

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AMARYL 4 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Glimepirid 4 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) 135,85 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

İki yüzü çentikli, biplanar, açık mavi, oblong tabletler.

Tabletler çentik çizgisi boyunca iki eşit doza bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Kan şekeri düzeylerinin tek başına diyet, fiziksel egzersiz ve kilo kaybı ile yeterince kontrol edilemediği insüline bağımlı olmayan (Tip 2) diabetes mellitusta kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Prensip olarak AMARYL'in dozu istenen kan ve idrar glukoz düzeyine göre ayarlanır. Glimepirid dozu istenen metabolik kontrolü elde etmek için yeterli olan en düşük doz olmalıdır.

AMARYL tedavisi sırasında kan ve idrardaki glukoz düzeyleri düzenli olarak ölçülmelidir. Buna ilave olarak glikozillenmiş hemoglobinin düzeyinin de düzenli olarak ölçülmesi tavsiye edilmektedir.

Bir dozun alınmasının unutulması gibi hatalar, hiçbir zaman bunu takiben daha yüksek bir dozun alınması ile asla düzeltilmemelidir.

Bu gibi dozaj hatalarının (özellikle bir dozun atlanması veya bir öğünün atlanması gibi) üstesinden gelinmesi için alınacak önlemler veya bir dozun önerilen zamanda alınamaması gibi durumlarda ne yapılacağının doktor tarafından önceden hastaya açıklanması gerekir.

Başlangıç dozu ve doz ayarlaması:

Başlangıç dozu, günde bir kez 1 mg AMARYL'dir. Eğer gerekliyse, günlük doz artırılabilir.

Düzenli olarak kontrol edilen kan glukoz düzeylerine dayalı olarak, kademeli ve her kademe arasında 1-2 haftalık aralar olacak şekilde günlük doz 1 mg - 2 mg - 3 mg - 4 mg - 6 mg'a kadar artırılabilir.

Diyabeti kontrol altında olan hastalarda doz aralığı:

Diyabeti kontrol altında olan hastalarda olağan günlük doz genellikle 1 ile 4 mg arasındadır. Günde 6 mg'dan daha yüksek dozlar sadece hastaların çok küçük bir kısmında etkilidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Dozların uygulama sıklığı, doktor tarafından hastanın güncel yaşam tarzı dikkate alınarak kararlaştırılmalıdır.

Normalde günde tek bir AMARYL dozu yeterlidir. Bu dozun kahvaltıdan hemen önce ya da kahvaltı sırasında alınması, -hiçbir şey yenmemişse- ilk ana öğünden hemen önce ya da öğün sırasında alınması önerilmektedir.

AMARYL alındıktan sonra öğün atlamamak çok önemlidir.

Diyabet kontrolü düzeldikçe, insüline duyarlılık artmaktadır; dolayısıyla tedavi ilerledikçe glimepirid ihtiyacı düşebilir. Hipoglisemiden kaçınmak için AMARYL tedavisinde zamanla doz azaltımı veya kesilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Doz ayarlaması da;

- Hastanın ağırlığı değiştiğinde,
- Yaşam tarzı değiştiğinde,
- Hipoglisemiye veya hiperglisemiye karşı artmış bir duyarlılığa neden olabilecek diğer faktörler ortaya çıktığında göz önüne alınmalıdır. (bkz. Bölüm 4.4)

Normalde AMARYL tedavisi uzun süreli bir tedavidir.

Uygulama şekli:

AMARYL tabletleri çiğnenmeden yeterli miktarda sıvı ile (örneğin yarım bardak su) yutulmalıdır. Tabletler çentik çizgisi boyunca iki eşit doza bölünebilir.

AMARYL, yemeklerden kısa bir zaman önce veya yemeklerle birlikte alınmalıdır.

Başka oral antidiyabetiklerden AMARYL'e geçiş: AMARYL ile diğer oral antidiyabetikler arasında kesin bir doz ilişkisi yoktur. AMARYL bu tip ajanların yerine kullanıldığı zaman, günlük başlangıç dozu 1 mg'dır. Bu durum bir diğer oral antidiyabetik ajanın maksimum dozundan olan geçişlerde bile uygulanır.

Daha önceki antidiyabetik ajanın etki süresi ve gücü göz önünde bulundurulmalıdır. İlaç alımına bir süre ara verilmesi, etkilerin birleşerek hipoglisemi riskini artırmasından kaçınmak için gerekli olabilir.

AMARYL, beta sitotropik olmayan, diğer oral antidiyabetiklerle kombine kullanılabilir.

Metformin ile birlikte kullanılması: Metformin veya glimepiridin günlük maksimum dozu ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda, her iki oral antidiyabetik ajan ile kombine kullanım tedavisine başlanabilir. Glimepirid veya metformin dozu devam ettirilirken, kombine tedavi olarak alınacak olan glimepirid veya metformin en düşük doz ile başlanmalı ve daha sonra metabolik kontrol için gerekli olan doz, maksimum günlük dozu geçmeyecek şekilde, ayarlanmalıdır. Kombine tedavi yakın medikal gözlem altında uygulanmalıdır.

AMARYL ayrıca insülin ile birlikte de kullanılabilir.

İnsülin ile birlikte kullanılması: AMARYL'in günlük maksimum dozu ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda, insülin ile kombine kullanım tedavisine başlanabilir. Glimepirid dozu devam ettirilirken, insülin tedavisine düşük dozla başlanır ve istenen metabolik düzey

elde edilene kadar dozu ayarlanır. Kombine tedavi yakın medikal gözlem altında uygulanmalıdır.

İnsüliniden AMARYL'e geçiş: İnsülin ile kan şekeri regülasyonu sağlanan bazı Tip 2 diyabet hastalarında, istisnai olarak, AMARYL'e geçiş gerekebilir. Bu geçiş yakın medikal gözlem altında yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek /Karaciğer yetmezliği:

AMARYL'in böbrek yetmezliğinde kullanımına ilişkin bilgiler sınırlıdır. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalar AMARYL'in kan şekeri düşürücü etkisine daha hassas olabilir (bkz. Bölüm 5.2)

AMARYL'in ciddi karaciğer ve böbrek bozukluğunda kullanımı kontrendikedir. Ciddi karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda uygun metabolik kontrolün sağlanması için insüline geçilmesi gereklidir.

Pediyatrik popülasyon:

Glimepiridin 8 yaşın altındaki hastalarda kullanımı ile ilgili veri yoktur. 8-17 yaş arasındaki çocuklarda, glimepiridin monoterapi şeklinde kullanımı ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2). Güvenlilik ve etkililik ile ilgili mevcut veriler pediyatrik popülasyon için yeterli olmadığından, glimepiridin bu hasta grubunda kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon

Farmakokinetik parametreler kadın ve erkekte, aynı zamanda genç ya da yaşlı (65 yaş üstü) kişilerde benzer niteliktedir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

AMARYL aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Glimepiride, diğer sülfonilürelelere veya sülfonamidlere veya bölüm 6.1'de verilen içeriğindeki diğer yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda
- Diabetes mellitus (Tip 1)
- Diyabetik ketoasidoz
- Diyabetik koma
- Ciddi böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu: Ciddi böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda insüline geçilmesi gereklidir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

AMARYL, yemeklerden kısa bir zaman önce veya yemeklerle birlikte alınmalıdır.

Yemekler düzensiz saatlerde yenildiğinde veya tamamen atlandığında, AMARYL ile tedavi hipoglisemiye neden olabilir. Hipogliseminin olası semptomları şunları içerir: baş ağrısı, aşırı açlık, mide bulantısı, kusma, halsizlik, uyku hali, düzensiz uyku, huzursuzluk, saldırganlık, konsantrasyon bozukluğu, uyanıklık ve tepki süresi, depresyon, kafa karışıklığı, konuşma ve görme bozuklukları, afazi, titreme, parezi, duyuşsal rahatsızlıklar, baş dönmesi, çaresizlik, öz kontrol kaybı, deliryum, serebral konvülsiyonlar, somnolans ve komaya kadar varan bilinç kaybı, sık solunum ve bradikardidir. Bununla birlikte, terleme, nemli cilt, anksiyete, taşikardi, hipertansiyon, çarpıntı, anjina pectoris ve kardiyak aritmiler gibi adrenerjik karşı regülasyon belirtileri mevcut olabilir.

Şiddetli bir hipoglisemik atağın klinik tablosu bir inmeye benzeyebilir.

Semptomlar hemen hemen her zaman, derhal alınan karbonhidratlar (şeker) ile kısa sürede kontrol altına alınabilir. Yapay tatlandırıcıların etkisi yoktur.

Diğer sülfonilürelerden, başlangıçtaki başarılı karşı önlemlere rağmen hipogliseminin tekrarlayabileceği bilinmektedir.

Sadece olağan şeker miktarlarıyla geçici olarak kontrol edilen şiddetli hipoglisemi veya uzun süreli hipoglisemi, acil tıbbi tedavi ve bazen hastaneye kaldırılmayı gerektirir.

Hipoglisemiyi destekleyen faktörler şunları içerir:

- Hastanın iletişim isteksizliği ya da (yaşlı hastalarda daha sık olarak) yetersizliği,
- Beslenme yetersizliği, düzensiz öğün aralıkları veya öğün atlama veya açlık süreleri,
- Diyetle değişiklikler,
- Fiziksel egzersiz ile karbonhidrat alımı arasında dengesizlik,
- Alkol tüketimi, özellikle öğün atlama ile bir arada olan,
- Böbrek fonksiyon bozukluğu,
- Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu,
- AMARYL doz aşımı,
- Karbonhidrat metabolizmasını etkileyen kompanse edilmemiş belirli endokrin sistem bozuklukları veya hipoglisemi karşı düzenlemesi (tiroid fonksiyonlarının belirli bazı bozukluklarında ve ön hipofiz veya kortikoadrenal yetmezliği örneğindeki gibi),
- Belirli diğer bazı ilaçlarla birlikte uygulama (bkz. Bölüm 4.5),

AMARYL ile tedavi sırasında, kan ve idrar glukoz düzeylerinin düzenli takibi yapılmalıdır. Bununla birlikte, glikozile hemoglobin oranının saptanması da önerilir.

AMARYL ile tedavi sırasında, düzenli hepatik ve hematolojik takip (özellikle de lökosit ve trombosit takibi) yapılması gerekir.

Stres durumlarında (örn. kazalar, akut ameliyatlar, ateşli enfeksiyonlar vb.) insüline geçici bir geçiş endike olabilir.

AMARYL'in ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya diyaliz hastalarında kullanımına ilişkin herhangi bir deneyim kazanılmamıştır. Şiddetli böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda insüline geçiş endikedir.

G6FD-eksikliği olan hastaların sülfonilürelerle tedavi edilmesi hemolitik anemiye neden olabilir. Glimepirid sülfonilüre sınıfına dahil olduğundan, G6FD-eksikliği olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunması ve bu hastalarda sülfonilüre sınıfından olmayan alternatif bir ilacın kullanımının düşünülmesi gerekir. Pazarlama sonrası raporlarda, G6PD eksikliği olmayan hastalarda da hemolitik anemi bildirilmiştir.

AMARYL'in içinde yardımcı madde olarak laktoz bulunur. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Glimepirid diğer bazı tıbbi ürünlerle aynı anda alınırsa, glimepiridin hipoglisemik etkisinde hem istenmeyen artışlar hem de azalmalar meydana gelebilir. Bu nedenle diğer tıbbi ürünler sadece doktorun bilgisi dahilinde (veya reçetesi ile) alınmalıdır.

Glimepirid, sitokrom P450 2C9 (CYP2C9) tarafından metabolize edilir. Glimepirid, CYP2C9 indükleyicileri (örn. Rifampisin) veya inhibitörleri (örn. Flukonazol) ile birlikte

uygulandığında bu durum dikkate alınmalıdır.

Literatürde bildirilen bir *in vivo* etkileşim çalışmasından elde edilen sonuçlar, en güçlü CYP2C9 inhibitörlerinden biri olan flukonazol tarafından glimepirid EAA'sının yaklaşık 2 kat arttığını göstermektedir.

Glimepirid ve diğer sülfonilürelerle olan deneyimlere dayanarak aşağıdaki etkileşimlerden bahsedilmelidir.

AMARYL'in kan glukozunu düşüren etkisinin artması (böylece örneğin hipoglisemi) aşağıdaki ilaçlarla alındığında oluşabilir.

İnsülin ve metformin gibi diğer oral antidiyabetikler, ADE inhibitörleri, anabolik steroidler ve erkek seks hormonları, kloramfenikol, kumarin deriveleri, siklofosfamid, disopiramid, fenfluramin, fibratlar, fluoksetin, ifosfamid, MAO inhibitörleri, mikonazol, flukonazol, paraaminosalisilik asit, pentoksifilin (yüksek doz parenteral), fenilbutazon, azapropazon, oksifenbutazon, probenesid, kinolon antibiyotikler, salisilatlar, sülfonpirazon, klaritromisin, sülfonamid antibiyotikler, tetrasiklinler, tritokualin, trofosfamid, allopürinol, sempatotolitikler.

AMARYL'in kan glukozunu düşüren etkisinin azalması, böylece kan glukozu seviyesinin yükselmesi aşağıdaki ilaçlarla alındığında oluşabilir.

Asetazolamid, barbitüratlar, diazoksit, tiyazid diüretikleri, adrenalın ve sempatomimetikler, glukagon, laksatifler (uzun süreli kullanım), nikotinik asit (yüksek dozlarda) ve nikotinik asit türevleri, östrojenler ve progestojenler, fenotiyazinler, klorpromazin, fenitoin, rifampisin, salüretikler, tiroidi uyaran ajanlar, glukokortikoidler.

H₂ antagonistleri, beta blokörler, klonidin ve rezerpin kan şekerini düşürücü etkinin artmasına ya da zayıflamasına yol açabilir.

Beta-blokörler, klonidin, guanetidin ve rezerpin gibi sempatotolitik ilaçların etkisi altında, hipoglisemiye karşı adrenerjik karşı düzenleme (adrenerjik refleks) belirtileri azalmış olabilir ya da hiç olmayabilir.

Alkol alımı, AMARYL'in kan şekerini düşürücü etkisini önceden tahmin edilemeyen bir biçimde artırabilir ya da zayıflatır.

Glimepiridle kumarin türevlerinin etkisi artabilir ya da azalabilir.

Safra asidi bağlayan reçineler: Kolesevelam glimepiride bağlanır ve gastrointestinal sistemden glimepiridin emilimini azaltır. Glimepirid kolesevelamdan en az 4 saat önce alındığında etkileşmenin olmadığı gözlenmiştir. Bu nedenle glimepirid kolesevelamdan en az 4 saat önce uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Glimepiridin 8 yaşın altındaki hastalarda kullanımı ile ilgili veri yoktur. 8-17 yaş arasındaki çocuklarda, glimepiridin monoterapi şeklinde kullanımı ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2). Güvenlilik ve etkililik ile ilgili mevcut veriler pediyatrik popülasyon için yeterli olmadığından, glimepiridin bu hasta grubunda kullanımı önerilmez.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

Diyabetle ilgili risk:

Gebelik döneminde gözlenen anormal kan glukozu düzeyleri, daha yüksek doğumsal anomali ve perinatal mortalite insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, teratojenik riski önlemek için gebelik döneminde kan glukozu düzeyleri yakından takip edilmelidir. Bu gibi durumlarda insülin kullanılması gerekir. Gebe kalmayı planlayan hastalar doktorlarını bilgilendirmelidir.

Glimepirid ile ilgili risk:

Glimepirid'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları, muhtemelen glimepiridin farmakolojik etkisi (hipoglisemi) ile ilişkili olan üreme toksisitesini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Sonuç olarak, glimepirid gebeliğin tamamı boyunca kullanılmamalıdır. Glimepirid ile tedavi durumunda, hasta gebe kalmayı planlıyorsa veya gebelik tespit edilirse, mümkün olan en kısa sürede insülin tedavisine geçilmelidir.

Laktasyon dönemi

İnsan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Glimepirid, sıçan sütüne geçer. Diğer sülfonilüreler anne sütüne geçtiğinden ve emzirilen bebeklerde hipoglisemi riski olduğundan, glimepirid tedavisi sırasında emzirme önerilmez.

Süte geçişi ile çocuklar tarafından alınma olasılığı ve zararını önlemek için AMARYL emziren anneler tarafından alınmamalıdır.

Eğer gerekliyse, AMARYL ile tedavi, emzirme sırasında durdurulmalıdır veya bu hastalarda insüline geçiş yapılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Fertilite (üreme yeteneği) ile ilgili veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Özellikle tedavinin başlangıcında veya tedavide değişiklik yapıldığında ya da AMARYL'in düzenli olarak alınmadığı durumlarda, hipo- veya hiperglisemiye bağlı olarak görme yeteneği, zihin kırılgılığı ve tepki verme yetenekleri bozulabilir. Bu durum, araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilir.

Hastalar, araç kullanırken hipoglisemi ortaya çıkmaması için gereken önlemleri almaları konusunda uyarılmalıdır. Bu uyarı, hipogliseminin uyarıcı semptomları konusunda bilinçli olmayan veya çok sık hipoglisemi atağı geçiren hastalar için özellikle önemlidir. Bu durumda, araç ve makine kullanımının uygun olup olmadığı değerlendirilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıda sıralanan istenmeyen etkilerin sıklığına ilişkin bilgiler şöyle tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Kan tablosunda değişiklikler oluşabilir.

Seyrek: Trombositopeni, lökopeni, granülositopeni, agranülositoz, eritrositopeni, hemolitik anemi veya pansitopeni gelişebilir. Bunlar genellikle ilacın kesilmesiyle geri dönüşlüdür. Bilinmiyor: Trombosit sayısının 10.000/mikrolitrenin altına düştüğü şiddetli trombositopeni ve trombositopenik purpura bildirilmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Lökositoklastik vaskülit; dispne, kan basıncında düşme ve bazen şokun eşlik ettiği ciddi reaksiyonlara ilerleyebilen hafif aşırı duyarlılık reaksiyonları.

Bilinmiyor: Sülfonilüreler, sülfonamidler veya ilişkili ilaçlarla çapraz alerjik reaksiyon.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hipoglisemi.

Çoğunlukla hipoglisemik reaksiyonlar hemen ortaya çıkar. Şiddetli olabilir ve her zaman düzeltilmesi kolay değildir. Bu tür reaksiyonların ortaya çıkması, diğer hipoglisemik tedavilerde olduğu gibi, beslenme alışkanlıkları ve doz gibi bireysel faktörlere bağlıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Özellikle tedavinin başlangıcında, kan şekeri düzeylerindeki değişikliğe bağlı olarak geçici görme bozukluğu görülebilir.

Gastrointestinal hastalıkları

Seyrek: Disguzi.

Çok seyrek: Nadiren tedavinin kesilmesine neden olabilen bulantı, kusma, midede baskı veya doluluk hissi, karın ağrısı ve ishal gibi gastrointestinal bozukluklar oluşabilir.

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Hepatik fonksiyon bozukluğu (örn. kolestaz ve sarılıkla birlikte), hepatit ve karaciğer yetmezliği.

Bilinmiyor: Karaciğer enzimlerinde yükselme.

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Seyrek: Alopesi.

Bilinmiyor: Deride aşırı duyarlılık reaksiyonları, kaşıntı, döküntü, ürtiker ve ışığa duyarlılık oluşabilir.

Araştırmalar

Seyrek: Kilo alımı.

Çok seyrek: Serum sodyum konsantrasyonunda azalma.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Aşırı dozun alınmasını takiben, 12-72 saat içinde hipoglisemi ortaya çıkabilir ve başlangıçtaki

iyileşmeden sonra tekrarlayabilir. Semptomlar, aşırı doz alımından sonraki 24 saat içinde görülmeyebilir. Genel olarak, hastanede takip önerilir. Bulantı, kusma ve epigastrik ağrı ortaya çıkabilir. Hipoglisemiye genellikle, huzursuzluk, titreme, görme bozuklukları, koordinasyon sorunları, uykusuzluk, koma ve konvülsiyonlar eşlik edebilir.

Tedavi

Tedavi öncelikle kusturarak emilimin önlenmesini ve ardından aktif kömür (adsorban) ve sodyum sülfat (müshil) ile su veya limonata içmekten oluşur. Büyük miktarlarda yutulmuşsa, gastrik lavaj, ardından aktif kömür ve sodyum sülfat endikedir. (Şiddetli) doz aşımı durumunda yoğun bakımda hastaneye yatış belirtilir. Mümkün olan en kısa sürede, gerekirse, 50 mL %50'lik solüsyonun bolus intravenöz enjeksiyonu ve ardından kan şekerinin sıkı takibi ile %10'luk solüsyonun infüzyonu ile glukoz uygulamasına başlanır.

Daha ileri tedavi semptomatik olmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Özellikle AMARYL'in bebekler ve küçük çocuklarda kazara alınmasına bağlı hipoglisemi tedavi edilirken, tehlikeli hiperglisemi meydana getirme olasılığından kaçınmak için, verilen glukoz dozu dikkatli olarak kontrol edilmelidir. Kan şekeri yakından izlenmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İnsülinler hariç, kan şekerini düşüren ilaçlar - Sülfonilüreler

ATC Kodu: A10BB12

Glimepirid, sülfonilüre grubuna ait oral olarak aktif hipoglisemik bir maddedir. İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitusta kullanılabilir.

Etki mekanizması

Glimepirid esas olarak pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını uyarak etki eder. Diğer sülfonilürelerde olduğu gibi bu etki, pankreatik beta hücrelerinin fizyolojik glukoz uyarısına karşı duyarlılığının artmasına dayanır. Bununla birlikte, glimepiridin, diğer sülfonilüreler için de öne sürülen, belirgin ekstrapankreatik etkileri olduğu görülmektedir.

İnsülin salınımı

Sülfonilüreler, beta hücre zarındaki ATP'ye duyarlı potasyum kanalını kapatarak insülin salınımını düzenler. Potasyum kanalının kapatılması, kalsiyum kanallarını açarak, beta hücresinin depolarizasyonunu indükler ve hücreye kalsiyum akışının artmasına neden olur.

Bu, ekzositoz yoluyla insülin salınımına yol açar.

Glimepirid, ATP'ye duyarlı potasyum kanalı ile bağlantılı olan ancak olağan sülfonilüre bağlanma bölgesinden farklı olan bir beta hücre membran proteinine yüksek bir değişim oranıyla bağlanır.

Ekstrapankreatik aktivite

Ekstra pankreatik etkiler, örneğin periferik dokunun insüline duyarlılığının artması ve karaciğer tarafından insülin alımının azalmasıdır.

Kandan periferik kas ve yağ dokularına glikoz alımı, hücre zarında bulunan özel taşıma proteinleri aracılığıyla gerçekleşir. Bu dokularda glikozun taşınması, glikoz kullanımında hız sınırlayıcı adımdır. Glimepirid, kas ve yağ hücrelerinin plazma zarlarındaki aktif glikoz taşıma moleküllerinin sayısını çok hızlı bir şekilde artırır ve bu da uyarılmış glikoz alımına neden olur.

Glimepirid, izole yağ ve kas hücrelerinde ilaca bağlı lipogenez ve glikojenez ile ilişkili olabilen glikosil-fosfatidilinositole özgü fosfolipaz C'nin aktivitesini artırır. Glimepirid, fruktoz-2,6-bifosfatın hücre içi konsantrasyonunu artırarak karaciğerde glikoz üretimini engeller ve bu da glukoneojenezi inhibe eder.

Genel

Sağlıklı bireylerde minimum etkili oral doz yaklaşık 0,6 mg'dır. Glimepiridin etkisi doza-bağımlıdır ve yeniden türetilir. Akut fiziksel egzersize verilen fizyolojik yanıt, yani insülin salgılanmasında azalma glimepirid altındayken hala mevcuttur.

İlacın, bir öğünden hemen önce veya 30 dakika önce verilmesi durumunda etkisinde önemli bir fark bulunmamıştır. Diyabetli hastalarda tek bir dozla 24 saat süre boyunca iyi metabolik kontrol elde edilebilir.

Her ne kadar glimepiridin hidroksi metaboliti sağlıklı gönüllülerde serum glukozunda küçük ancak anlamlı bir düşüşe yol açıyorsa da, bu toplam ilaç etkisinin sadece çok önemsiz bir kısmından sorumludur.

Metformin ile kombine tedavi

Bir çalışmada, maksimum metformin dozu ile yeterince kontrol edilmeyen hastalarda, tek başına metformine kıyasla, eşzamanlı glimepirid tedavisi için geliştirilmiş metabolik kontrol gösterilmiştir.

İnsülin ile kombine tedavi

Glimepiridin maksimum dozuyla uygun kontrol sağlanamayan hastalarda, birlikte insülin tedavisi başlatılabilir. Yapılan iki çalışmada, bu kombinasyonla metabolik kontrolde elde edilen düzelme, tek başına insülin ile elde edilenle aynı bulunmuştur; ancak kombinasyon tedavisinde daha düşük bir ortalama insülin dozuna ihtiyaç duyulmuştur.

Özel popülasyonlar

Pediyatrik popülasyon

Tip 2 diyabetli 285 çocukta (8-17 yaş) 24 haftalık aktif kontrollü bir klinik çalışma (günde 8 mg'a kadar glimepirid veya günde 2.000 mg'a kadar metformin) gerçekleştirilmiştir. Hem glimepirid hem de metformin, HbA_{1c}'de başlangıça göre önemli bir düşüş sergilemiştir (glimepirid -0,95 (se 0,41); metformin -1,39 (se 0,40)). Bununla birlikte, glimepirid, HbA_{1c}'nin başlangıça göre ortalama değişiklikte metformine eşit olmama kriterlerini karşılamamıştır. Tedaviler arasındaki fark metformin lehine %0,44'tür. Fark için %95 güven aralığının üst sınırı (1,05) %0,3 aşağılık olmayan marjın altında değildir.

Glimepirid tedavisini takiben, tip 2 diyabetli erişkin hastalara kıyasla çocuklarda güvenlikle ilgili yeni bir endişe kaydedilmemiştir. Pediyatrik hastalarda uzun vadeli etkililik ve güvenlilik verileri mevcut değildir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral uygulamadan sonra glimepiridin biyoyararlanımı tamamlanmıştır. Gıda alımının emilim üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur, sadece emilim hızı biraz azalır. Maksimum serum konsantrasyonlarına (C_{max}), oral alımdan 2,5 saat sonra (günde 4 mg'lık çoklu dozlama sırasında ortalama 0,3 mcg/mL) yaklaşık olarak ulaşılır ve doz ile hem C_{max} hem de EAA (zaman/konsantrasyon eğrisinin altındaki alan) arasında doğrusal bir ilişki vardır.

Dağılım:

Glimepirid, albumin dağılım hacmi ile hemen hemen eşit olan son derece düşük bir dağılım

hacmine (yaklaşık 8,8 litre), yüksek proteine bağlanma oranına (> % 99) ve düşük bir klirensi sahiptir (yaklaşık 48 mL/dakika). Hayvanlarda glimepirid sütle atılır. Glimepirid plasentaya transfer edilir. Kan beyin bariyerinin geçişi düşüktür.

Biyotransformasyon:

Çoklu doz koşulları altında serum konsantrasyonları ile ilgili olan ortalama baskın serum yarı ömrü yaklaşık 5 ila 8 saattir. Yüksek dozlardan sonra, biraz daha uzun yarı ömürler kaydedilmiştir.

Eliminasyon:

Tek doz radyoetiketli glimepiridden sonra radyoaktivitenin %58'i idrarda ve %35'i feçeste bulunmuştur. İdrarda değişmemiş madde saptanmamıştır. Büyük olasılıkla hepatik metabolizmadan kaynaklanan (ana enzim CYP2C9'dur) iki metabolit hem idrarda hem de feçeste tanımlanmıştır: hidroksi türevi ve karboksi türevi. Oral glimepirid uygulamasından sonra, bu metabolitlerin terminal yarı ömürleri sırasıyla 3 ila 6 ve 5 ila 6 saat olmuştur.

Tekli ve çoklu günde bir kez dozun karşılaştırılması farmakokinetikte önemli bir farklılık göstermemiştir ve bireyler arası değişkenlik çok düşük bulunmuştur. Anlamli bir birikim görülmez.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Doz ile hem C_{maks} hem EAA (zaman/konsantrasyon eğrisinin altında kalan alan) arasında doğrusal bir ilişki vardır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

Farmakokinetik, erkek ve kadınlarda ve ayrıca genç ve yaşlı (65 yaş üstü) hastalarda benzerdi.

Böbrek yetmezliği:

Düşük kreatinin klirensi olan hastalarda, büyük olasılıkla daha düşük protein bağlanması nedeniyle daha hızlı bir eliminasyondan kaynaklanan, glimepirid klirensi artma ve ortalama serum konsantrasyonları düşme eğilimi vardı. İki metabolitin renal eliminasyonu bozulmuştur. Genel olarak, bu tür hastalarda herhangi bir ek birikme riski varsayılmamalıdır. Diyabeti olmayan 5 hastada safra kanalı cerrahisinden sonra incelenen farmakokinetik özelliklerin sağlıklı kişilerle benzer olduğu gözlenmiştir.

Pediyatrik hastalar:

Tip 2 diyabetli 30 pediyatrik hastada (10-12 yaşlarında 4 çocuk ve 12-17 yaşlarında 26 çocuk), 1 mg'lık tek bir glimepirid dozunun farmakokinetik özelliklerini, güvenliğini ve tolere edilebilirliğini inceleyen bir tokluk çalışmasında, ortalama EAA_(0-son), C_{maks} ve $t_{1/2}$ değerlerinin daha önceden erişkinlerde gözlenenle benzer olduğu gösterilmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Kronik toksisite

Sıçanlarda, farelerde ve köpeklerde yapılan subkronik ve kronik toksisite çalışmalarında serum glukozunda bir düşüş ve yanı sıra pankreasın beta hücrelerinde bir degranülasyon olduğu bildirilmiştir. Prensip olarak bu değişikliklerin geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir ve farmakodinamik etkisinin belirtisi olduğu düşünülmüştür. Köpeklerde yapılan bir kronik toksisite çalışmasında, en yüksek dozu (vücut ağırlığının kilogramı başına 320 mg) alan hayvanlardan ikisinde katarakt gelişmiştir. Sıgır lensi ile yapılan in vitro çalışmalarda ve sıçanlardaki incelemelerde katarakt geliştirici veya ortak olarak katarakt geliştirici bir potansiyel gösterilmemiştir.

Karsinojenisite

Sıçanlarda yaşam boyu yürütülen çalışmalarda herhangi bir karsinojenik potansiyel ortaya çıkmamıştır. Farelerde, adacık hücrelerinde hiperplazi ve adacık hücre adenomu insidansında artış görülmüştür, ancak bunların beta hücrelerinin kronik stimülasyonu neticesinde geliştiği düşünülmüştür. Glimepirid herhangi bir mutajenik veya genotoksik etki göstermemiştir.

Üreme toksikolojisi

Sıçanlarda uygulanması neticesinde fertilite (üreme yeteneği), gebeliğin seyri veya doğum üstünde herhangi bir etki açığa görülmemiştir. Sezaryenle dünyaya gelen fötuslarda hafif büyüme geriliği mevcuttur. Kendiliğinden doğan, anneleri yüksek dozla tedavi edilmiş yavrularda humerus, femur, omuz ve kalça eklemlerinde anomaliler gözlenmiştir. Gebeliğin geç evresinde ve/veya laktasyon sırasında oral uygulanması, aynı uzuvlardaki deformitelere ve fetal ölüm sayısının artmasına yol açmıştır.

Glimepiridin doğan yavruların yetiştirilmesi, fiziksel gelişimi, işlevsel ve öğrenme davranışları, hafızası veya üreme yeteneği (fertilite) üzerinde belirgin bir etkisi bulunmamaktadır.

Glimepirid hayvanlarda süte geçmektedir.

Glimepirid anne sütüne geçtiğinden doğan yavru tarafından emzirme sırasında emilir. Anne sıçanlara yüksek dozda verildiğinde, meme emen genç sıçanlarda hipoglisemiye neden olur.

Sıçanlarda ve tavşanlarda malformasyonlar (örn. göz malformasyonları, fissürler ve kemik anomalileri) meydana gelmiştir. Sadece tavşanlarda ise düşüklerin ve rahim içinde ölümlerin sayısı artmıştır.

Üreme toksikolojisiyle ilgili bütün bulgular muhtemelen aşırı dozların farmakodinamik etkilerine bağlıdır ve maddeye spesifik değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Sodyum nişasta glikolat (Tip A)

Povidon 25000

Mikrokristal selüloz

Magnezyum stearat

İndigo karmin alüminyum lakı (E 132)

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Bu ürün 25°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/Alüminyum blister

30 tabletlik ambalajlarda

6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Şişli - İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

201/91

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.01.2003

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ