

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amaryl 2 mg tablety

Amaryl 3 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Amaryl 2 mg

Jedna tableta obsahuje 2 mg glimepiridu.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna tableta rovněž obsahuje 137,2 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Amaryl 3 mg

Jedna tableta obsahuje 3 mg glimepiridu.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna tableta rovněž obsahuje 137,0 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Amaryl 2 mg

Tablety jsou zelené, podlouhlé s půlicí rýhou na obou stranách.

Amaryl 3 mg

Tablety jsou světle žluté, podlouhlé s půlicí rýhou na obou stranách.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Amaryl je indikován k léčbě diabetes mellitus 2. typu, pokud dieta, fyzická aktivita a redukce hmotnosti samy o sobě nejsou dostačující.

4.2 Dávkování a způsob podání

Perorální podání

Základem úspěchu léčby diabetu je správná dieta, pravidelná fyzická aktivita, stejně jako rutinní kontroly krve a moči. Tablety nebo inzulin nemohou onemocnění kompenzovat, pokud pacient nedodrží doporučenou dietu a režimová opatření.

Dávkování

Dávka se stanovuje podle výsledků stanovení glukózy v krvi a moči.

Úvodní dávka je 1 mg glimepiridu denně. Pokud je dosaženo dostačující kontroly, má být tato dávka použita pro udržovací terapii.

Pro jiné dávkovací režimy jsou k dispozici příslušné síly přípravku.

Je-li kontrola nedostačující, dávka má být zvyšována na základě glykemické kontroly postupně v intervalech 1 až 2 týdnů až na dávku 2, 3, 4 mg glimepiridu denně.

Dávka více než 4 mg glimepiridu denně je účinná pouze ve výjimečných případech. Maximální doporučená dávka je 6 mg glimepiridu denně.

U pacientů, u kterých není dosaženo dostačující kontroly glykemie maximální denní dávkou metforminu, může být zahájena současná léčba glimepiridem.

Při ponechání udržovací dávce metforminu se zahájí současná léčba glimepiridem nízkou dávkou, kterou lze postupně zvyšovat podle požadovaného stupně metabolické kontroly až do maximální denní dávky. Kombinovaná terapie má být zahájena pod přísným lékařským dohledem.

U pacientů, u kterých ani při maximální denní dávce Amarylu není dosaženo adekvátní kontroly, se může, pokud je to nutné, zahájit současná inzulínová terapie. Zatímco se ponechává udržovací dávka glimepiridu, zahájí se léčba nízkou dávkou inzulínu a titruje se v závislosti na požadované úrovni metabolické kontroly. Kombinovaná terapie má být zahájena pod přísným lékařským dohledem.

Obvykle je dostačující dávka glimepiridu podaná v jedné denní dávce. Doporučeno je užít tuto dávku krátce před nebo během vydatné snídaně nebo u pacientů, kteří nesnídají, krátce před nebo během prvního hlavního jídla.

Zapomenutá dávka nemá být doplňována zvýšením následující dávky.

Pokud má pacient hypoglykemickou reakci při dávce 1 mg glimepiridu denně, znamená to, že pro kontrolu zvýšené glykemie mohou postačovat pouze dietní opatření.

Zlepšení kompenzace diabetu v průběhu léčby je spojeno s vyšší citlivostí na inzulín, takže dávka glimepiridu se může snižovat. Aby se předešlo hypoglykemii, je nutné pamatovat na včasné snížení dávky nebo přerušení terapie. Změna dávky může být také nezbytná, pokud dojde ke změně hmotnosti pacienta nebo ke změně jeho životního stylu nebo jiných faktorů, které mohou zvýšit riziko výskytu hypo-nebo hyperglykemie.

Převedení na Amaryl z jiných perorálních antidiabetik

Převedení z jiného perorálního antidiabetika na Amaryl lze obecně provést, musí se počítat se silou a trváním účinku předchozího léčivého přípravku. V některých případech, zvláště u antidiabetik s dlouhotrvajícím účinkem (např. chlorpropamid), je doporučováno dodržet několikadenní „vymývací (wash out) období“, aby se minimalizovalo riziko hypoglykemické reakce způsobené sumací účinků.

Doporučuje se začít s dávkou 1 mg glimepiridu denně. Na základě odezvy se dávka glimepiridu může postupně zvyšovat, jak bylo uvedeno dříve.

Převedení pacienta z léčby inzulínem na Amaryl

Ve výjimečných případech může být pacient s diabetes mellitus 2. typu, který byl léčen inzulínem, převeden na léčbu přípravkem Amaryl. Tato změna léčby musí být přísně sledována lékařem.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater:

Viz bod 4.3.

Pediatrická populace

Údaje o používání glimepiridu u pacientů mladších 8 let nejsou k dispozici. U dětí ve věku od 8 do 17 let existují omezené údaje o použití glimepiridu v monoterapii (viz bod 5.1 a 5.2).

Dostupné údaje o bezpečnosti a účinnosti nejsou u dětské populace dostačující, a proto není takové použití doporučeno.

Způsob podání

Tablety se polykají celé bez rozkousání a zapíjejí se tekutinou.

4.3 Kontraindikace

Glimepirid je kontraindikován u pacientů s následujícími onemocněními:

- hypersenzitivita na glimepirid, jiné deriváty sulfonylurey nebo sulfonamidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- diabetes mellitus 1. typu,
- diabetické kóma,
- ketoacidóza,
- vážné poruchy ledvinných nebo jaterních funkcí. V případě těžké ledvinné nebo jaterní nedostatečnosti je vyžadováno převedení pacienta na inzulin.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Amaryl se musí užívat těsně před jídlem nebo během jídla.

Pokud je příjem jídel v nepravidelných hodinách nebo je-li vynecháváno jídlo, léčba Amarylem může vést k hypoglykemii. Možné příznaky hypoglykemie jsou bolest hlavy, vlčí hlad, nauzea, zvracení, letargie, ospalost, poruchy spánku, neklid, agresivita, porucha koncentrace, bdělosti a reaktivity, deprese, zmatenost, poruchy řeči a vidění, afázie, třes, parézy, poruchy čítí, závratě, bezmocnost, ztráta sebekontroly, delirium, cerebrální křeče, somnolence a ztráta vědomí až kóma, mělké dýchání, bradykardie. Dále mohou být přítomny projevy adrenergických kontraregulačních mechanismů, jako je pocení, studená a vlhká kůže, úzkost, tachykardie, hypertenze, palpitace, angina pectoris, srdeční arytmie.

Klinický obraz těžké hypoglykemie může připomínat cévní mozkovou příhodu.

Příznaky lze téměř vždy rychle zvládnout okamžitým podáním sacharidů (cukr). Umělá sladidla jsou neúčinná.

Ze zkušenosti s jinými deriváty sulfonylurey je známo, že navzdory úvodním úspěšným opatřením se může hypoglykemie opakovat.

Těžká nebo prolongovaná hypoglykemie, pouze dočasně kompenzovaná běžnou dávkou cukru, vyžaduje bezprostřední léčbu a sledování lékařem, v některých případech i hospitalizaci.

Faktory predisponující k hypoglykemii jsou:

- neochota či (zejména u starších pacientů) neschopnost spolupracovat
- podvýživa, nepravidelný příjem potravy, vynechávání jídel či období půstu
- změna diety
- nerovnováha mezi fyzickým výdejem a příjmem sacharidů
- konzumace alkoholu, zvláště v kombinaci s vynecháváním jídel
- porucha funkce ledvin
- závažná porucha funkce jater
- předávkování Amarylem
- některá nekompenzovaná onemocnění endokrinního systému ovlivňující metabolismus glycidů nebo kontraregulační mechanismy hypoglykemie (např. některé poruchy funkce štítné žlázy, adenohypofýzy nebo nedostatečnost kůry nadledvin)
- současné podávání některých jiných léčivých přípravků (viz bod 4.5).

Během léčby Amarylem musí být pravidelně měřena hladina glukózy v krvi a v moči. Dále se doporučuje pravidelné stanovování glykosylovaného hemoglobinu.

Během léčby Amarylem jsou nezbytná pravidelná jaterní a hematologická sledování (zejména leukocytů a trombocytů).

Ve stresových situacích (např. úraz, akutní operace, infekce spojená s horečkou) může být indikována dočasná změna léčby na léčbu inzulinem.

Dosud není zkušenost s podáváním Amarylu pacientům se závažnou poruchou funkce jater nebo pacientům na hemodialýze. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo ledvin je indikováno převedení na léčbu inzulinem.

Léčba pacientů s deficitem G6PD deriváty sulfonylurey může vést ke vzniku hemolytické anémie. Protože glimepirid patří do skupiny derivátů sulfonylurey, je třeba u pacientů s deficitem G6PD postupovat zvláště opatrně a zvážit alternativní léčbu nesulfonylureovým derivátem.

Amaryl 2 mg, 3 mg

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při užívání glimepiridu současně s některými jinými léčivými přípravky může dojít jak k nežádoucímu zvýšení, tak snížení hypoglykemického účinku glimepiridu. Z těchto důvodů mají být další léčivé přípravky užívány pouze s vědomím lékaře (nebo na předpis lékaře).

Glimepirid je metabolizován cytochromem P450 2C9 (CYP2C9). Je známo, že jeho metabolismus ovlivňuje současné podání CYP2C9 induktorů (např. rifampicin) nebo inhibitorů (např. flukonazol).

Výsledky interakční studie probíhající *in vivo* uvedené v literatuře ukazují, že AUC glimepiridu se přibližně 2x zvyšuje flukonazolem, který je jedním z nejúčinnějších CYP2C9 inhibitorů.

Na základě zkušeností s glimepiridem a s ostatními deriváty sulfonylurey jsou uvedeny následující interakce.

Potenciace hypoglykemického účinku, a tedy v některých případech i výskyt hypoglykemie, se může objevit při podávání některého z následujících léčivých přípravků:

- fenylbutazon, azapropazon a oxyfenbutazon,
- inzulin a perorální antidiabetika, jako je metformin,
- salicyláty a p-aminosalicylová kyselina,
- anabolické steroidy a mužské pohlavní hormony,
- chloramfenikol, určité dlouho působící sulfonamidy, tetracykliny, chinolonová antibiotika a klarithromycin,
- kumarinová antikoagulancia,
- fenfluramin,
- disopyramid,
- fibráty,
- ACE inhibitory,
- fluoxetin, inhibitory MAO,
- alopurinol, probenecid, sulfinpyrazon,
- sympatolytika,
- cyklofosfamid, trofosfamid a isofosfamid,
- mikonazol, flukonazol,
- pentoxifylin (vysoké dávky podávané parenterálně),
- tritochalin.

Oslabení hypoglykemického účinku a tedy hyperglykemie se může objevit při podávání některého z následujících léčivých přípravků:

- estrogeny a progestogeny,
- saluretika, thiazidová diuretika,

- hormony štítné žlázy, glukokortikoidy,
- fenothiazinové deriváty, chlorpromazin,
- adrenalin a ostatní sympatomimetika,
- kyselina nikotinová (ve vysokých dávkách) a její deriváty,
- laxativa (při dlouhodobém podávání),
- fenytoin, diazoxid,
- glukagon, barbituráty a rifampicin,
- acetazolamid.

Antagonisté H_2 receptorů, beta-blokátory, klonidin a reserpin mohou vést buď k zesílení, nebo k zeslabení hypoglykemického účinku.

Vlivem sympatolytik, jako jsou např. beta-blokátory, klonidin, guanethidin a reserpin, mohou být známky adrenergických kontraregulačních mechanismů hypoglykemie sníženy či mohou chybět.

Příjem alkoholu může potencovat nebo oslabovat hypoglykemický účinek glimepiridu nepředvídatelným způsobem.

Glimepirid může zeslabovat nebo zesilovat účinek kumarinových derivátů.

Kolesevelam se váže na glimepirid a snižuje absorpci glimepiridu z gastrointestinálního traktu. Pokud byl podán glimepirid nejméně 4 hodiny před kolesevelamem, nebyla pozorována žádná interakce. Z tohoto důvodu by měl být glimepirid podáván nejméně 4 hodiny před kolesevelamem.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Riziko spojené s diabetem

Abnormální hladiny glukózy v krvi během těhotenství jsou spojeny s vyšší četností vrozených vad a perinatální mortality. Aby se předešlo riziku teratogenity, je zapotřebí během těhotenství tyto hladiny pečlivě sledovat. Za těchto okolností je vyžadováno užívání inzulínu. Pacientky, které předpokládají, že by mohly být těhotné, mají informovat svého lékaře.

Riziko spojené s glimepiridem

Nejsou k dispozici potřebné údaje o použití glimepiridu u těhotných žen. Studie na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu, která byla zřejmě spojená s farmakologickým účinkem (hypoglykemie) glimepiridu (viz bod 5.3).

Z toho vyplývá, že glimepirid nemá být během celého těhotenství užíván.

V případě léčby glimepiridem, pokud pacientka plánuje těhotenství nebo zjistí, že je těhotná, má být léčba co nejdříve převedena na inzulínovou terapii.

Kojení

Není známo, zda se přípravek vylučuje do lidského mléka. Glimepirid je vylučován do mléka potkanů. Protože i jiné deriváty sulfonylurey jsou vylučovány do lidského mléka, a protože u kojených dětí existuje riziko hypoglykemie, kojení se během léčby glimepiridem nedoporučuje.

Fertilita

Údaje o vlivu na plodnost nejsou k dispozici.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie vlivu na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Pacientova schopnost koncentrace a reakce může být následkem hypoglykemie nebo hyperglykemie nebo např. následkem poruchy zraku zhoršena. To může představovat riziko v situacích, kde jsou tyto schopnosti zvláště důležité (např. při řízení vozidla nebo při obsluze strojů).

Pacient má být obeznámen s opatřeními, zabraňujícími vzniku hypoglykemie během řízení. To je důležité zejména u těch pacientů, kteří mají sníženou nebo chybějící vnímavost k varovným příznakům hypoglykemie nebo mají časté epizody hypoglykemie. Je třeba zvážit, zda řízení nebo obsluha strojů jsou za těchto okolností vhodné.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky z klinických hodnocení vycházejí ze zkušeností s použitím Amarylu a ostatních derivátů sulfonylurey jsou seříděny podle třídy orgánových systémů a zařazeny do seznamu dle frekvence výskytu dle následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: trombocytopenie, leukopenie, granulocytopenie, agranulocytóza, erytrocytopenie, hemolytická anémie a pancytopenie, které jsou ve většině případů po přerušení léčby vratné. Není známo: závažná trombocytopenie s počtem krevních destiček méně než 10000 / μ l a trombocytopenická purpura.

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: leukocytoklastická vaskulitida, mírné hypersenzitivní reakce, které se mohou vyvinout ve vážné reakce s dyspnoe, poklesem krevního tlaku a někdy šokem.

Není známo: Je možná zkřížená alergie s deriváty sulfonylurey, sulfonamidy nebo příbuznými látkami.

Poruchy metabolismu a výživy

Vzácné: hypoglykemie.

Tyto hypoglykemické reakce se většinou objeví náhle, mohou být závažné a není vždy snadné je upravit. Výskyt těchto reakcí závisí, tak jako u ostatních hypoglykemických terapií, na individuálních faktorech, jako jsou stravovací návyky a dávka (více viz bod 4.4).

Poruchy oka

Není známo: Zvláště na počátku léčby může dojít k přechodným poruchám zraku, které jsou způsobeny změnami glykemie.

Gastrointestinální poruchy

Velmi vzácné: nauzea, zvracení, průjem, břišní distenze, břišní diskomfort a bolesti břicha, které zřídka vedou k přerušení terapie.

Vzácné: dysgeuzie

Poruchy jater a žlučových cest

Není známo: Zvýšené hodnoty jaterních enzymů.

Velmi vzácné: porucha jaterních funkcí (např. spojených s cholestázou a žloutenkou) hepatitida a jaterní selhání.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Není známo: Mohou se vyskytnout alergické reakce, jako je svědění, kopřivka, vyrážka a fotosenzitivita.

Vzácné: alopecie

Vyšetření

Velmi vzácné: pokles sérové koncentrace sodíku.

Vzácné: zvýšení hmotnosti

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy

Po požití nadměrné dávky může dojít k hypoglykemii trvající 12 až 72 hodin, která se může po počátečním zotavení vrátit. Příznaky se nemusí projevit po dobu až 24 hodin po požití. Doporučuje se sledování v nemocnici. Objevit se může nauzea, zvracení a bolest v epigastriu. Hypoglykemie může být doprovázena neurologickými příznaky, jako jsou neklid, třes, poruchy vidění, problémy s koordinací, ospalost, kóma a křeče.

Akutní předávkování stejně jako dlouhodobá léčba příliš vysokou dávkou glimepiridu může vést k závažné život ohrožující hypoglykemii.

Léčba

Jakmile je zjištěno předávkování přípravkem Amaryl, musí být neprodleně informován lékař. Než se léčby předávkování ujme lékař, musí pacient ihned užít cukr, pokud možno ve formě glukózy. Pacienta je nutné pečlivě sledovat, dokud si lékař není jistý, že je pacient mimo nebezpečí. Je třeba mít na paměti, že hypoglykemie se může po počátečním ústupu opakovat.

V případě mírné hypoglykemické epizody spočívá léčba primárně v perorálním podávání glukózy. Závažná hypoglykemická epizoda vyžaduje okamžitou léčbu.

Významná předávkování přípravkem Amaryl a závažné reakce se známkami, jako jsou ztráta vědomí nebo jiné závažné neurologické poruchy jsou urgentní stavy a vyžadují okamžité ošetření. Je indikována hospitalizace na jednotce intenzivní péče.

Pokud bylo požito velké množství přípravku Amaryl, je do jedné hodiny od požití indikován výplach žaludku, následovaný podáním aktivního uhlí, sulfátu sodného a okteotidu. Glukóza má být podána co nejdříve, pokud je to nutné intravenózní injekcí bolusu 50 ml 50% roztoku, následovanou infuzí 10% roztoku při současném přísném monitorování glykemie po dobu minimálně 24 hodin. Alternativně lze u dospělých zvážit podání glukagonu. Následovat má symptomatická léčba.

V závažných případech s vleklým průběhem může hypoglykemie nebo nebezpečí opětovného návratu hypoglykemie přetrvávat několik dní.

Především při léčbě hypoglykemie z důvodu náhodného předávkování Amarylem u kojenců a malých dětí musí být dávka glukózy pečlivě kontrolována, aby se zabránilo možnosti vzniku závažné hyperglykemie. Glykemie má být pečlivě monitorována.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiabetika, kromě inzulínů: deriváty sulfonylmočoviny. ATC kód: A10B B12

Glimepirid je perorální antidiabetikum patřící k derivátům sulfonylurey. Může být použito k léčbě non-inzulin dependentního diabetes mellitus.

Mechanismus účinku

Glimepirid účinkuje především stimulací uvolňování inzulínu z beta buněk pankreatu.

Stejně jako u ostatních derivátů sulfonylurey je tento účinek založen na zvýšené odpovědi beta buněk pankreatu na fyziologickou stimulaci glukózou. Navíc má glimepirid výrazný extrapankreatický účinek, který se předpokládá rovněž u ostatních derivátů sulfonylurey.

Uvolňování inzulínu

Deriváty sulfonylurey ovlivňují sekreci inzulínu interakcí s ATP-senzitivními draslíkovými kanály v membráně beta buněk. Uzavření draslíkového kanálu vyvolává depolarizaci beta buněk a vede – otevřením vápníkových kanálů – ke zvýšenému vstupu vápníku do buněk.

To vede k uvolnění inzulínu exocytózou.

Glimepirid se mnohem rychleji váže a uvolňuje z vazby na protein v membráně beta buněk, který je spojen s ATP-senzitivním draslíkovým kanálem. Místo vazby je však odlišné od obvyklého vazebního místa sulfonylurey.

Extrapankreatické účinky

Extrapankreatické účinky jsou například zlepšení citlivosti periferních tkání k inzulínu a snížení vychytávání inzulínu játry.

Vychytávání glukózy z krve do periferní svalové a tukové tkáně se děje pomocí specifických transportních proteinů, lokalizovaných v buněčné membráně. Transport glukózy do těchto tkání je limitujícím krokem v rychlosti využití glukózy. Glimepirid velmi rychle zvyšuje počet aktivních přenašečů glukózy v plazmatické membráně svalových a tukových buněk, což vede ke stimulaci vychytávání glukózy.

Glimepirid zvyšuje aktivitu glykosyl-fosfatidylinositol-specifické fosfolipázy C, což může souviset s léky-indukovanou lipogenezí a glykogenezí v jednotlivých tukových a svalových buňkách.

Glimepirid inhibuje tvorbu glukózy v játrech zvýšením intracelulární koncentrace fruktózo-2,6-bisfosfátu, který inhibuje glukoneogenezi.

Celkově

U zdravých osob je minimální účinná perorální dávka přibližně 0,6 mg. Účinek glimepiridu závisí na dávce a je reprodukovatelný. Fyziologická odpověď na akutní fyzickou zátěž, tj. snížení sekrece inzulínu, je přítomna i při léčbě glimepiridem.

Bez ohledu na to, zda byl léčivý přípravek podán 30 minut před jídlem nebo bezprostředně před jídlem, není signifikantní rozdíl v účinku. U diabetických pacientů lze dosáhnout dobré metabolické kompenzace po dobu 24 hodin jednou denní dávkou.

Ačkoli hydroxy metabolity glimepiridu zapříčiňují malý, ale signifikantní pokles glykemie u zdravých osob, toto je pouze malým podílem na celkovém účinku látky.

Kombinovaná terapie s metforminem

Současnou léčbou glimepiridem a metforminem bylo dosaženo v jedné studii u neadekvátně kompenzovaných pacientů lepší metabolické kontroly, než při léčbě samotným metforminem při užití maximální dávky.

Kombinovaná terapie s inzulínem

Údaje pro kombinaci s inzulínem jsou omezené. U pacientů, u kterých ani při maximální denní dávce glimepiridu není dosaženo adekvátní kontroly, se může zahájit současná inzulínová terapie. Ve dvou studiích bylo kombinovanou terapií dosaženo stejného zlepšení metabolické kontroly, jako u samotného inzulínu. Při kombinované terapii však byly požadovány nižší průměrné dávky inzulínu.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Aktivní kontrolovaná klinická studie (glimepirid až do 8 mg denně nebo metformin až do 2000 mg denně) trvající 24 týdnů byla provedena u 285 dětí (ve věku 8-17 let) s diabetem 2. typu. Jak u glimepiridu, tak i u metforminu se během klinické studie projevilo významné snížení výchozích hodnot HbA_{1c} (glimepirid – 0,95 (SE 0,41); metformin – 1,39 (SE 0,40)). Glimepirid však nedosáhl kritéria non-inferiority vůči metforminu v průměrné změně od výchozích hodnot (baseline) HbA_{1c}.

Rozdíl mezi oběma typy léčby byl 0,44 % ve prospěch metforminu. Horní hranice (1,05) 95% konfidenčního intervalu pro rozdíl nebyla pod 0,3% hranici inferiority.

V porovnání s dospělými pacienty s diabetem 2. typu nebyla u dětí po léčbě glimepiridem pozorována žádná nová bezpečnostní rizika. Pro dětské pacienty nejsou k dispozici žádné dlouhodobé údaje o bezpečnosti a účinnosti.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání glimepiridu je úplná. Příjem potravy nemá na absorpci podstatný vliv a pouze rychlost absorpce je nepatrně snižena. Maximální sérové koncentrace (C_{max}) je dosaženo přibližně 2,5 hodiny po perorálním podání (0,3 mikrogramu/ml po opakovaném podání 4 mg glimepiridu denně) a existuje lineární závislost mezi dávkou a C_{max} a AUC (plocha pod křivkou čas/koncentrace).

Distribuce

Glimepirid má velmi malý distribuční objem (přibližně 8,8 litrů), který se zhruba rovná distribučnímu prostoru albuminu, vysokou proteinovou vazbu (> 99 %) a nízkou clearance (přibližně 48 ml/min). U zvířat se glimepirid vylučuje do mléka. Glimepirid prochází placentou. Průchod hematoencefalickou bariérou je nízký.

Biotransformace a eliminace

Průměrný sérový biologický poločas, který se vztahuje k sérovým koncentracím při opakovaném podávání, je 5 až 8 hodin. Po podání vysokých dávek byl zjištěn mírně delší poločas. Po jednorázovém podání radioaktivně značeného glimepiridu bylo 58 % radioaktivity detekováno v moči a 35 % ve stolici. V moči nebyla detekována nezměněná látka. Dva metabolity (hydroxy- derivát a karboxy- derivát), které vznikly pravděpodobně při metabolizaci v játrech (hlavním enzymem je CYP2C9), byly identifikovány v moči i ve stolici. Po perorálním podání glimepiridu byl terminální poločas těchto metabolitů 3 až 6 hodin resp. 5 až 6 hodin.

Srovnání jednorázového a opakovaného podávání jednou denně neprokázalo signifikantní farmakokinetické rozdíly. Individuální variabilita je velmi nízká, ke kumulaci nedochází.

Zvláštní skupiny pacientů

Farmakokinetika byla obdobná u mužů a u žen, stejně jako u pacientů mladých a starších (nad 65 let). U pacientů s nízkou clearance kreatininu byla pozorována tendence zvýšení clearance glimepiridu a snížení průměrných sérových koncentrací, pravděpodobně vyvolané rychlejší eliminací vzhledem k nižší proteinové vazbě. Renální eliminace obou metabolitů je snižena. Celkově není ani u těchto pacientů předpokládáné riziko kumulace.

Farmakokinetika u pěti nediabetických pacientů po operaci žlučových cest byla podobná jako u zdravých osob.

Pediatrická populace

Studie zkoumající farmakokinetiku, bezpečnost a tolerabilitu jednorázové dávky 1 mg glimepiridu u 30 pediatrických pacientů (4 děti ve věku 10 až 12 let a 26 dětí ve věku 12 až 17 let) s diabetem 2. typu ukázala střední $AUC_{(0-last)}$, C_{max} a $t_{1/2}$ obdobné hodnotám dříve pozorovaným u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Pozorované předklinické účinky se vyskytly při expozicích podstatně převyšujících maximální expozici u lidí, což naznačuje malou významnost pro klinické užití, nebo byly způsobeny farmakodynamickým působením (hypoglykemie) sloučeniny. Tato zjištění jsou stanovena na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, studií toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, karcinogenicity a reprodukční toxicity. V poslední zmíněné (zahrnující embryotoxicitu, teratogenitu a vývojovou toxicitu) byly pozorované nežádoucí účinky hodnoceny jako sekundární k hypoglykemickému účinku sloučeniny u samic a potomstva.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy,
sodná sůl karboxymetylškrobu (typ A),
magnesium-stearát,
mikrokrytalická celulóza,
povidon 25 000

Amaryl 2 mg

žlutý oxid železitý (E172), hlinitý lak indigokarmínu (E132),

Amaryl 3 mg

žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistry.

20, 28, 30, 50, 60, 90, 112, 120, 280 a 300 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi s.r.o., Generála Píky 430/26, 160 00 Praha 6, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Amaryl 2 mg : 18/233/97-C

Amaryl 3 mg : 18/234/97-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 3. 1997

Datum posledního prodloužení registrace: 7. 12. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 11. 2023