glimepirida trebuie administrată cu cel puțin 4 ore înainte de colesvelam.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Riscuri legate de diabetul zaharat

Valorile anormale ale glicemiei din timpul sarcinii sunt asociate cu o incidență mai mare a anomaliilor congenitale și mortalității perinatale. De aceea, valoarea glicemiei trebuie monitorizată cu atenție în timpul sarcinii, pentru a evita riscul teratogen. În asemenea situații, este necesar să se utilizeze insulina. Pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie să comunice medicului acest lucru.

Riscuri legate de glimepiridă

Nu există date adecvate privind utilizarea glimepiridei la gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, care sunt probabil legate de acțiunea farmacologică (hipoglicemie) a glimepiridei (vezi pct. 5.3).

În consecință, glimepirida nu trebuie utilizată pe toată perioada sarcinii.

În cazul tratamentului cu glimepiridă, dacă pacienta intenționează să rămână gravidă sau dacă este diagnosticată o sarcină, trebuie să se treacă cât mai curând posibil la tratamentul cu insulină.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă substanța se excretă în laptele uman. Glimepirida se excretă în laptele femelelor de șobolan. Deoarece alte sulfoniluree se excretă în laptele uman și deoarece există risc de hipoglicemie la sugari, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu glimepiridă.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Capacitatea de concentrare și de reacție a pacienților poate fi afectată ca urmare a hipoglicemiei sau hiperglicemiei sau, de exemplu, ca urmare a tulburărilor de vedere. Aceasta poate constitui un risc în situații în care aceste capacități au o importanță specială (de exemplu, conducerea vehiculelor sau folosirea de utilaje).

Pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia în timp ce conduc vehicule. Acest aspect este deosebit de important mai ales în cazul persoanelor cu simptome reduse sau absente de avertizare a hipoglicemiei sau care au episoade frecvente de hipoglicemie. În aceste situații, trebuie să se ia în considerare oportunitatea recomandării de a nu conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse din studiile clinice au la bază experiența cu Amaryl și alte sulfoniluree, fiind enumerate mai jos pe aparate, sisteme și organe și în ordinea descrescătoare a incidenței (foarte frecvente: $\geq 1/10$; frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$; mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$; rare: $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$; foarte rare: $< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice

Rare: trombocitopenie, leucopenie, granulocitopenie, agranulocitoză, eritropenie, anemie hemolitică și pancitopenie care sunt, în general, reversibile după întreruperea tratamentului.

Cu frecvență necunoscută: trombocitopenie severă, cu numărul trombocitelor sub $10000/\mu\text{l}$ și purpură trombocitopenică.

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: vasculită leucocitoclastică, reacții de hipersensibilitate ușoare care pot evolua până la reacții grave cu dispnee, scăderea tensiunii arteriale și, uneori, șoc.

Cu frecvență necunoscută: este posibilă hipersensibilitate încrucișată cu alte sulfoniluree, sulfonamide sau substanțe înrudite.

Tulburări metabolice și de nutriție

Rare: hipoglicemie.

Aceste reacții hipoglicemice apar, în cea mai mare parte, imediat, pot fi severe și nu sunt întotdeauna ușor de corectat. Apariția acestor reacții depinde, ca și în cazul altor tratamente hipoglicemice, de factori individuali, cum sunt obiceiurile alimentare și dozele (vezi în continuare la pct. 4.4).

Tulburări oculare

Cu frecvență necunoscută: pot să apară, mai ales la inițierea tratamentului, tulburări vizuale, tranzitorii, din cauza modificărilor valorilor glicemiei.

Tulburări gastro-intestinale

Foarte rare: greață, vărsături, diaree, distensie abdominală, disconfort abdominal și durere abdominală, care rareori determină întreruperea tratamentului.

Rare: disgeuzie.

Tulburări hepatobiliare

Cu frecvență necunoscută: creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice.

Foarte rare: modificări anormale ale funcției hepatice (de exemplu, cu coleastă și icter), hepatită și insuficiență hepatică.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu frecvență necunoscută: pot să apară reacții cutanate de hipersensibilitate, cum sunt prurit, erupții cutanate tranzitorii, urticarie și fotosensibilitate.

Rare: alopecie.

Investigații diagnostice

Foarte rare: scăderea concentrațiilor plasmatice de sodiu.

Rare: creștere în greutate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

4.9 Supradozaj

Simptome

După ingestia unei supradoze, poate să apară hipoglicemie, cu durată de 12 până la 72 de ore și care poate să reapară după recuperarea inițială. Simptomele pot să nu fie prezente timp de până la 24 de ore după ingestie. În general, se recomandă supravegherea în spital. Pot apărea greață, vărsături și dureri epigastrice. În general, hipoglicemia poate fi însoțită de simptome neurologice, cum sunt neliniște, tremor, tulburări vizuale, tulburări de coordonare, somnolență, comă și convulsii.

Tratament

Tratamentul constă, în principal, în prevenirea absorbției prin inducerea de vărsături, apoi administrarea de apă sau limonadă cu cărbune activat (adsorbant) și sulfat de sodiu (laxativ). Dacă au fost ingerate cantități mari, este indicat lavajul gastric, urmat de administrarea de cărbune activat și sulfat de sodiu. În caz de supradozaj (sever), se recomandă spitalizarea într-o unitate de terapie intensivă. Se începe administrarea de glucoză cât mai curând posibil, dacă este necesar printr-o injecție intravenoasă în bolus de 50 ml soluție 50%, urmată de administrarea de soluție 10%, în perfuzie, cu monitorizarea strictă a glicemiei. În continuare, tratamentul trebuie să fie simptomatic.

În mod special, în cazul tratamentului hipoglicemiei la sugari și copii mici, cauzate de ingestia accidentală de Amaryl, doza de glucoză administrată trebuie atent monitorizată, pentru a evita posibilitatea producerii unei hiperglicemii periculoase. Glicemia trebuie monitorizată atent.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antidiabetice, exclusiv insuline: sulfonilureice, codul ATC: A1 0B B12.

Glimepirida este o substanță cu acțiune de scădere a glicemiei, activă pe cale orală, care aparține clasei sulfoniluree. Poate fi utilizată în diabetul zaharat non-insulinodependent.

Glimepirida acționează, în principal, prin stimularea eliberării de insulină din celulele beta pancreatice.

Similar altor sulfoniluree, acest efect se bazează pe creșterea sensibilității celulelor beta pancreatice la stimulul fiziologic, glucoza. În plus, glimepirida pare să aibă efecte extrapancreatice pronunțate, menționate și în cazul altor sulfoniluree.

Eliberarea de insulină

Sulfonilureele reglează secreția de insulină prin închiderea canalelor de potasiu ATP-dependente din membrana celulelor beta. Închiderea canalelor de potasiu induce depolarizarea membranei celulei beta, determinând – prin deschiderea canalelor de calciu – un influx crescut al calciului în celulă. Aceasta determină eliberarea de insulină prin exocitoză.

Glimepirida se leagă cu o viteză mare de disociere de o proteină a membranei celulei beta, care este asociată cu canalele de potasiu ATP-dependente, dar care este diferită de locul obișnuit de legare al sulfonilureelor.

Activitate extrapancreatică

Efectele extrapancreatice sunt reprezentate, de exemplu, de o îmbunătățire a sensibilității țesuturilor periferice la insulină și o scădere a captării insulinei de către ficat.

Captarea de glucoză din sânge în mușchiul periferic și țesutul adipos are loc cu ajutorul unor proteine speciale de transport, localizate în membrana celulară. Transportul glucozei în aceste țesuturi constituie etapa limitantă în utilizarea glucozei. Glimepirida crește foarte repede numărul moleculelor

de transport activ al glucozei prin membranele celulelor musculare și adipoase, determinând stimularea captării glucozei.

Glimepirida crește activitatea fosfolipazei C glicozil-fosfatidilinozitol specifice, ceea ce poate fi corelat cu lipogeneza și glicogenogeneza induse medicamentos în celulele adipoase și în celulele musculare izolate.

Glimepirida inhibă sinteza de glucoză la nivelul ficatului prin creșterea concentrației intracelulare de fructozo-2,6-bifosfat, care la rândul său inhibă gluconeogeneza.

Considerații generale

La persoanele sănătoase, doza orală minimă eficace este de aproximativ 0,6 mg. Efectul glimepiridei este dependent de doză și reproductibil. Răspunsul fiziologic la exercițiile fizice intense, scăderea secreției de insulină, este încă prezent sub tratament cu glimepiridă.

Nu a existat o diferență semnificativă în ceea ce privește efectul, indiferent dacă glimepirida a fost administrată cu 30 de minute înainte de masă sau imediat înainte de masă. La pacienții cu diabet zaharat, se poate obține un control metabolic bun pe parcursul a 24 de ore, cu o doză zilnică unică.

Deși metabolitul hidroxilat al glimepiridei determină o mică, dar semnificativă, scădere a glicemiei la persoanele sănătoase, acesta este răspunzător numai de o mică parte din efectul total al medicamentului.

Tratament asociat cu metformină

În cadrul unui studiu, s-a demonstrat un control metabolic îmbunătățit în cazul tratamentului asociat cu glimepiridă comparativ cu metformina administrată în monoterapie la pacienții cu control glicemic inadecvat la doza zilnică maximă de metformină.

Tratament asociat cu insulină

Datele privind tratamentul asociat cu insulină sunt limitate. La pacienții cu control glicemic inadecvat la doza maximă de glimepiridă, poate fi inițiată asocierea cu insulină. În două studii, cu această asociere s-a obținut aceeași îmbunătățire a controlului metabolic ca în cazul insulinei în monoterapie; totuși, în asocieri a fost necesară o doză medie mai mică de insulină.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Un studiu clinic controlat activ (glimepiridă până la 8 mg pe zi sau metformină până la 2000 mg pe zi) cu durata de 24 de săptămâni a fost efectuat la 285 de copii (cu vârstele cuprinse între 8-17 ani) cu diabet zaharat de tip 2.

Atât glimepirida cât și metformina au arătat o scădere semnificativă a HbA_{1c} față de valoarea inițială [glimepirida – 0,95 (se 0,41); metformina -1,39 (se 0,40)]. Totuși, glimepirida nu a întrunit criteriul de non-inferioritate față de metformină în ceea ce privește modificarea medie a HbA_{1c} față de valoarea inițială. Diferența între tratamente a fost de 0,44% în favoarea metforminei. Limita superioară (1,05) a intervalului de încredere de 95% pentru diferență nu a fost sub limita de 0,3% a non-inferiorității.

După tratamentul cu glimepiridă, nu s-au observat probleme noi de siguranță la copiii comparativ cu adulții cu diabet zaharat de tip 2. Nu sunt disponibile date de siguranță și eficacitate pe termen lung, la copiii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea glimepiridei este completă după administrarea orală. Ingestia alimentelor nu are influență relevantă asupra absorbției, doar viteza de absorbție este ușor diminuată. Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) sunt atinse după aproximativ 2,5 ore de la administrarea orală (cu o medie de 0,3 μg/ml la administrarea repetată a 4 mg pe zi) și există o relație liniară între doză și C_{max} și ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp).

Distribuție

Glimepirida are un volum de distribuție foarte mic (aproximativ 8,8 litri), aproape egal cu spațiul de distribuție al albuminei, se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (peste 99%) și are un clearance mic (circa 48 ml/min).

La animale, glimepirida se excretă în lapte. Glimepirida traversează bariera feto-placentară. Trecerea barierei hemato-encefalice se face în proporție mică.

Metabolizare și eliminare

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică, care este relevant pentru concentrațiile plasmatică în condițiile administrării de doze repetate, este în jur de 5 până la 8 ore. După doze mari, au fost observați timpi de înjumătățire plasmatică ușor prelungiți.

După administrarea unei doze unice de glimepiridă marcată cu izotop radioactiv, 58% din radioactivitate s-a regăsit în urină și 35% în materiile fecale. În urină nu s-a detectat substanță sub formă nemodificată. Atât în urină, cât și în materiile fecale, au fost identificați doi metaboliți – cel mai probabil rezultați din metabolizarea hepatică (principala enzimă este CYP2C9) - metabolitul hidroxi și metabolitul carboxi. După administrarea orală de glimepiridă, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al acestor metaboliți a fost de la 3 la 6 ore și, respectiv, de la 5 la 6 ore.

Compararea dozelor unice cu cele repetate, nu a evidențiat diferențe semnificative ale parametrilor farmacocinetici, iar variabilitatea intraindividuală a fost foarte mică. Nu există acumulare relevantă.

Grupe speciale de pacienți

Parametrii farmacocinetici au fost similari la bărbați și femei și, de asemenea, la pacienții tineri și vârstnici (peste 65 de ani). La pacienții cu clearance mic al creatininei, a fost observată o tendință de creștere a clearance-ului glimepiridei și de scădere a concentrației plasmatică medii, rezultând, cel mai probabil ca urmare a unei eliminări mai rapide datorită unei legări în proporție mai mică de proteinele plasmatică. Eliminarea renală a celor doi metaboliți a fost afectată. În general, la acești pacienți nu se așteaptă niciun risc suplimentar de acumulare.

La cinci pacienți fără diabet zaharat după o intervenție chirurgicală de canal biliar, parametrii farmacocinetici au fost similari cu cei observați la persoanele sănătoase.

Copii și adolescenți

Un studiu în condiții de aport alimentar, care a investigat farmacocinetica, siguranța și tolerabilitatea unei doze unice de 1 mg glimepiridă la 30 de copii și adolescenți (4 copii cu vârstele cuprinse între 10-12 ani și 26 de adolescenți cu vârstele cuprinse între 12-17 ani) cu diabet zaharat de tip 2, a arătat valorile medii ale $AUC_{(0-last)}$, C_{max} și $t_{1/2}$ similare cu cele observate anterior la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele preclinice observate au apărut la expuneri semnificativ mai mari decât expunerea maximă la om, astfel încât prezintă relevanță mică pentru utilizarea clinică, sau acestea au fost determinate de acțiunea farmacodinamică a substanței (hipoglicemie). Această constatare se bazează pe studii convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, studii de toxicitate după doze repetate, genotoxicitate, carcinogenitate și toxicitate asupra funcției de reproducere. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere (de embriotoxicitate, teratogenitate și toxicitate asupra dezvoltării), reacțiile adverse observate au fost considerate a fi secundare efectului hipoglicemiant indus de substanță la mamă și la descendenți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat,
amidonglicolat de sodiu (tip A),
stearat de magneziu,
celuloză microcristalină,

povidonă 25000

Amaryl 1 mg

oxid roșu de fer (E 172),

Amaryl 2 mg

oxid galben de fer (E 172), indigotină (E 132),

Amaryl 3 mg

oxid galben de fer (E 172),

Amaryl 4 mg

indigotină (E 132),

Amaryl 6 mg

galben amurg FCF (E 110).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Amaryl 1 mg, 2 mg, 3 mg și 4 mg

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Amaryl 6 mg

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere PVC/Aluminiu

14, 15 (numai pentru Amaryl 1 mg), 20, 28, 30, 50, 60, 90, 112, 120, 280 și 300 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Romania SRL
Strada Gara Herăstrău, nr. 4, Clădirea B, etajele 8-9
Sector 2, București
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Amaryl 1 mg: 2415/2010/01-12

Amaryl 2 mg: 2416/2010/01-11

Amaryl 3 mg: 2417/2010/01-11

Amaryl 4 mg: 2418/2010/01-11

Amaryl 6 mg: 2419/2010/01-11

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației: Februarie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2022