

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Amaryl 2 mg tablete  
Amaryl 3 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Amaryl 2 mg tableta sadrži 2 mg glimepirida.  
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 137,2 mg laktoze (u obliku hidrata) po tableti.

Jedna Amaryl 3 mg tableta sadrži 3 mg glimepirida.  
Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 137 mg laktoze (u obliku hidrata) po tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Amaryl 2 mg tablete su zelene, duguljaste tablete s razdjelnom crtom s obje strane.  
Amaryl 3 mg tablete su blijedožute, duguljaste tablete s razdjelnom crtom s obje strane.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Amaryl je indiciran za liječenje šećerne bolesti (diabetes mellitus) tipa 2 u slučaju kada pravilni način prehrane, tjelovježba i smanjenje tjelesne težine nisu dostatni.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Osnova uspješnog liječenja šećerne bolesti je pravilna prehrana, redovita tjelesna aktivnost te redovite kontrole krvi i urina. Tablete ili inzulin ne mogu nadomjestiti bolesnikovo nepridržavanje preporučene prehrane.

##### Doziranje

Doza se određuje prema rezultatima mjerenja glukoze u krvi i urinu.

Početna doza je 1 mg glimepirida dnevno. Ako se postigne dobra kontrola, tu dozu je potrebno primijeniti za terapiju održavanja.

Za različite režime doziranja dostupne su različite jačine glimepirida.

Ako kontrola nije zadovoljavajuća, dozu je potrebno povećati, na osnovu glikemijske kontrole, postupno, u intervalima od oko 1 do 2 tjedna između svakog koraka, na 2 mg, 3 mg ili 4 mg glimepirida dnevno.

Dozom većom od 4 mg dnevno bolji rezultati postižu se samo u iznimnim slučajevima. Maksimalna preporučena doza je 6 mg glimepirida dnevno.

U bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani maksimalnom dnevnom dozom metformina, može se započeti istodobno liječenje glimepiridom.

Uz održavanje doze metformina, liječenje glimepiridom počinje s niskom dozom koja se onda titrira do maksimalne dnevne doze, ovisno o željenoj razini metaboličke kontrole. Kombinirano liječenje potrebno je započeti uz strogi medicinski nadzor.

Ako bolesnici nisu odgovarajuće kontrolirani maksimalnom dnevnom dozom glimepirida, te ako je potrebno, može se započeti istodobno liječenje inzulinom. Uz održavanje doze glimepirida, uvodi se terapija niskom dozom inzulina koja se zatim titrira ovisno o željenoj razini metaboličke kontrole. Kombinirano liječenje potrebno je započeti uz strogi medicinski nadzor.

Obično je dostatna jedna doza glimepirida dnevno. Preporučuje se uzeti dnevnu dozu glimepirida neposredno prije ili tijekom obilnijeg doručka ili, ako nije bilo doručka, neposredno prije ili tijekom prvog glavnog jela.

Ako se zaboravi uzeti jedna doza, to se ne smije ispravljati povećanjem sljedeće doze.

Ako bolesnik razvije hipoglikemijsku reakciju na 1 mg glimepirida dnevno, to upućuje da se bolest može kontrolirati samo primjerenom prehranom.

Kako je poboljšanje kontrole šećerne bolesti povezano s povećanjem osjetljivosti na inzulin, tijekom liječenja potrebe za glimepiridom se mogu smanjiti. Kako bi se izbjegla hipoglikemija, potrebno je razmotriti pravovremeno smanjenje doze ili prekid liječenja. Promjena doze može, također, biti potrebna ako dođe do promjena tjelesne težine ili načina života bolesnika, ili ako se pojave neki drugi faktori koji mogu povećati rizik od hipoglikemije ili hiperglikemije.

#### *Prijelaz s drugih oralnih antidijabetika na glimepirid*

Općenito je moguće prijeći s drugih oralnih antidijabetika na glimepirid. Kod prijelaza na glimepirid, potrebno je uzeti u obzir jačinu i poluvrijeme prethodnog lijeka. U nekim slučajevima, posebice kod primjene antidijabetika s dugim poluvremenom (npr. klorpropamidom), preporučuje se period ispiranja (engl. *wash out*) prethodnog lijeka iz organizma od nekoliko dana, kako bi se smanjio rizik od hipoglikemijskih reakcija zbog dodatnog učinka.

Preporučena početna doza je 1 mg glimepirida dnevno. Na temelju terapijskog odgovora doza glimepirida može se postupno povećavati, kao što je ranije opisano.

#### *Prijelaz s inzulina na glimepirid*

U iznimnim slučajevima, kad je šećerna bolest tipa 2 regulirana inzulinom, može biti indiciran prelazak na glimepirid. Prijelaz je potrebno provesti pod strogim liječničkim nadzorom.

#### Posebne populacije

##### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre*

Kod bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre lijek je kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).

##### *Pedijatrijska populacija*

Nema dostupnih podataka o primjeni glimepirida u djece mlađe od 8 godina. Za djecu od 8 do 17 godina postoje ograničeni podaci o monoterapiji glimepiridom (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Dostupni podaci o sigurnosti i djelotvornosti u pedijatrijskoj populaciji su nedostatni, te se zbog toga takva primjena ne preporučuje.

#### Način primjene

Za peroralnu primjenu. Tablete treba progutati bez žvakanja s nešto tekućine.

### **4.3. Kontraindikacije**

Glimepirid je kontraindiciran u bolesnika sa sljedećim stanjima:

- preosjetljivost na djelatnu tvar, ostale derivate sulfonilureje ili sulfonamide ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- dijabetes ovisan o inzulinu,
- dijabetička koma,
- ketoacidoza,
- teški poremećaji funkcije bubrega ili jetre. U slučaju teških poremećaja funkcije bubrega ili jetre potrebno je prijeći na inzulin.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Amaryl se mora uzeti neposredno prije ili za vrijeme obroka.

Kada se obroci ne uzimaju na vrijeme ili kada se potpuno preskaču, liječenje glimepiridom može izazvati hipoglikemiju. Mogući simptomi hipoglikemije uključuju: glavobolju, jaku glad, mučninu, povraćanje, umor, pospanost, poremećaj spavanja, nemir, agresivnost, oslabljenu koncentraciju, budnost i brzinu reagiranja, depresiju, konfuziju, poremećaje govora i vida, afaziju, tremor, parezu, senzorne poremećaje, omaglicu, bespomoćnost, gubitak samokontrole, delirij, cerebralne konvulzije, somnolenciju i gubitak svijesti sve do kome i uključujući komu, plitko disanje i bradikardiju. Nadalje, mogu biti prisutni znaci adrenergičke proturegulacije kao što su znojenje, vlažna koža, anksioznost, tahikardija, hipertenzija, palpitacije, angina pectoris i srčane aritmije.

Klinička slika teškog napadaja hipoglikemije može nalikovati moždanom udaru.

Simptomi se gotovo uvijek mogu brzo kontrolirati hitnim unosom ugljikohidrata (šećera). Umjetni zaslađivači nemaju učinka.

Iz iskustva s ostalim derivatima sulfonilureje poznato je da se, usprkos uspješnim početnim protumjerama, hipoglikemija može ponovno pojaviti.

Teška hipoglikemija ili produžena hipoglikemija, samo privremeno kontrolirana uobičajenim količinama šećera, zahtijeva trenutno medicinsko liječenje, a ponekad hospitalizaciju.

Čimbenici koji pogoduju nastanku hipoglikemije uključuju:

- nespremnost ili (češće u starijih bolesnika) nesposobnost bolesnika za suradnju;
- pothranjenost, neredovito uzimanje ili preskakanje obroka ili razdoblja gladovanja;
- promjene u prehrani;
- neravnotežu između tjelesne aktivnosti i unosa ugljikohidrata;
- uzimanje alkohola, posebice u kombinaciji s preskakanjem obroka;
- oštećenje funkcije bubrega;
- ozbiljno oštećenje funkcije jetre;
- predoziranje Amarylom;
- određene nekompenzirane poremećaje endokrinog sustava koji djeluju na metabolizam ugljikohidrata ili na proturegulaciju hipoglikemije (npr. određeni poremećaji funkcije štitnjače i insuficijencija prednjeg režnja hipofize ili nadbubrežne žlijezde);
- istodobnu primjena nekih drugih lijekova (vidjeti dio 4.5).

Tijekom liječenja glimepiridom, potrebno je redovito kontrolirati razinu glukoze u krvi i mokraći. Dodatno se preporučuje određivanje udjela glikoziliranog hemoglobina.

Tijekom liječenja glimepiridom, potrebno je redovito kontrolirati jetrene i hematološke parametre (pogotovo leukocite i trombocite).

U stresnim situacijama (npr. pri ozljedama, akutnim operacijama, infekcijama praćenim vrućicom, itd.) može biti indiciran privremeni prijelaz na inzulin.

Nema iskustva s primjenom glimepirida u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre ili bolesnika na dijalizi. U bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega ili jetre indiciran je prijelaz na inzulin.

Liječenje bolesnika s nedostatkom G6PD derivatima sulfonilureje može dovesti do hemolitičke anemije. Budući da glimepirid pripada skupini derivata sulfonilureje, potreban je oprez u bolesnika s nedostatkom G6PD te je potrebno razmotriti alternativu derivatima sulfonilureje.

Amaryl sadrži laktozu hidrat.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ako se glimepirid uzima istodobno s određenim lijekovima, može se pojaviti neželjeno povećanje ili smanjenje hipoglikemijskog djelovanja glimepirida. Iz toga razloga ostali lijekovi smiju se uzimati samo uz znanje (ili na recept) liječnika.

Glimepirid se metabolizira pomoću citokroma P450 2C9 (CYP 2C9). Poznato je da na metabolizam glimepirida utječe istodobna primjena induktora CYP 2C9 (npr. rifampicin) ili inhibitora CYP 2C9 (npr. flukonazol).

Rezultati iz ispitivanja interakcija *in vivo*, zabilježeni u literaturi, pokazuju da flukonazol, jedan od najpotentnijih inhibitora CYP 2C9, dvostruko povećava AUC (površina ispod krivulje) glimepirida.

Na temelju iskustva s glimepiridom i ostalim sulfonilurejama moraju se spomenuti sljedeće interakcije.

Pojačano djelovanje na snižavanje glukoze u krvi, te stoga, u nekim slučajevima i pojava hipoglikemije, mogući su pri uzimanju sljedećih lijekova:

- fenilbutazon, azapropazon i oksifenbutazon,
- inzulin i oralni antidijabetici, kao što je metformin,
- salicilati i p-aminosalicilatna kiselina,
- anabolički steroidi i muški spolni hormoni,
- kloramfenikol, određeni dugodjelujući sulfonamidi, tetraciklini, kinolonski antibiotici i klaritromicin,
- kumarinski antikoagulansi,
- fenfluramin,
- dizopiramid,
- fibrati,
- ACE inhibitori,
- fluoksetin, MAO inhibitori,
- alopurinol, probenecid, sulfinpirazon,
- simpatolitici,
- ciklofosfamid, trofosfamid i ifosfamidi,
- mikonazol, flukonazol,
- pentoksifilin (parenteralne visoke doze),
- tritokvalin.

Slabije djelovanje na snižavanje glukoze u krvi, te stoga, porast razine glukoze u krvi mogući su pri uzimanju sljedećih lijekova:

- estrogeni i progesteroni,
- saluretici, tiazidski diuretici,

- lijekovi koje stimuliraju štitnjaču, glukokortikoidi,
- derivati fenotiazina, klorpromazin,
- adrenalin i simpatomimetici,
- nikotinska kiselina (visoke doze) i derivati nikotinske kiseline,
- laksativi (dugotrajna primjena),
- fenitoin, diazoksid,
- glukagon, barbiturati i rifampicin,
- acetazolamid.

H<sub>2</sub> antagonisti, beta-blokatori, klonidin i rezerpin mogu pojačati ili oslabiti učinak na snižavanje glukoze u krvi.

Pod utjecajem lijekova sa simpatolitičkim učinkom, kao što su beta-blokatori, klonidin, gvanetidin i rezerpin, znaci adrenergičke proturegulacije na hipoglikemiju mogu se smanjiti ili izostati.

Uzimanje alkohola može, na nepredvidljiv način, pojačati ili oslabiti hipoglikemijsko djelovanje glimepirida.

Glimepirid može pojačati ili oslabiti učinke derivata kumarina.

Kolesevelam se veže na glimepirid i smanjuje apsorpciju glimepirida iz probavnog trakta. Interakcija nije opažena kad se glimepirid uzimao najmanje 4 sata prije kolesevelama. Stoga, glimepirid je potrebno primjenjivati barem 4 sata prije kolesevelama.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

##### *Rizik povezan sa šećernom bolesti*

Abnormalne razine glukoze u krvi tijekom trudnoće povezane su s povećanom incidencijom kongenitalnih abnormalnosti i perinatalnim mortalitetom. Stoga se razina glukoze u krvi tijekom trudnoće mora pažljivo nadzirati kako bi se izbjegao teratogeni rizik. U tim je okolnostima potrebna primjena inzulina. Bolesnice koje planiraju trudnoću moraju o tome obavijestiti svoga liječnika.

##### *Rizik povezan s glimepiridom*

Nema odgovarajućih podataka o primjeni glimepirida u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost koja je vjerojatno bila povezana s farmakološkim djelovanjem (hipoglikemija) glimepirida (vidjeti dio 5.3).

Zbog navedenog se glimepirid ne smije primjenjivati tijekom cijele trudnoće.

U slučaju liječenja glimepiridom, ako bolesnica planira trudnoću ili ako je trudnoća utvrđena, potrebno je što prije prijeći na liječenje inzulinom.

##### Dojenje

Izlučivanje u majčino mlijeko u ljudi nije poznato. Glimepirid se izlučuje u mlijeko štakora. Budući da se ostali derivati sulfonilureje izlučuju u majčino mlijeko u ljudi te zbog rizika od hipoglikemije u dojenčadi, dojenje se tijekom liječenja glimepiridom ne preporučuje.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedena ispitivanja o djelovanju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Bolesnikova sposobnost koncentracije i reagiranja može biti oslabljena kao rezultat hipoglikemije ili hiperglikemije, ili npr. kao rezultat oslabljenog vida. To može predstavljati rizik u situacijama u kojima su te sposobnosti posebno važne (npr. upravljanje vozilima ili strojevima).

Bolesnike je potrebno savjetovati na mjere opreza kako bi izbjegli hipoglikemiju tijekom vožnje. To je posebice važno kod onih koji nisu svjesni ili koji su samo djelomično svjesni upozoravajućih simptoma hipoglikemije ili imaju česte epizode hipoglikemije. Potrebno je razmotriti je li preporučljivo upravljati vozilima i strojevima u tim okolnostima.

#### 4.8. Nuspojave

U tekstu ispod prikazane su sljedeće nuspojave iz kliničkih ispitivanja temeljene na iskustvu s glimepiridom i ostalim derivatima sulfonilureje, podijeljene u skupine prema MedRA klasifikaciji organskih sustava i u padajućem nizu prema učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija, leukopenija, granulocitopenija, agranulocitoza, eritropenija, hemolitička anemija i pancitopenija, koje obično prolaze nakon prekida liječenja		teška trombocitopenija s brojem trombocita manjim od $10.000/\mu\text{l}$ i trombocitopenična purpura.
Poremećaji imunološkog sustava		leukocitoklastični vaskulitis, blage reakcije preosjetljivosti koje se mogu razviti u teške reakcije s dispnejom, padom krvnog tlaka i ponekad šokom	moguća je ukrižena preosjetljivost sa sulfonilurejama, sulfonamidima ili sličnim tvarima
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipoglikemija <sup>1</sup>		
Poremećaji oka			prolazni poremećaji vida <sup>2</sup>
Poremećaji probavnog sustava		mučnina, povraćanje, proljev, osjećaj nadutosti i nelagode u abdomenu, bolovi u abdomenu koji rijetko dovode do prekida liječenja	disgeuzija
Poremećaji jetre i žuči		abnormalna funkcija jetre (npr. s kolestazom i žuticom), hepatitis i zatajenje jetre	povišena razina jetrenih enzima
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			mogu se javiti reakcije preosjetljivosti na koži poput svrbeža, osipa, urtikarije i fotoosjetljivosti, alopecija
Pretrage		smanjenje koncentracije natrija u	povećanje tjelesne težine <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Te hipoglikemijske reakcije uglavnom naglo nastaju, mogu biti teške i nisu uvijek lagane za liječenje. Pojava takvih reakcija ovisi, kao i u drugim načinima liječenja hipoglikemije, o individualnim faktorima kao što su prehrambene navike i doza (vidjeti dalje dio 4.4).

<sup>2</sup> Mogu nastati zbog promjena razina glukoze u krvi, posebice na početku liječenja.

<sup>3</sup> Glimepirid, kao i sve sulfonilureje, može dovesti do povećanja tjelesne težine.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## 4.9. Predoziranje

### Simptomi

Nakon ingestije prekomjerne doze može se pojaviti hipoglikemija, koja traje od 12 do 72 sata i koja se nakon početnog oporavka može ponovno javiti. Simptomi se ne moraju pojaviti prvih 24 sata nakon ingestije lijeka. Općenito se preporučuje promatranje u bolnici. Mogu se pojaviti mučnina, povraćanje i bol u epigastriju. Hipoglikemija, općenito, može biti praćena neurološkim simptomima poput nemira, tremora, poremećaja vida, problema koordinacije, pospanošću, komom i konvulzijama. Akutno predoziranje kao i dugotrajno liječenje previsokom dozom glimepirida može dovesti do teške hipoglikemije opasne po život.

### Liječenje

Čim se otkrije predoziranje Amarylom, potrebno je bez odlaganja obavijestiti liječnika. Bolesnik mora odmah uzeti šećer, ako je moguće u obliku glukoze, osim ako je liječnik već preuzeo odgovornost za liječenje predoziranja. Neophodno je pažljivo praćenje sve dok se liječnik ne uvjeri da je pacijent izvan opasnosti. Mora se imati na umu da se hipoglikemija može ponoviti nakon početnog oporavka.

U slučaju blage epizode hipoglikemije, liječenje se primarno sastoji od peroralne primjene glukoze. Reakcije teške hipoglikemije zahtijevaju hitno liječenje.

Značajno predoziranje lijekom Amaryl i teške reakcije sa znakovima poput gubitka svijesti ili drugih ozbiljnih neuroloških poremećaja su hitni medicinski slučajevi i zahtijevaju hitno liječenje. Indiciran je prijem u bolnicu u jedinicu intenzivnog liječenja.

Kod unosa velikih količina lijeka Amaryl indicirano je ispiranje želuca, unutar 1h od primjene, nakon čega se daje aktivni ugljen, natrijev sulfat i oktreatid. Primjenu glukoze potrebno je započeti što je prije moguće, prema potrebi intravenskom injekcijom u bolusu od 50 ml 50%-tne otopine, nakon koje se daje infuzija 10%-tne otopine uz strogu kontrolu glukoze u krvi kroz barem 24h. Alternativno se u odraslih bolesnika može razmotriti primjena glukagona. Daljnje liječenje mora biti simptomatsko.

U teškim slučajevima s dugotrajnim tijekom, hipoglikemija ili opasnost od ponovnog nastanka hipoglikemije može trajati nekoliko dana.

Posebice kad se liječi hipoglikemija zbog nehomičnog uzimanja glimepirida u dojenčadi i male djece, mora se pažljivo kontrolirati dozu primijenjene glukoze kako bi se izbjegla mogućnost pojave opasne hiperglikemije. Potrebno je strogo nadzirati koncentraciju glukoze u krvi.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

## 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje šećerne bolesti (antidijabetici); sulfonamidi, derivati ureje, ATK oznaka: A10BB12

Glimepirid je oralno aktivna hipoglikemijska tvar koja pripada skupini derivata sulfonilureje. Može se primjenjivati za liječenje šećerne bolesti neovisne o inzulinu.

### Mehanizam djelovanja

Glimepirid djeluje uglavnom stimuliranjem oslobađanja inzulina iz beta-stanica gušterače. Kao i kod ostalih derivata sulfonilureje, taj se učinak zasniva na pojačanom odgovoru beta-stanica gušterače na fiziološki poticaj glukoze. Osim toga, čini se da glimepirid ima izrazite učinke izvan gušterače što je odlika i ostalih derivata sulfonilureje.

### Oslobađanje inzulina

Derivati sulfonilureje reguliraju sekreciju inzulina zatvaranjem ATP-osjetljivih kalijevih kanala u membrani beta-stanice. Zatvaranje kalijevog kanala inducira depolarizaciju beta-stanice i rezultira, otvaranjem osjetljivih kalcijevih kanala, povećanim ulaskom kalcija u stanicu.

To dovodi do otpuštanja inzulina egzocitozom.

Glimepirid se velikom brzinom veže i otpušta s proteina na membrani beta-stanice koji je povezan s ATP-osjetljivim kalijevim kanalom, ali koji se razlikuje od uobičajenog mjesta na koje se vežu derivati sulfonilureje.

### Djelovanje izvan gušterače

Učinci izvan gušterače su, primjerice, poboljšanje osjetljivosti perifernog tkiva prema inzulinu i smanjenje jetrenog unosa inzulina.

Unos glukoze iz krvi u periferno mišićno i masno tkivo odvija se preko posebnih transportnih proteina, lokaliziranih na staničnoj membrani. Transport glukoze u ta tkiva ograničavajući je čimbenik u iskorištavanju glukoze. Glimepirid vrlo brzo povećava broj molekula aktivnih nosača glukoze u plazmatskoj membrani mišićnih i masnih stanica, što rezultira stimulacijom unosa glukoze.

Glimepirid povećava aktivnost glikozil-fosfatidilinozitol-specifične fosfolipaze C koja može biti povezana s lipogenezom induciranom lijekovima i glikogenezom u izoliranim masnim i mišićnim stanicama. Glimepirid inhibira stvaranje glukoze u jetri povećavajući unutar staničnu koncentraciju fruktoze-2,6-bisfosfata, što inhibira glukoneogenezu.

### Općenito

U zdravih osoba, minimalna učinkovita oralna doza iznosi oko 0,6 mg. Učinak glimepirida ovisi o dozi i reproducibilan je. Fiziološki odgovor na akutnu tjelesnu aktivnost, smanjenje sekrecije inzulina, postoji i nakon uzimanja glimepirida.

Nema značajne razlike u učinku ukoliko se lijek uzima 30 minuta prije ili neposredno prije jela. U bolesnika koji boluju od dijabetesa, dobra metabolička kontrola tijekom 24 sata može se postići jednom dnevnom dozom.

Iako hidroksi metabolit glimepirida uzrokuju maleno, no značajno snižavanje glukoze u serumu zdravih ljudi, to predstavlja samo maleni dio ukupnog učinka lijeka.

### Kombinirano liječenje s metforminom

Jedno je ispitivanje pokazalo da istodobna primjena glimepirida i metformina poboljšava metaboličku kontrolu u usporedbi s monoterapijom metforminom u bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani maksimalnom dozom metformina.

### Kombinirano liječenje s inzulinom

Podaci za kombinirano liječenje s inzulinom su ograničeni. Istodobno liječenje s inzulinom može se uvesti bolesnicima koji nisu odgovarajuće kontrolirani maksimalnom dozom glimepirida. U dva



ispitivanja, s kombiniranim liječenjem se postiglo jednako poboljšanje metaboličke kontrole kao i sa samim inzulinom; ipak, u kombiniranom liječenju bila je potrebna niža prosječna doza inzulina.

### Posebne skupine bolesnika

#### *Pedijatrijska populacija*

Provedeno je aktivno kontrolirano kliničko ispitivanje (glimepirid do 8 mg dnevno ili metformin do 2000 mg dnevno) u trajanju od 24 tjedna na 285 djece (8 do 17 godina) sa šećernom bolesti tipa 2. I glimepirid i metformin pokazali su značajno smanjenje HbA<sub>1c</sub> u odnosu na početne vrijednosti (glimepirid -0,95 (sg 0,41); metformin -1,39 (sg 0,40)). Glimepirid nije, međutim, dostigao kriterij neinferiornosti prema metforminu u srednjoj promjeni HbA<sub>1c</sub> u odnosu na početne vrijednosti. Razlika između liječenja iznosila je 0,44% u korist metformina. Gornja granica (1,05) 95% intervala pouzdanosti za razliku nije bila ispod 0,3% granice neinferiornosti.

Nakon liječenja glimepiridom nisu zabilježeni novi sigurnosni nalazi u djece u usporedbi s odraslim bolesnicima sa šećernom bolesti tipa 2. U pedijatrijskih bolesnika nisu dostupni podaci o dugotrajnoj učinkovitosti i sigurnosti.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Bioraspoloživost glimepirida nakon peroralne primjene je potpuna. Unos hrane nema značajan utjecaj na apsorpciju, jedino je brzina apsorpcije nešto smanjena. Maksimalna koncentracija u serumu ( $C_{max}$ ) je postignuta otprilike 2,5 sata nakon peroralnog unosa (srednja koncentracija 0,3 µg/ml za vrijeme višekratne doze od 4 mg dnevno) i postoji linearna povezanost između doze te  $C_{max}$  i AUC-a (površina ispod krivulje vrijeme/koncentracija).

### Distribucija

Glimepirid ima veoma malen volumen raspodjele (oko 8,8 l), što je donekle jednako distribucijskom prostoru albumina, veliki postotak vezanja za proteine (>99%) i nizak klirens (oko 48 ml/min).

U životinja se glimepirid izlučuje u mlijeko. Glimepirid prelazi u placentu. Prijelaz kroz krvnomoždanu barijeru je malen.

### Biotransformacija i eliminacija

Srednje dominantno poluvrijeme u serumu, koje je važno za serumsku koncentraciju u uvjetima višekratnog doziranja, iznosi oko 5 do 8 sati. Nakon visokih doza zapaženo je neznatno produljeno poluvrijeme.

Nakon jedne doze radioaktivno označenog glimepirida, 58% radioaktivnosti se pojavilo u mokraći i 35% u stolici. U mokraći nije bilo zabilježene nepromijenjene tvari. Dva metabolita, najvjerojatnije rezultat jetrenog metabolizma (glavni enzim je CYP2C9), pronađeni su u mokraći i stolici: to su hidroksi i karboksi derivati. Nakon peroralne primjene glimepirida, terminalno poluvrijeme tih metabolita bio je 3 do 6, odnosno 5 do 6 sati.

Usporedbom jednokratnog i višekratnog dnevnog doziranja nije uočena značajna razlika u farmakokinetici, a pojedinačna je varijabilnost bila vrlo mala.

Nije bilo značajnog nakupljanja lijeka.

### Posebne skupine bolesnika

Farmakokinetika je bila slična i u muškaraca i u žena, kao i u mlađih i u starijih (65 godina i više) bolesnika. U bolesnika s niskim klirensom kreatinina, postojala je sklonost porastu klirensa glimepirida i sniženju srednje serumске koncentracije, najvjerojatnije kao ishod bržeg izlučivanja zbog slabijeg vezivanja za proteine. Izlučivanje dvaju metabolita putem bubrega bilo je oslabljeno. U cjelini, smatra se da nema dodatnog rizika od nakupljanja u tih bolesnika.

U pet bolesnika koji nisu dijabetičari, farmakokinetika je nakon operacije žučnog mjehura bila slična farmakokinetici u zdravih ljudi.

#### *Pedijatrijska populacija*

Kliničko ispitivanje u kojem se nakon obroka ispitivala farmakokinetika, sigurnost i podnošljivost pojedinačne doze od 1 mg glimepirida u 30 pedijatrijskih bolesnika (4 djece od 10 do 12 godina i 26 djece od 12 do 17 godina) sa šećernom bolesti tipa 2 pokazalo je da su srednji  $AUC_{(0-last)}$ ,  $C_{max}$  i  $t_{1/2}$  slični već ranije opaženim vrijednostima u odraslih bolesnika.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Opaženi neklinički učinci pojavili su se pri izlaganju dozama znatno većim od maksimalnih kojima su izloženi ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu ili na povezanost s farmakodinamičkim učinkom (hipoglikemija) djelatne tvari. Ti nalazi temelje se na uobičajenim farmakološkim ispitivanjima o sigurnosti lijeka, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenosti te reproduktivne toksičnosti. Primijećene nuspojave koje se odnose na reproduktivnu toksičnost (obuhvaća embriotoksičnost, teratogenost i razvojnu toksičnost) smatrale su se sekundarnim hipoglikemijskim učincima uzrokovanim djelatnom tvari u ženki i potomstva.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat  
natrijev škroboglikolat, vrste A  
magnezijev stearat  
celuloza, mikrokristalična  
povidon 2500

Amaryl 2 mg: željezov oksid, žuti (E172), boja *indigo-carmin aluminium lake* (E132)  
Amaryl 3 mg: željezov oksid, žuti (E172)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3. Rok valjanosti

3 godine.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### 6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/Al blisteri.  
30 i 90 tableta.  
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### 6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francuska

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amaryl 2 mg tablete: HR-H-836629436

Amaryl 3 mg tablete: HR-H-851734879

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20.01.1997.

Datum posljednje obnove: 29.01.2015.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

01. rujna 2023.