

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Amaryl 1 mg tabletes
Amaryl 2 mg tabletes
Amaryl 3 mg tabletes
Amaryl 4 mg tabletes
Amaryl 6 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena tablete satur 1 mg glimepirīda (*Glimepiridum*).
Palīgvielas: satur arī 69,0 mg laktozes monohidrāta.
Viena tablete satur 2 mg glimepirīda (*Glimepiridum*).
Palīgvielas: satur arī 137,2 mg laktozes monohidrāta.
Viena tablete satur 3 mg glimepirīda (*Glimepiridum*).
Palīgvielas: satur arī 137,0 mg laktozes monohidrāta.
Viena tablete satur 4 mg glimepirīda (*Glimepiridum*).
Palīgvielas: satur arī 135,9 mg laktozes monohidrāta.
Viena tablete satur 6 mg glimepirīda (*Glimepiridum*).
Palīgvielas: satur arī 133,6 mg laktozes monohidrāta un 0,4 mg saulrieta dzeltenā alumīnija lakas (E110).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

Amaryl 1 mg
Tabletes ir sārtas, garenas, ar dalījuma līniju abās pusēs.
Amaryl 2 mg
Tabletes ir zaļas, garenas, ar dalījuma līniju abās pusēs.
Amaryl 3 mg
Tabletes ir gaiši dzeltenas, garenas, ar dalījuma līniju abās pusēs.
Amaryl 4 mg
Tabletes ir gaiši zilas, garenas, ar dalījuma līniju abās pusēs.
Amaryl 6 mg
Tabletes ir oranžas, garenas, ar dalījuma līniju abās pusēs.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Amaryl indicēts 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai, kad pietiekamu slimības kompensāciju nevar nodrošināt tikai ar diētu, fizisku aktivitāti un ķermeņa masas samazināšanu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai

Veiksmīgas cukura diabēta ārstēšanas pamatā ir pareizas diētas ievērošana, regulāra fiziskā aktivitāte, kā arī regulāra asins un urīna analīžu veikšana. Tabletes vai insulīns nevar kompensēt vielmāņas traucējumus, ja pacients neievēro ieteikto diētu.

Devu nosaka, ņemot vērā glikozes līmeņa asinīs un urīnā pārbaužu rezultātus.

Sākusdeva ir 1 mg glimepirīda dienā. Ja tiek sasniegta laba kompensācija, šī deva jālieto balstterapijai.

Dažādām dozēšanas shēmām ir pieejami dažādi stiprumi.

Ja kompensācija ir neapmierinoša, ņemot vērā glikēmijas pārbaužu rezultātus, deva pakāpeniski jāpalielina ar aptuveni 1–2 nedēļu starplaiku starp katru devas palielināšanas reizi līdz 2, 3 vai 4 mg glimepirīda dienā.

Par 4 mg lielāka glimepirīda dienas deva dod labākus rezultātus tikai atsevišķos gadījumos. Maksimālā ieteicamā dienas deva ir 6 mg glimepirīda.

Pacientiem, kuriem, lietojot metformīnu maksimālajā dienas devā, neizdodas panākt atbilstošu slimības kompensāciju, terapijā var tikt pievienots glimepirīds.

Turpinot metformīna lietošanu iepriekšējā devā, uzsāk terapiju ar mazu glimepirīda devu, kuru pēc tam atkarībā no vēlamā metaboliskās kompensācijas līmeņa palielina līdz pat maksimālajai dienas devai. Kombinēta terapija uzsākama stingrā medicīniskā uzraudzībā.

Pacientiem, kuriem nevar nodrošināt atbilstošu slimības kompensāciju ar Amaryl maksimālo dienas devu, nepieciešamības gadījumā var sākt vienlaikus terapiju ar insulīnu. Saglabājot glimepirīda devu, insulīna lietošanu sāk ar mazu devu un to pielāgo, ņemot vērā metaboliskās kontroles vēlamā līmeni. Kombinēta ārstēšana jāsāk stingrā medicīniskā uzraudzībā.

Parasti pietiek ar glimepirīda lietošanu vienreiz dienā. Šo devu ieteicams lietot neilgi pirms sārtīgām brokastīm vai to laikā; ja pacients brokastis neēd – neilgi pirms pirmās galvenās maltītes vai tās laikā.

Ja pacients aizmirst lietot zāles, to nedrīkst labot, palielinot nākamo devu.

Tabletes jānorij veselā veidā, uzdzertot nēdaudz šķidruma.

Ja pacientam rodas hipoglikēmija, lietojot 1 mg glimepirīda dienā, tas norāda, ka slimību iespējams kompensēt tikai ar diētu.

Tā kā cukura diabēta kompensācijas uzlabošanās saistīta ar jutības palielināšanos pret insulīnu, ārstēšanas gaitā var mazināties nepieciešamība pēc glimepirīda. Tādēļ, lai izvairītos no hipoglikēmijas, jāapsver laicīgas devas mazināšanas vai terapijas pārtraukšanas nepieciešamība. Ja mainās pacienta ķermeņa masa vai dzīvesveids, vai ir kāds cits faktors, kas palielina hipoglikēmijas vai hiperglikēmijas risku, arī var būt nepieciešama devas maiņa.

Cita perorāla hipoglikemizējoša līdzekļa nomaiņa ar Amaryl

Cita perorāla hipoglikemizējoša līdzekļa nomaiņa ar Amaryl parasti ir iespējama. Lai pārietu uz Amaryl lietošanu, jāņem vērā iepriekš lietoto zāļu stiprums un eliminācijas pusperiods. Dažos gadījumos, īpaši pret diabēta līdzekļu ar garu eliminācijas pusperiodu (piemēram, hlorpropamīda) lietošanas gadījumā, ieteicams dažu dienu "izvadīšanas" periods, lai mazinātu summārās darbības izraisītas hipoglikēmijas risku.

Ieteicamā sākumdeva ir 1 mg glimepirīda dienā. Ņemot vērā atbildes reakciju, glimepirīda devu var pakāpeniski palielināt kā norādīts iepriekš.

Insulīna nomaiņa ar Amaryl

Izņēmuma gadījumos, kad pacienti ar 2. tipa diabētu lieto insulīnu, var būt indicēta tā nomaiņa ar Amaryl. Nomaina jāveic stingrā medicīniskā uzraudzībā.

Īpašas pacientu grupas

Pacientiem ar pavājinātu nieru vai aknu darbību:

Skatīt apakšpunktu 4.3.

Bērniem un pusaudžiem

Dati par glimepirīda lietošanu pacientiem, kuri jaunāki par 8 gadiem, nav pieejami. Dati par glimepirīda lietošanu monoterapijas veidā 8-17 gadus veciem bērniem ir ierobežoti (skatīt apakšpunktu 5.1 un 5.2).

Pieejamie dati par preparāta lietošanas drošību un efektivitāti bērniem nav pietiekami, tādēļ šāda lietošana nav ieteicama.

4.3 Kontrindikācijas

Glimepirīds ir kontrindicēts pacientiem šādos gadījumos:

- paaugstināta jutība pret glimepirīdu, citiem sulfonilurīnvielas preparātiem vai sulfanilamīdiem vai pret kādu no palīgvielām,
- insulīnatkarīgs cukura diabēts,
- diabētiskā koma,
- ketoacidoze,
- smagas pakāpes nieru vai aknu darbības traucējumi. Smagas pakāpes nieru vai aknu darbības traucējumu gadījumā jāpāriet uz insulīnu.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Amaryl lietojams neilgi pirms ēšanas vai maltītes laikā.

Ja ēdienreizes ir neregulāras vai vispār tiek izlaistas, ārstēšana ar Amaryl var izraisīt hipoglikēmiju. Hipoglikēmijas iespējamie simptomi ir galvassāpes, stiprs izsalkums, slikta dūša, vemšana, gurdums, miegainība, traucēts miegs, nemiers, agresivitāte, koncentrēšanās spējas, modrības un reakcijas ātruma traucējumi, depresija, apjukums, runas un redzes traucējumi, afāzija, trīce, parēze, jušanas traucējumi, reibonis, bezpalīdzība, paškontroles trūkums, delīrijs, cerebrālas konvulsijas, miegainība un samaņas traucējumi līdz komai, sekla elpošana un bradikardija. Papildus iespējamās arī adrenergiskās kontrregulācijas pazīmes - pastiprināta svīšana, mitra āda, trauksme, tahikardija, hipertensija, sirdsklauves, stenokardija un sirds ritma traucējumi.

Smagas hipoglikēmijas klīniskā aina var atgādināt insultu.

Simptomus gandrīz vienmēr var ātri mazināt ar nekavējošu ogļhidrātu (cukura) lietošanu. Mākslīgie saldinatori nav efektīvi.

No citu sulfonilurīnvielas atvasinājumu lietošanas pieredzes zināms, ka, neskatoties uz sākotnēji veiksmīgiem pretpasākumiem, hipoglikēmija var atkārtoties.

Smagas vai ieilgušas hipoglikēmijas gadījumā, kas tikai īslaicīgi novērsta ar parasti lietoto cukura daudzumu, nepieciešama tūlītēja medicīniska ārstēšana un dažkārt arī hospitalizācija.

Hipoglikēmiju veicinoši faktori:

- pacienta nevēlēšanās vai (biežāk gados veciem pacientiem) nespēja sadarboties;
- nepietiekama uztura uzņemšana, neregulāras ēdienreizes, izlaistas ēdienreizes vai badošanās periodi;
- diētas maiņa;
- nelīdzsvarota fiziskā slodze un ogļhidrātu uzņemšana;
- alkohola lietošana, īpaši kombinācijā ar izlaistām ēdienreizēm;
- pavājināta nieru darbība;
- nopietni aknu darbības traucējumi;
- Amaryl pārdozēšana;
- daži nekompensēti endokrīnās sistēmas darbības traucējumi, kas ietekmē ogļhidrātu metabolismu vai hipoglikēmijas kontregulācijas mehānismu (piemēram, dažu vairogdziedzera darbības traucējumu un hipofīzes priekšējās daivas vai virsnieru garozas mazspējas gadījumā);
- dažu citu zāļu vienlaikus lietošana (skatīt apakšpunktu 4.5).

Ārstēšanas laikā ar Amaryl regulāri jākontrolē glikozes līmenis asinīs un urīnā. Turklāt ieteicams noteikt glikozilētā hemoglobīna daļu.

Ārstēšanas laikā ar Amaryl regulāri jāveic aknu darbības un asinsainas (īpaši leukocītu un trombocītu skaita) pārbaudes.

Spriedzes situācijās (piemēram, trauma, akūta operācija, infekcijas ar drudzi utt.) var būt indicēta īslaicīga pāreja uz insulīna lietošanu.

Nav pieredzes par Amaryl lietošanu pacientiem, kam izteikti pavājināta aknu darbība, kā arī pacientiem, kam tiek veikta dialīze. Pacientiem, kam izteikti pavājināta nieru vai aknu darbība, indicēta pāreja uz insulīna lietošanu.

Ārstējot ar sulfonilurīnvielas līdzekļiem pacientus, kuriem ir G6FD deficīts, var rasties hemolītiska anēmija. Tā kā glimepirīds pieder sulfonilurīnvielas līdzekļu grupai, jāievēro piesardzība pacientiem ar G6FD deficītu, un jāapsver alternatīva līdzekļa, kas nav sulfonilurīnvielas preparāts, lietošana.

Amaryl satur laktozes monohidrātu. Pacienti ar reti sastopamu iedzimtu galaktozes nepanesamību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot šīs zāles.

Amaryl 6 mg tabletes satur krāsvielu saulrieta dzeltenu FCF alumīnija laku (E110), kas var

izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Glimepirīdu lietojot vienlaikus ar dažām citām zālēm, iespējama nevēlama gan glimepirīda hipoglikemizējošās darbības pastiprināšanās, gan pavājināšanās. Tādēļ citas zāles drīkst lietot tikai ar ārsta ziņu (vai pēc viņa norādījuma).

Glimepiridīdu metabolizē citohroms P450 2C9 (CYP2C9). Zināms, ka tā metabolismu ietekmē vienlaikus lietoti CYP2C9 induktori (piemēram, rifampicīns) vai inhibitori (piemēram, flukonazols).

Literatūrā aprakstītie *in vivo* mijiedarbības pētījuma rezultāti liecina, ka viens no spēcīgākajiem CYP2C9 inhibitoriem - flukonazols palielina glimepirīda AUC aptuveni 2 reizes.

Nemot vērā glimepirīda un citu sulfonilurīnvielas atvasinājumu lietošanas pieredzi, minēta šāda mijiedarbība.

Lietojot kādu no šīm zālēm, iespējama glikozes līmeni pazeminošās darbības pastiprināšanās, līdz ar to dažos gadījumos var rasties hipoglikēmija:

- fenilbutazons, azapropazons un oksifenbutazons,
- insulīns un perorālie pretdiabēta līdzekļi, piemēram, metformīns,
- salicilāti un p-aminosalicilskābe,
- anaboliskie steroīdi un vīrišķie dzimumhormoni,
- hloramfenikols, noteikti ilgstošas darbības sulfanilamīdi, tetraciklīni, hinolonu grupas antibiotikas un klaritromicīns,
- kumarīna grupas antikoagulanti,
- fenfluramīns,
- dizopiramīds,
- fibrāti,
- AKE inhibitori,
- fluoksetīns, MAO inhibitori,
- allopurinols, probenecīds, sulfīnpirazons,
- simpatolītiskie līdzekļi,
- ciklofosfamīds, trofosfamīds un ifosfamīdi,
- mikonazols, flukonazols,
- pentoksifilīns (lielā devā parenterāli),
- tritokvalīns.

Lietojot kādu no šīm zālēm, iespējama glikozes līmeni pazeminošās darbības pavājināšanās, līdz ar to glikozes līmenis asinīs var paaugstināties:

- estrogēni un progestagēni,
- salurētiskie līdzekļi, tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi,
- vairogdziedzeri stimulējoši līdzekļi, glikokortikoīdi,
- fenotiazīna atvasinājumi, hlorpromazīns,
- adrenalīns un simpatomimētiskie līdzekļi,
- nikotīnskābe (lielā devā) un nikotīnskābes atvasinājumi,
- caurejas līdzekļi (lietojot ilgstoši),
- fenitoīns, diazoksīds,

- glikagons, barbiturāti un rifampicīns,
- acetazolamīds.

H₂ antagonisti, beta blokatori, klonidīns un rezerpīns var gan pastiprināt, gan pavājināt glikozes līmeni asinīs pazeminošo darbību.

Simpatolītisko līdzekļu, piemēram, beta blokatoru, klonidīna, guanetidīna un rezerpīna ietekmē hipoglikēmijas adrenerģiskās kontregulācijas pazīmes var pavājināties vai nebūt vispār.

Alkohola lietošana var pastiprināt vai pavājināt glimepirīda hipoglikemizējošo darbību neparedzamā veidā.

Glimepirīds var gan pastiprināt, gan pavājināt kumarīna atvasinājumu iedarbību.

4.6 Grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Ar cukura diabētu saistītais risks

Patoloģisks glikozes līmenis asinīs grūtniecības laikā saistīts ar lielāku iedzimtu patoloģiju un perinatālās mirstības biežumu. Tādēļ grūtniecības laikā stingri jāuzrauga glikozes līmenis asinīs, lai izvairītos no teratogēna riska. Šādā gadījumā jālieto insulīns. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, par to jāinformē ārsts.

Ar glimepirīdu saistītais risks

Nav pietiekamu datu par glimepirīda lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem novērota toksiska ietekme uz reproduktivitāti, kas var būt saistīta ar glimepirīda farmakoloģisko darbību (hipoglikēmija; skatīt apakšpunktu 5.3).

Tādējādi glimepirīdu nedrīkst lietot visu grūtniecības laiku.

Ja tiek lietots glimepirīds un paciente plāno grūtniecību vai grūtniecība jau iestājusies, ārstēšana nekavējoties jāaizstāj ar insulīnterapiju.

Zīdīšanas periods

Nav zināms par izdalīšanos cilvēka pienā. Glimepirīds izdalās žurku pienā. Tā kā citi sulfonilurīnvielas atvasinājumi izdalās ar mātes pienu un tādēļ pastāv hipoglikēmijas risks zīdaiņiem, glimepirīda lietošanas laikā zīdīšana nav ieteicama.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti.

Hipoglikēmijas vai hiperglikēmijas dēļ vai, piemēram, redzes pavājināšanās dēļ, var būt pavājināta pacienta spēja koncentrēties un reaģēt. Tas var radīt risku situācijās, kad šīs spējas ir īpaši svarīgas (piemēram, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus).

Pacientiem jāiesaka veikt piesardzības pasākumus, lai izvairītos no hipoglikēmijas transportlīdzekļa vadīšanas laikā. Tas ir īpaši svarīgi pacientiem, kas slikti jūt hipoglikēmijas brīdinošos simptomus vai nejūt tos vispār, un pacientiem, kam bieži mēdz būt hipoglikēmija. Jāapsver, vai šādos apstākļos vēlams vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Amaryl un citu sulfonilurīnvielas atvasinājumu lietošanas pieredze, balstīta uz klīniskajiem pētījumiem, liecina par šādām blakusparādībām, kuras sakārtotas pa sistēmas orgānu grupām un sastopamības samazinājuma secībā (ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100 - < 1/10$), retāk ($\geq 1/1000 - < 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Asinis un limfātiskās sistēmas traucējumi

Reti: trombocitopēnija, leukopēnija, granulocitopēnija, agranulocitoze, eritropēnija, hemolītiska anēmija un pancitopēnija, kas parasti izzūd pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Imūnās sistēmas traucējumi

Ļoti reti: leukocitoklastisks vaskulīts, vieglas paaugstinātas jutības reakcijas, kas var pārvērsties par nopietnām reakcijām ar elpas trūkumu, asinsspiediena pazemināšanos un dažreiz ar šoku. Nav zināmi: krustotas alerģiskas reakcijas ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, sulfanilamīdiem vai radniecīgām vielām.

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Reti: hipoglikēmija.

Šīs hipoglikēmijas reakcijas vairumā gadījumu attīstās strauji, var būt smagas un ne vienmēr viegli novēršamas. Tāpat kā lietojot citus hipoglikemizējošus līdzekļus, šādu reakciju attīstība atkarīga no tādiem individuāliem faktoriem kā diētas paradumi un zāļu deva (sīkāku informāciju skatīt apakšpunktā 4.4).

Acu bojājumi

Nav zināmi: glikozes līmeņa asinīs izmaiņu dēļ iespējami pārejoši redzes traucējumi, īpaši ārstēšanas sākumā.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ļoti reti: slikta dūša, vemšana, caureja, vēdera uzpūšanās, diskomforts un sāpes vēderā, kuru dēļ ārstēšana jāpārtrauc reti.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Nav zināmi: paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

Ļoti reti: aknu darbības traucējumi (piemēram, ar holestāzi un dzelti), hepatīts un aknu mazspēja.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Nav zināmi: ādas paaugstinātas jutības reakcijas var izpausties kā nieze, izsitumi, nātrene un fotosensibilizācija.

Izmeklējumi

Ļoti reti: pazemināta nātrijs jonu koncentrācija asinīs.

4.9 Pārdozēšana

Pēc pārdozēšanas ir iespējama hipoglikēmija, kas ilgst 12-72 h, un pēc sākotnējas

uzlabošanās var arī atkārtoties. Simptomi var neparādīties pat 24 stundas pēc zāļu lietošanas. Parasti ieteicama novērošana stacionārā. Var būt slikta dūša, vemšana un sāpes vēdera augšdaļā (epigastrijā). Parasti hipoglikēmiju var pavadīt neiroloģiski simptomi, piemēram, nemiers, trīce, redzes traucējumi, koordinācijas traucējumi, miegainība, koma un krampji.

Ārstēšana pirmkārt ietver uzsūkšanās aizkavēšanu, ierosinot vemšanu un pēc tam dzerot ūdeni vai limonādi ar aktivēto ogli (adsorbentu) un nātrija sulfātu (caurejas līdzekli). Ja lietots liels zāļu daudzums, indicēta kuņģa skalošana, pēc tam aktivētās ogles un nātrija sulfāta lietošana. Pārdozēšanas (smagas) gadījumā indicēta stacionārā intensīvās terapijas nodaļā. Pēc iespējas ātrāk jāsāk glikozes ievadīšana, nepieciešamības gadījumā *bolus* intravenozas injekcijas veidā jāievada 50 ml 50 % šķīduma, pēc tam jāveic 10 % šķīduma infūzija ar rūpīgu glikozes līmeņa kontroli asinīs. Turpmākai ārstēšanai jābūt simptomātiskai.

Ārstējot hipoglikēmiju, īpaši zīdaiņiem un maziem bērniem, kas nejauši apēduši Amaryl, rūpīgi jākontrolē ievadītās glikozes deva, lai izvairītos no bīstamas hiperglikēmijas. Rūpīgi jākontrolē glikozes līmenis asinīs.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Glikozes līmeni pazeminošie līdzekļi, izņemot insulīnus: sulfonamīdi, urīnvielas atvasinājumi. ATK kods: A10B B12.

Glimepirīds ir perorāli aktīva hipoglikemizējoša viela, kas pieder pie sulfonilurīnvielas atvasinājumu grupas. To var lietot insulīnneatkarīga cukura diabēta gadījumā.

Glimepirīds galvenokārt darbojas, stimulējot insulīna atbrīvošanos no aizkuņģa dziedzera bēta šūnām.

Tāpat kā citiem sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, šī iedarbība pamatojas uz aizkuņģa dziedzera bēta šūnu atbildes reakcijas pastiprināšanu pret fizioloģisko glikozes stimulāciju. Turklāt šķiet, ka glimepirīdam piemīt izteikta darbība ārpus aizkuņģa dziedzera, kas konstatēta arī citiem sulfonilurīnvielas atvasinājumiem.

Insulīna atbrīvošana

Sulfonilurīnvielas atvasinājumi regulē insulīna sekrēciju, slēdzot ATF atkarīgos kālija kanālus bēta šūnu membrānā. Kālija kanāla slēgšana izraisa bēta šūnas depolarizāciju un rezultātā, atveroties kalcija kanāliem, palielinās kalcija jonu iekļūšana šūnā.

Tas izraisa insulīna atbrīvošanos eksocitozes veidā.

Glimepirīds ar lielu apmaiņas ātrumu saistās pie bēta šūnas membrānas olbaltuma, kas saistīts ar ATF atkarīgo kālija kanālu, bet atšķiras no parastajām sulfonilurīnvielas atvasinājumu saistīšanās vietām.

Darbība ārpus aizkuņģa dziedzera

Darbība ārpus aizkuņģa dziedzera ir, piemēram, perifērisko audu jutības uzlabošana pret insulīnu un insulīna saistīšanās samazināšana aknās.

Glikozes pāreja no asinīm perifēriskos muskuļaudos un taukaudos notiek ar īpašu transporta olbaltumu, kas atrodas šūnu membrānās, palīdzību. Glikozes transports šajos audos ir glikozes

izmantošanas ātrumu ierobežojošais posms. Glimepirīds ļoti ātri palielina aktīvo glikozes transporta molekulu skaitu muskuļu un tauku šūnu plazmātiskās membrānās, kas veicina glikozes izmantošanu.

Glimepirīds palielina glikozil-fosfatidilinositola specifiskas fosfolipāzes C aktivitāti, kas varētu būt saistīta ar zāļu inducēto lipoģenēzi un glikoģenēzi izolētās tauku un muskuļu šūnās.

Glimepirīds kavē glikozes veidošanos aknās, palielinot fruktozes 2,6-bifosfāta koncentrāciju šūnā, kas, savukārt, kavē glikoneoģenēzi.

Vispārēja informācija

Veseliem cilvēkiem minimālā efektīvā perorālā deva ir aptuveni 0,6 mg. Glimepirīda darbība ir atkarīga no devas un atkārojama. Glimepirīda lietošanas gadījumā saglabājas fizioloģiskā reakcija pret akūtu fizisku slodzi – insulīna sekrēcijas samazināšanās.

Nenovēro būtisku atšķirību iedarbībā, zāles lietojot 30 min vai tieši pirms ēšanas. Cukura diabēta slimniekiem labu metabolisku kompensāciju 24 h var nodrošināt, zāles lietojot vienreiz dienā.

Lai gan glimepirīda hidroksimetabolīts nedaudz, taču statistiski nozīmīgi pazemināja glikozes līmeni serumā veseliem cilvēkiem, tas nosaka tikai nelielu daļu no kopējās zāļu iedarbības.

Kombinēta terapija ar metformīnu

Vienā pētījumā pēc kombinētas terapijas ar glimepirīdu ir pierādīta metaboliskās kompensācijas uzlabošanās salīdzinot ar pacientiem, kam, lietojot metformīnu monoterapijā maksimālajās devās, nebija adekvātas cukura diabēta kompensācijas.

Kombinēta terapija ar insulīnu

Nav daudz datu par kombinētu terapiju ar insulīnu. Pacientiem, kam nevar nodrošināt atbilstošu slimības kompensāciju ar maksimālo glimepirīda devu, vienlaikus var sākt ārstēšanu ar insulīnu. Divos pētījumos, lietojot šādu kombināciju, sasniedza tādu pašu metaboliskās kompensācijas uzlabošanos, kā lietojot tikai insulīnu; tomēr kombinētas terapijas gadījumā bija nepieciešama mazāka vidējā insulīna deva.

Īpašas pacientu grupas

Bērni un pusaudži

Ir veikts aktīvi kontrolēts (lietojot līdz 8 mg glimepirīda vai līdz 2000 mg metformīna dienā), 24 nedēļas ilgs pētījums ar 285 bērniem (vecumā no 8 līdz 17 gadiem) ar 2. tipa cukura diabētu. Gan glimepirīds, gan metformīns ievērojami samazināja sākotnējo HbA_{1c} koncentrāciju (glimepirīds – 0,95 (se 0,41); metformīns – 1,39 (se 0,40)). Tomēr glimepirīds, vērtējot pēc vidējām HbA_{1c} izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, nerasniedza kritērijus, kas liecina par līdzvērtību metformīnam. Šī atšķirība bija 0,44 % par labu metformīnam. Šīs atšķirības augšējā robeža (1,05) 95 % ticamības intervālā nebija mazāka par 0,3 % no līdzvērtības robežas. Pēc glimepirīda terapijas bērniem salīdzinājumā ar pieaugušiem 2. tipa cukura diabēta slimniekiem jauni ar drošību saistīti jautājumi nav fiksēti. Ilgtermiņa dati par preparāta efektivitāti un lietošanas drošību bērniem nav pieejami.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās: Glimepirīda biopieejamība pēc perorālas lietošanas ir pilnīga. Uztura uzņemšanai nav būtiskas ietekmes uz uzsūkšanos, nedaudz mazinās tikai uzsūkšanās ātrums. Maksimālā koncentrācija serumā (C_{max}) tiek sasniegta aptuveni 2,5 h pēc perorālas lietošanas (vidēji 0,3 µg/ml atkārtotu devu ievadīšanas gadījumā pa 4 mg dienā) un pastāv lineāra sakarība starp devas lielumu un gan C_{max} , gan AUC (laukumu zem laika/koncentrācijas līknes).

Izkliede: Glimepirīdam ir ļoti mazs izkļiedes tilpums (aptuveni 8,8 litri), kas aptuveni līdzinās albumīna izkļiedes tilpumam, tas izteikti saistās ar olbaltumiem (> 99 %), un tam ir mazs klīrenss (aptuveni 48 ml/min).

Dzīvniekiem glimepirīds izdalās ar mātītes pienu. Glimepirīds nonāk placentā. Slikti šķērso hemoencefalisko barjeru.

Biotransformācija un eliminācija: Vidējais dominējošais eliminācijas pusperiods serumā, kas saistīts ar koncentrāciju serumā vairākkārtējas devu ievadīšanas gadījumā, ir aptuveni 5 – 8 stundas. Pēc lielu devu lietošanas novēroja nedaudz ilgāku eliminācijas pusperiodu. Pēc radioaktīvi iezīmēta glimepirīda vienreizējas devas ievadīšanas 58 % radioaktivitātes konstatēja urīnā un 35 % – izkārnījumos. Urīnā nekonstatēja neizmainītu vielu. Divi metabolīti – hidroksiatvasinājums un karboksiatvasinājums, kas visticamāk rodas aknu metabolisma rezultātā (galvenais enzīms ir CYP2C9), tika konstatēti gan urīnā, gan izkārnījumos. Pēc glimepirīda perorālas lietošanas šo metabolītu terminālie eliminācijas pusperiodi bija attiecīgi 3-6 un 5-6 stundas.

Vienreizējas un atkārtotas reizi dienā devu ievadīšanas salīdzinājums neatklāja nozīmīgas farmakokinētikas atšķirības, ļoti maza bija arī mainība katram individuālam pacientam. Nenovēroja nozīmīgu kumulāciju.

Īpašas pacientu grupas

Vīriešiem un sievietēm, kā arī gados jauniem un gados veciem (> 65 g. v.) pacientiem farmakokinētika bija līdzīga. Pacientiem ar zemu kreatinīna klīrensu novēroja tendenci glimepirīda klīrensam palielināties un vidējai koncentrācijai serumā pazemināties, ko, domājams, izraisa paātrināta eliminācija samazinātas saistīšanās dēļ ar olbaltumiem. Abu metabolītu izvadīšana caur nierēm bija traucēta. Kopumā šādiem pacientiem nav paredzams papildus kumulācijas risks.

Farmakokinētika pieciem pacientiem, kas neslimoja ar cukura diabētu, pēc žultsvada operācijas bija līdzīga farmakokinētikai veseliem cilvēkiem.

Bērni un pusaudži

Pētījumā, kura laikā tika vērtēta preparāta farmakokinētika, lietošanas drošība un panesamība, 30 bērniem (4 bērniem vecumā no 10 līdz 12 gadiem un 26 bērniem vecumā no 12 līdz 17 gadiem) ar 2. tipa cukura diabētu lietojot vienreizējas, 1 mg lielas glimepirīda devas, tika novērots, ka vidējās $AUC_{(0-pēd.)}$, C_{max} un $t_{1/2}$ vērtības ir līdzīgas tām, kādas iepriekš ir novērotas pieaugušajiem.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Novērotās preklīniskās reakcijas attīstījās, lietojot ievērojami lielākas devas nekā maksimālā deva cilvēkam, kas liecina par šo reakciju mazo nozīmi klīniskā praksē. Šīs reakcijas bija saistītas arī ar vielas farmakodinamisko darbību (hipoglikēmija). Šie dati noteikti, ņemot vērā tradicionālo drošības farmakoloģijas, atkārtotu devu toksicitātes, genotoksicitātes, kancerogenitātes un reproduktīvās toksicitātes pētījumu rezultātus. Reprodukīvās toksicitātes pētījumos (tie ietvēra

embriotoksicitāti, teratogenitāti un attīstības toksicitāti) novērotās blakusparādības mātītēm un pēcnācējiem uzskatīja par sekundārām savienojuma izraisītās hipoglikēmiskās darbības rezultātā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts,
cietes nātrija glikolāts (A tips),
magnija stearāts,
mikrokristāliskā celuloze un
povidons 25000

Amaryl 1 mg: sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Amaryl 2 mg: dzeltenais dzelzs oksīds (E172), indigo karmīna alumīnija laka (E132).

Amaryl 3 mg: dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Amaryl 4 mg: indigo karmīna alumīnija laka (E132).

Amaryl 6 mg: saulrieta dzeltenā FCF alumīnija laka (E110).

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

Amaryl 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg un 6 mg tabletes: 3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Amaryl 1 mg, 2 mg, 3 mg un 4 mg: Uzglabāt temperatūrā līdz 30° C.

Amaryl 6 mg: Uzglabāt temperatūrā līdz 25° C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PVH/alumīnija blisteri.

14, 15 (tikai Amaryl 1 mg tabletes), 20, 28, 30, 50, 60, 90, 112, 120 un 280 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

sanofi-aventis Latvia SIA

Kr.Valdemāra 33-8, Rīga LV1010,

Latvija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURI

Amaryl 1 mg tabletes: 09-0321

Amaryl 2 mg tabletes: 09-0322

Amaryl 3 mg tabletes: 09-0323

Amaryl 4 mg tabletes: 09-0324

Amaryl 6 mg tabletes: 09-0333

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

03/08/2009 / 07/12/2009

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

09/2010