КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 18002247/223/20020600
Разрешение №
BG/MA/MP - 73366-8 10-11-2026
Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амарил 2 mg таблетки
Amaryl 2 mg tablets

Амарил 3 mg таблетки
Amaryl 3 mg tablets

Амарил 4 mg таблетки
Amaryl 4 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Амарил 2 mg съдържа 2 mg глимепирид (glimepiride).
Помощни вещества с известно действие: съдържа също 137,2 mg лактоза (като монохидрат) на таблетка.

Всяка таблетка Амарил 3 mg съдържа 3 mg глимепирид (glimepiride).
Помощни вещества с известно действие: съдържа също 137 mg лактоза (като монохидрат) на таблетка.

Всяка таблетка Амарил 4 mg съдържа 4 mg глимепирид (glimepiride).
Помощни вещества с известно действие: съдържа също 135,9 mg лактоза (като монохидрат) на таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Амарил 2 mg
Таблетките са зелени, овални с делителна черта от двете страни.

Амарил 3 mg
Таблетките са бледо жълти, овални с делителна черта от двете страни.

Амарил 4 mg
Таблетките са светло сини, овални с делителна черта от двете страни.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Амарил е показан за лечение на захарен диабет тип 2, когато само диетата, физическото натоварване и снижаването на телесното тегло са недостатъчни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Основата за успешното лечение на диабета са подходящата диета, редовната физическа активност, както и рутинното изследване на кръвта и урината. Таблетките или инсулинът не могат да компенсират нивата на кръвната захар, ако пациентът не спазва препоръчаната диета.

Дозировка
Дозата се определя според резултатите от изследванията на захарта в кръвта и урината.

Началната доза е 1 mg глимепирид дневно. Ако се постигне добро овладяване, тази доза трябва да се използва и за поддържаща терапия.
За различните режими на дозиране се предлагат подходящи концентрации.

Ако контролът е незадоволителен, дозата трябва да бъде увеличена съобразно степента на овладяване на кръвната захар, стъпаловидно с интервал от около 1 до 2 седмици между всяко стъпало, до 2 mg, 3 mg или 4 mg глимепирид на ден.
Доза над 4 mg глимепирид дневно дава по-добри резултати само в изключителни случаи.
Максималната препоръчителна доза е 6 mg глимепирид дневно.

При пациенти, които не са овладени адекватно с максималната дневна доза metformin, може да се започне съпътстващо лечение с глимепирид.
Дозата на metformin трябва да се запази, а лечението с глимепирид се започва с ниска доза, която се титрира в зависимост от желаното ниво на метаболитен контрол до максималната дневна доза. Комбинираната терапия трябва да се започва под строго медицинско наблюдение.

При пациенти, които не са овладени адекватно с максималната дневна доза Амарил, при необходимост може да се започне съпътстващо лечение с инсулин. При запазване дозата на глимепирид, инсулиновото лечение се започва с ниска доза, която се титрира в зависимост от желаното ниво на метаболитен контрол. Комбинираната терапия трябва да се започва под строго медицинско наблюдение.

Нормално, еднократна дневна доза глимепирид е достатъчна. Препоръчително е тази доза да се приема непосредствено преди, или по време на стабилна закуска, или ако няма такава, непосредствено преди, или по време на първото основно хранене.
Ако бъде пропусната доза, тя не бива да се компенсира с увеличаване на следващата доза.

Ако пациентът развие хипогликемична реакция от 1 mg глимепирид дневно, това означава, че той може да бъде овладян само с диета.

В хода на лечението, тъй като подобрението в контрола на диабета е свързано с по-висока инсулинова чувствителност, нуждите от глимепирид могат да намалеят. За избягване на хипогликемии, е уместно намаляване на дозата или спирането му. Промени в дозата могат да се наложат също и ако настъпят промени в теглото или начина на живот на пациента, или ако възникнат други фактори увеличаващи риска от хипо- или хипергликемия.

Преминаване от други перорални хипогликемични лекарствени продукти към Амарил
По принцип е възможно преминаване от други хипогликемични агенти към Амарил. За преминаването към Амарил, трябва да се вземат предвид мощността и полуживота на предходното лекарство. В някои случаи, особено при противодиабетни средства с дълъг полуживот (напр. chlorpropamide) е препоръчителен период на изчистване от няколко дни с оглед да се намали до минимум рискът от хипогликемични реакции вследствие адитивен ефект.

Препоръчителната начална доза е 1 mg глимепирид дневно. Въз основа на повлияването, дозата на глимепирид може да се увеличава стъпалообразно, по начина посочен по-горе.

Преминаване от инсулин към Амарил
В изключителни случаи, когато пациенти с диабет тип 2 са регулирани с инсулин, може да има показания за преминаване на Амарил. Преминаването трябва да се извършва под строго медицинско наблюдение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Специални популации
Пациенти с бъбречни и чернодробни нарушения
Вижте точка 4.3.

Педиатрична популация
Липсва опит за прилагането на глимепирид при деца под 8 годишна възраст. Опитът с глимепирид като монотерапия при деца на възраст от 8 до 17 годишна възраст е ограничен (вж. точка 5.1 и 5.2).
Поради ограничените данни за ефективността и безопасността в педиатричната популация не се препоръчва използването при тази възрастова група.

Начин на приложение
Таблетките трябва да се поглъщат, без да се дъвчат, с малко течност.

4.3 Противопоказания

Глимепирид е противопоказан при пациенти със следните състояния:

- свръхчувствителност към глимепирид, други сулфанилурейни продукти или сулфонамиди или към помощните вещества, изброени в точка 6.1
- инсулинозависим диабет (тип 1 захарен диабет)
- диабетна кома
- кетоацидоза
- тежки нарушения в бъбречната или чернодробната функция. В случаи на тежки нарушения в бъбречната или чернодробната функция, е необходимо преминаване към инсулин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Амарил трябва да се приема непосредствено преди, или по време на ядене.

Когато храненията се извършват в нередовни часове или изобщо биват пропускани, лечението с Амарил може да доведе до хипогликемия. Евентуалните симптоми на хипогликемия включват: главоболие, силен глад, гадене, повръщане, отпадналост, сънливост, нарушения на съня, безпокойство, агресивност, нарушени концентрация, бодърстване и време за реагиране, потиснатост, объркаността, речеви и зрителни разстройства, афазия, тремор, парези, сензорни нарушения, замаяност, безпомощност, загуба на самоконтрол, делир, церебрални гърчове, сомнолентност и загуба на съзнание включително до кома, повърхностно дишане и брадикардия. Освен това, могат да са налице и признаци на адренергично медиирана обратна регулация, като изпотяване, лепкава кожа, възбуда, тахикардия, хипертензия, екстрасистолия, angina pectoris и сърдечни аритмии.

Клиничната картина на тежкия хипогликемичен пристъп може да наподобява тази на инсулт.

Симптомите почти винаги могат да бъдат бързо овладени чрез незабавен прием на въглехидрати (захар). Изкуствените подсладители нямат ефект.

От другите сулфанилурейни продукти е известно, че въпреки първоначално успешните контрамерки, хипогликемията може да се повтори.

Тежката или продължителна хипогликемия, овладяна само частично с помощта на обичайните количества захар, налага незабавно лечение, а в някои случаи и хоспитализация.

Факторите благоприятстващи хипогликемията включват:
- нежелание или (по-често при по-възрастни пациенти) неспособност на пациента да сътрудничи,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

- недохранване, нередовни часове на хранене или пропуснати хранения, или периоди на въздържане от храна,
- промени в диетата,
- дисбаланс между физическото натоварване и приема на въглехидрати,
- консумация на алкохол, особено в комбинация с пропуснати хранения,
- нарушена бъбречна функция,
- тежка чернодробна дисфункция,
- предозиране на Амарил,
- някои некомпенсирани нарушения на ендокринната система засягащи въглехидратния метаболизъм или обратната регулация на хипогликемията (като например при някои разстройства в щитовидната функция и при предна хипофизарна или адренокортикоидна недостатъчност),
- едновременно приемане на някои лекарствени продукти (вж. точка 4.5).

Лечението с Амарил изисква редовно следене на нивата на кръвната захар в кръвта и урината. Освен това, се препоръчва определяне на съотношението на гликирания хемоглобин.

По време на лечението с Амарил е необходимо редовно изследване на чернодробните и хематологичните показатели (особено на левкоцитите и тромбоцитите).

При стресови ситуации (напр. злополуки, спешни операции, инфекции с фебрилитет и пр.) може да се наложи временно преминаване на инсулин.

Няма натрупан опит за употребата на Амарил при пациенти с тежки нарушения в чернодробната функция или при пациенти на диализа. При пациенти с тежки нарушения на бъбречната или чернодробната функция е показано преминаване на инсулин.

Лечението на пациенти с G6PD-дефицит със сулфанилурейни продукти може да доведе до хемолитична анемия. Тъй като глимепирид принадлежи към групата на сулфанилурейните продукти, препоръчва се повишено внимание при пациенти с G6PD-дефицит и приложение на не- сулфанилурейни продукти.

Амарил съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да вземат този лекарствен продукт.

Амарил 2 mg, 3 mg и 4 mg
Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ако Амарил се приема едновременно с някои други лекарства, е възможно да възникне като нежелано повишение, така и понижение на хипогликемичното действие на глимепирид. Поради това, други лекарства трябва да се примат само със знанието (или по предписание) на лекар.

Глимепирид се метаболизира от цитохром P450 2C9 (CYP2C9). Известно е, че метаболизмът му се повлиява от едновременното приемане на CYP2C9 индуктори (напр. rifampicin) или инхибитори (напр. fluconazole).

Резултатите от *in vivo* проучване на взаимодействията съобщени в литературата показват, че площта под кривата на глимепирид се увеличава приблизително двукратно от fluconazole, един от най-мощните CYP2C9 инхибитори.

Въз основа на опита с Амарил и с други сулфанилурейни лекарствени продукти е необходимо да бъдат споменати следните взаимодействия.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Потенциране на понижаващия кръвната захар ефект, а поради това, възможността в някои случаи да възникне хипогликемия при приемане на някои от следните лекарства, например:
- фенилбутазон, азапропазон и оксифенбутазон,
- инсулин и перорални противодиабетни средства, например метформин,
- салицилати и р-амино-салицилова киселина,
- анаболни стероиди и мъжки полови хормони,
- хлорамфеникол, някои дълго действащи сулфонамиди, тетрациклини, хинолонови антибиотици и кларитромицин,
- кумаринови антикоагуланти,
- дизопирамид,
- фенфлурамин,
- фибрати,
- АСЕ инхибитори,
- флуоксетин, МАО-инхибитори,
- алопуринол, пробеницид, сулфинпиразон,
- симпатиколитици,
- циклофосфамид, трофосфамид и ифосфамиди,
- миконазол, флуконазол,
- пентоксифилин (високи парентерални дози),
- тритоквалин.

Отслабване на понижаващия кръвната захар ефект, а поради това, възможността в някои случаи да възникне хипергликемия при приемане на някои от следните лекарства, например:
- естрогени и прогестагени,
- салуретици, тиазидни диуретици,
- средства стимулиращи щитовидната жлеза, глюкокортикоиди,
- фенотиазинови производни, хлорпромазин,
- адреналин и симпатикомиметици,
- никотинова киселина (високи дози) и производни на никотиновата киселина,
- лаксативи (при продължителна употреба),
- фенитоин, диазоксид,
- глюкагон, барбитурати и рифампицин,
- ацетазоламид.

H_2 антагонистите, β-блокерите, clonidine и reserpine могат да доведат или до усилване, или до отслабване на понижаващия кръвната захар ефект.

Под влиянието на симпатиколитични лекарства, като β-блокери, clonidine, guanethidine и reserpine, признаците на адренергична обратна регулация на хипогликемията могат да бъдат отслабени или да отсъстват.

Консумацията на алкохол може непредсказуемо да потенцира или да отслаби хипогликемичното действие на глимепирид.

Глимепирид може да потенцира или да отслаби ефектите на кумариновите производни.

Колесевелам се свързва с глимепирид и намалява абсорбцията на глимепирид от стомашно-чревния тракт. Не са наблюдавани взаимодействия, когато глимепирид се приема поне 4 часа преди колесевелам. Поради това, глимепирид трябва да бъде прилаган поне 4 часа преди колесевелам.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Риск, свързан с диабета

Необичайни нива на кръвната захар по време на бременността са свързани с по-често възникване на вродени аномалии и перинатална смъртност. Ето защо нивата на кръвната захар

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

трябва да бъдат стриктно следени по време на бременността с цел избягването на тератогенен риск. При тези обстоятелства се препоръчва употребата на инсулин. Пациентките, възнамеряващи да забременеят, трябва да уведомят своя лекар

Риск свързан с глимепирид
Няма достатъчно данни за употребата на глимепирид при бременни жени. Проучвания с животни са показали репродуктивна токсичност, която най-вероятно е свързана с фармакологичното действие (хипогликемия) на глимепирид (вж. точка 5.3).

Следователно, глимепирид не трябва да бъде използван по време на цялата бременност.
В случай на лечение с глимепирид, ако пациентката планира бременност или ако е открита бременност, терапията трябва да бъде променена възможно най-бързо на инсулин.

Кърмене
Екскрецията в майчиното мляко не е известна. Глимепирид преминава в млякото на плъхове. Тъй като другите сулфанилурейни производни преминават в майчиното мляко и тъй като съществува риск от хипогликемия при кърмачетата, се препоръчва да се избягва кърменето по време на лечението с глимепирид.

Фертилитет
Няма налични данни за фертилитет

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Способността на пациентите за концентрация и реагиране може да бъде нарушена вследствие хипогликемия или хипергликемия, или например, вследствие нарушения в зрението. Това може да представлява опасност в ситуации, при които тези способности са от особено голямо значение (напр. шофиране или работа с машини).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки за избягване на хипогликемия по време на шофиране. Това е особено важно при лица с понижено или липсващо усещане за предупредителните симптоми на хипогликемията, или които имат чести епизоди на хипогликемия. Необходимо е добре да се обмисли дали при такива обстоятелства е препоръчително те да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции от клинични изследвания, базирани на опита с Амарил и с другите сулфанилурейни лекарствени продукти, са изредени по системо-органен клас и в ред на намаляваща честота (много чести ≥1/10; чести: ≥1/100 до<1/10; нечести: ≥1/1 000 до < 1/100; редки: ≥1/10 000 до <1/1 000; много редки: < 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Нарушения на кръвта и лимфната система
Редки: тромбоцитопения, левкопения, еритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия и панцитопения, които по принцип са обратими след прекратяване приема на лекарството.
С неизвестна честота: тежка тромбоцитопения с брой на тромбоцитите по-малък от 10 000/µl и тромбоцитопенична пурпура.

Нарушения на имунната система
Много редки: алергичен васкулит, леки реакции на свръхчувствителност, които могат да прераснат в тежки реакции с диспнея, снижаване на кръвното налягане и понякога шок.
С неизвестна честота: възможни са кръстосани алергии със сулфанилурейни препарати, сулфонамиди или сродни вещества.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Нарушения на метаболизма и храненето
Редки: хипогликемия.
Най-често тези реакции възникват незабавно, могат да са тежки и не винаги е лесно да бъдат коригирани. Възникването на подобни реакции зависи, както и при другите хипогликемични терапии, от индивидуални фактори като хранителни навици и от дозата (вж. точка 4.4 за допълнителна информация).

Нарушения на очите
С неизвестна честота; особено в началото на лечението е възможно да възникнат преходни нарушения в зрението, поради промяна в нивата на кръвната захар.

Стомашно-чревни нарушения
Много редки: гадене, повръщане и диария, тежест или усещане за препълненост в стомашната област и коремни болки, които водят до прекратяване на лечението.
Редки: дисгеузия.

Хепатобилиарни нарушения
С неизвестна честота: повишение на чернодробните ензими.
Много редки: нарушение на чернодробната функция (напр. с холестаза и иктер), както и хепатит или чернодробна недостатъчност.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан
С неизвестна честота: възможно е да възникнат реакции на свръхчувствителност по кожата, като сърбеж, обрив, уртикария и фоточувствителност.
Редки: алопеция.

Изследвания
Много редки: понижение нивото на натрия в кръвта.
Редки: качване на тегло.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев" № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми
След прием на свръхдоза, може да възникне хипогликемия с продължителност от 12 до 72 часа, която може да се повтори след първоначално възстановяване. Симптомите могат да не са налице в продължение на до 24 часа след приема. По принцип се препоръчва наблюдение в болница. Могат да възникнат гадене, повръщане, болки в епигастриума. В общия случай, хипогликемията може да е придружена от неврологични симптоми като неспокойствие, тремор, зрителни смущения, проблеми с координацията, сънливост, кома и гърчове.
Острото предозиране, както и дългосрочното лечение с твърде висока доза глимепирид може да доведе до тежка животозастрашаваща хипогликемия.

Лечение
Веднага след установяване на предозиране с Амарил, трябва незабавно да се уведоми лекар. Пациентът трябва незабавно да приеме захар, ако е възможно, под формата на глюкоза освен ако лекарят вече не е поел отговорност за лечението на предозирането. Внимателното наблюдение е от съществено значение, докато лекарят не се увери, че пациентът е извън опасност. Трябва да се помни, че хипогликемията може да се появи отново след първоначално възстановяване.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

В случай на лек епизод на хипогликемия, първоначалното лечение се състои предимно в прием на глюкоза перорално. Тежки хипогликемични реакции изискват незабавно лечение.

Значително предозиране на Амарил и тежки реакции с признаци като загуба на съзнание или други сериозни неврологични нарушения са спешни медицински случаи и изискват незабавно лечение. Показано е настаняване в болница в отделение по интензивно лечение.

Ако е прието голямо количество Амарил е показан стомашен лаваж в рамките на 1 час след поглъщането, последван от активен въглен, натриев сулфат и октреотид. Колкото е възможно по-бързо трябва да се започне прилагане на глюкоза, при необходимост чрез болусно интравенозно инжектиране на 50 ml 50% разтвор, последван от инфузия на 10% разтвор със стриктно мониториране на кръвната захар поне за 24 часа. Алтернативно, при възрастни, приложението на глюкагон може да се има предвид. По-нататъшното лечение трябва да бъде симптоматично.

При тежки случаи с продължителен курс, хипогликемията или опасността от обратно изпадане в хипогликемия, може да продължи няколко дни.

Особено при лечение на хипогликемия вследствие случайно приемане на Амарил от бебета и малки деца, дозата на приложената глюкоза трябва да се контролира внимателно за да се избегне вероятността от предизвикване на опасна хипергликемия. Кръвната захар трябва да се следи стриктно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Понижаващи кръвната захар лекарства с изключение на инсулини: Сулфанилурейни АТС код: А10В В12.

Глимепирид е перорално активно хипогликемично вещество принадлежащо към сулфанилурейната група. Той може да се използва при инсулинонезависим захарен диабет.

Механизъм на действие
Глимепирид действа чрез стимулиране освобождаването на инсулин от бета клетките на панкреаса.
Както и при други сулфанилурейни продукти, този ефект се основава върху усилване отговора на панкреатичните бета клетки към физиологичния стимул на глюкозата. Освен това изглежда, че глимепирид притежава подчертани екстрапанкреатични ефекти, отбелязани също и при други сулфанилурейни продукти.

Освобождаване на инсулин
Сулфанилурейните продукти регулират инсулиновата секреция чрез затваряне на АТФ-чувствителните калиеви канали в мембраната на бета клетките. Затварянето на калиевите канали предизвиква деполяризация на бета клетките, в резултат на което – посредством отваряне на калциевите канали – се постига повишено навлизане на калций в клетката.
Това води до освобождаване на инсулин посредством екзоцитоза.
Глимепирид се свързва с висока обменна скорост с бета-клетъчен мембранен протеин, свързан с АТФ-чувствителните калиеви канали, но различен от обичайното място за свързване на сулфанилурейните продукти.

Екстрапанкреатична активност
Екстрапанкреатичните ефекти са, например, подобрение в чувствителността на периферните тъкани към инсулин и снижаване инсулиновата консумация от черния дроб.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Поемането на глюкозата от кръвта в периферната мускулна и мастна тъкан става посредством специални транспортни протеини, разположени в клетъчната мембрана. Транспортът на глюкоза в тези тъкани е скорост-ограничаващото стъпало в усвояването на глюкозата. Глимепирид много бързо увеличава броя на молекулите за активен транспорт на глюкоза в плазмените мембрани на мускулните и мастните клетки, което води до стимулация на глюкозната консумация.

Глимепирид повишава активността на glycosyl-phosphatidylinositol-специфичната фосфатаза С, което може да се свърже с медикаментозно предизвиканата липогенеза и глюкогенеза в изолирани мастни и мускулни клетки.
Глимепирид блокира образуването на глюкоза в черния дроб чрез повишаване вътреклетъчната концентрация на fructose-2,6-bisphosphate, който от своя страна инхибира глюконеогенезата.

Обща активност
При здрави индивиди, минималната ефективна перорална доза е приблизително 0.6 mg. Ефектът на глимепирид е дозозависим и възпроизводим. Физиологичният отговор на тежко физическо натоварване, снижаване на инсулиновата секреция, остава при глимепирид.

Нямаше значима разлика в ефектите независимо от това дали лекарството е прието 30 минути преди хранене или непосредствено преди хранене. При пациенти с диабет, добър метаболитен контрол в продължение на 24 часа може да бъде постигнат с еднократна дневна доза.

Въпреки че хидрокси-метаболитът на глимепирид предизвиква малко, но значимо снижение в серумната глюкоза при здрави индивиди, той е отговорен само за минимална част от общия ефект на лекарството.

Комбинирана терапия с metformin
При едно проучване сред пациенти недобре овладени с максимална доза metformin, беше демонстриран подобрен метаболитен контрол при комбинирана терапия с глимепирид в сравнение със самостоятелно приложен metformin.

Комбинирана терапия с инсулин
Информацията за комбинирана терапия с инсулин е ограничена. При пациенти неадекватно овладени с максимална доза глимепирид, може да се започне съпътстваща терапия с инсулин. При две проучвания, комбинирането постига същото подобрение в метаболитния контрол като самостоятелно приложения инсулин; при комбинираната терапия обаче, нуждите от инсулин са по-малки.

Специални популации
Педиатрична популация
Проведено е активно контролирано клинично проучване (глимепирид до 8 mg дневно или метформин до 2 000 mg дневно) с продължителност 24 седмици при 285 деца (на 8-17 годишна възраст) с диабет тип 2.
Както глимепирид, така и metformin показват значимо понижение на HbA_{1c} от базовата стойност (глимепирид -0,95 (0,41); метформин -1,39 (0,40)). Не е установена значима разлика между двете групи на лечение. Глимепирид не е показал по-ниска ефективност от метформин в средно изменение на HbA_{1c} от базовата стойност. Разликата между лечения е 0,44% в полза на метформин. Горната граница (1,05) на 95%-ия интервал на доверителност за разликата не е под предела от 0,3% за не по-ниска ефективност.
При лечението с глимепирид, не са установени нови данни относно безопасността при деца в сравнение с възрастни пациенти със захарен диабет тип 2. Няма дългосрочни проучвания на ефективността и безопасността при педиатрични пациенти.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Бионаличността на глимепирид след перорално приложение е пълна. Приемът на храна няма практическо влияние върху абсорбцията, само скоростта на абсорбция леко намалява.
Максимални серумни концентрации (C_{max}) се достигат приблизително 2,5 часа след перорален прием (средно 0,3 µg/ml по време на многократно дозиране с 4 mg дневно) и е налице линейна зависимост между дозата и C_{max} и AUC (площ под кривата време/концентрация).

Разпределение
Глимепирид има много нисък обем на разпределение (приблизително 8,8 литра), който грубо се равнява на пространството на разпределение на албумина, високо свързване с протеините (>99%), и нисък клирънс (приблизително 48 ml/min).
При животни, глимепирид се екскретира в млякото. Глимепирид преминава в плацентата. Преминаването през хематоенцефалната бариера е слабо.

Биотрансформация и елиминиране
Преобладаващият серумен полуживот, който е от значение за серумните концентрации в условия на многократно дозиране, е около 5 до 8 часа. След високи дози, беше отбелязан малко по-висок полуживот.
След еднократна доза на радиоактивно маркиран глимепирид, 58% от радиоактивността беше открита в урината и 35% в изпражненията. В урината не беше открито непроменено вещество. Два метаболита – най-вероятно резултат от чернодробния метаболизъм (основният ензим е CYP2C9) – бяха открити както в урината, така и в изпражненията: хидрокси-производно и карбокси-производно. След перорално приложение на глимепирид, терминалният полуживот на тези метаболити беше съответно 3 до 6 часа и 5 до 6 часа.

Сравнението между еднократно и многократно дозиране веднъж дневно не показа значими разлики във фармакокинетиката и интраиндивидуалната вариабилност беше много ниска. Не беше наблюдавано практически значимо кумулиране.

Специални популации
Фармакокинетиката беше сходна при мъже и жени, както и при пациенти в млада и напреднала възраст (над 65 години). При пациенти с нисък креатининов клирънс, беше налице тенденция клирънсът на глимепирид да се повишава и средните серумни концентрации да се понижават, най-вероятно вследствие по-бърза елиминация поради по-ниско протеиново свързване. Бъбречното елиминиране на двата метаболита беше нарушено. Като цяло, не трябва да се приема, че при такива пациенти е налице риск от кумулиране.
Фармакокинетиката при петима пациенти без диабет след операции на жлъчните пътища беше сходна с тази при здрави индивиди.

Педиатрична популация
При проучване на фармакокинетиката, безопасността и поносимостта при еднократна доза от 1 mg глимепирид при 30 педиатрични пациенти (на възраст от 10 до 17 години) с диабет тип 2 са получени средни стойности на $AUC_{(0\text{-last})}$, Cmax и $t_{1/2}$ (време на полуживот) подобни на вече установените при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните ефекти на глимепирид бяха наблюдавани при дози, значителни над максималните за хора, което има минимално значение за клиничната практика, или бяха следствие от фармакодинамичното действие (хипогликемия) на съединението.
Данните се базират върху конвенционалната фармакология за изследване на безопасност, с изследвания за многократна дозова токсичност, генотоксичност, канцерогенност и репродуктивна токсичност. При последното (покриващо ембриотоксичност, тератогенност и токсичност при развитието), наблюдаваните нежелани реакции бяха приети за вторични

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

хипогликемичните ефекти, предизвикани от съединението върху женски екземпляри на четириноги и тяхното поколение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Lactose monohydrate,	Лактоза монохидрат,
sodium starch glycollate,	натриева скорбяла гликолат,
magnesium stearate,	магнезиев стеарат,
microcrystalline cellulose,	микрокристална целулоза,
povidone 25000	повидон 25000

Освен това като оцветители:

Амарил 2 mg: жълт железен оксид (E 172), индиго-кармин алуминиев лак (E 132).

Амарил 3 mg: жълт железен оксид (E 172).

Амарил 4 mg: индиго-кармин алуминиев лак (E 132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/алуминиеви блистери.
14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 112, 120, 280 и 300 таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА

Амарил 2 mg- 9800224

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Амарил 3 mg- 9800223
Амарил 4 mg- 20020600

9. ДАТА НА ИЗДАВАНЕ НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ /ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО/

Дата на издаване на първото разрешение:
Амарил 2 mg-04.08.1998
Амарил 3 mg-04.08.1998
Амарил 4 mg-23.07.2002

Дата на подновяване на разрешението:
Амарил 2 mg - 09.03.2010
Амарил 3 mg - 09.03.2010
Амарил 4 mg - 09.03.2010

10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

01 септември 2026

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •