

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 135,850 mg

İndigo karmin alüminyum lakı (E 132) 0,150 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

Tablet

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 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 hemoglobün 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 gelmesi için alınacak önlemler veya bir dozun önerilen zamanda alınmaması gibi durumlarda ne yapılacağını doktor tarafından önceden hastaya açıklanması gerekir.

Başlangıç dozu ve doz ayarlaması:

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

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 - 8 mg'a kadar artırılabilir.

Diyabeti kontrol altında hastalarında 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) bütün olarak yutulmalıdır.

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.

İnsülin den 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 kullanıma ilişkin bilgiler sınırlıdır. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalar AMARYL'in kan şekeri düşürücü etkisine daha hassas olabilir. (bkz. bölüm 5.2)

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 değişiklik göstermez (bkz. bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

AMARYL aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Glimepiride, diğer sülfonilürelere veya sülfonamidlere veya bölüm 6.1'de verilen içeriğindeki diğer yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda
- Gebe kadınlarda
- Emziren kadınlarda
- AMARYL insüline bağımlı diabetes mellitus (Tip 1) (örn. Ketoasidoz öyküsü bulunan diyabetlilerin tedavisi)
- Diyabetik ketoasidoz
- Diyabetik prekoma veya koma tedavisi

AMARYL'in ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda ve diyaliz tedavisi gören hastalarda kullanımıyla ilgili deneyim bulunmamaktadır. Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda uygun metabolik kontrolün sağlanması için insüline geçilmesi önerilir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Tedavinin ilk haftalarında hipoglisemi riski artabilir ve bu durum özellikle yakın takip yapılmasını gerektirebilir.

Hipoglisemiyi destekleyen faktörler:

- hastanın iletişim isteksizliği ya da (yaşlı hastalarda daha sık olarak) yetersizliği,
- beslenme yetersizliği, düzensiz öğün aralıkları veya öğün atlama,
- fiziksel egzersiz ile karbonhidrat alımı arasında dengesizlik,
- diyetle değişiklikler,
- 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),
- herhangi bir endikasyon olmadığında AMARYL ile tedavi

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

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

Eğer hipoglisemi için bu gibi risk faktörleri mevcut ise, AMARYL'in dozajının ayarlanması veya tedavinin bütünüyle değiştirilmesi gerekebilir. Bu durum tedavi sırasında başka hastalığın ortaya çıkması veya hastanın yaşam tarzının değişmesi durumunda da geçerlidir.

Hipoglisemi semptomları vücudun adrenerjik karşı düzenlemesine bağlı regülasyonu yansıtır ve hipogliseminin kademeli olarak meydana geldiği durumlarda hafif olabilir ya da hiç ortaya çıkmayabilir. Yaşlılarda otonom nöropati varsa ya da hasta birlikte beta-blokörler, klonidin, rezerpin, guanetidin veya diğer sempatotolitik ilaçları kullanıyorsa, hipoglisemi semptomları hafif olabilir ya da hiç ortaya çıkmayabilir.

Hipoglisemi semptomları, derhal karbonhidrat (glukoz veya şeker) alımı ile, hemen hemen her zaman istenen biçimde kontrol edilebilir.

Diğer sülfonilürelerden bilindiği üzere başlangıçta alınan başarılı önlemlere rağmen, hipoglisemi tekrar ortaya çıkabilir. Bu nedenle hastanın yakın gözlem altında tutulması gerekir.

Şiddetli hipoglisemi acil tedaviyi, bir doktor tarafından takibi ve bazı durumlarda hastanede tedaviyi gerektirir.

İstisnai stres durumlarında (örneğin travma, cerrahi, ateşli enfeksiyonlar) kan glukozu regülasyonu bozulabilir ve iyi metabolik kontrolün sağlanması için geçici olarak insüline geçiş gerekli olabilir.

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.

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

AMARYL ile elde edilen deneyimlere ve diğer sülfonilüreler hakkında bilinenlere dayanarak aşağıdaki etkileşimler göz önünde bulundurulmalıdır.

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

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

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

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

Asetazolamid, barbitüratlar, kortikosteroidler, diazoksit, diüretikler, epinefrin (adrenalin) ve diğer sempatomimetikler, glukagon, laksatifler (uzun süreli kullanım sonrası), nikotinik asit (yüksek dozlarda), östrojenler ve progestojenler, fenotiyazinler, fenitoin, rifampisin, tiroid hormonları, 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 sempatolitik ilaçların etkisi altında, hipoglisemiye karşı adrenerjik karşı düzenleme (adrenerjik refleks) belirtileri azalmış olabilir ya da hiç olmayabilir.

Akut veya kronik alkol alımı, AMARYL'in kan şekerini düşürücü etkisini önceden tahmin edilemeyen bir biçimde artırabilir ya da zayıflatabilir.

Glimepiridle kumarin türevlerinin etkisi artabilir ya da azalabilir.

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'dir.

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.

AMARYL, gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Aksi takdirde çocuklara zarar verme riski vardır.

Laktasyon dönemi

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 / Fertilité

Sıçanlarda uygulanması neticesinde fertilité (üreme yeteneği), gebeliğin seyri veya doğum üstünde herhangi bir etki açığa çıkmamıştır.

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 zihin kıvraklığı 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

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

AMARYL'in kan şekerini düşürücü etkisinin sonucu olarak hipoglisemi meydana gelebilir ve diğer sülfonilürelerle ilgili olarak bilinenlere dayanılarak hipoglisemi uzayabilir.

Olası hipoglisemi semptomları arasında; baş ağrısı, aşırı açlık, bulantı, kusma, halsizlik, uyku hali, uyku bozukluğu, huzursuzluk, saldırganlık, konsantrasyon bozukluğu, dikkat ve reaksiyonda bozulma, depresyon, konfüzyon, konuşma ve görme bozuklukları, afazi, tremor, paraziler, duyu bozuklukları, baş dönmesi, güçsüzlük, otokontrol kaybı, deliryum, serebral konvülsiyonlar, somnolans ve bilinç kaybı sayılabilir. Bu durum yüzeyel solunum, bradikardi ve koma durumuna kadar gidebilir.

Ayrıca, terleme, ıslak deri, anksiyete, taşikardi, hipertansiyon, çarpıntı, anjina pectoris ve kardiyak aritmiler gibi adrenerjik karşı düzenleme (refleks) belirtileri olabilir.

Ağır hipoglisemik atağının klinik tablosu inme tablosuna benzeyebilir.

Bu semptomlar, hipoglisemi düzeltildiğinde hemen hemen her zaman ortadan kalkar.

Göz bozuklukları

Özellikle tedavinin başlangıcında, kan şekeri düzeylerindeki değişikliğe bağlı olarak geçici görme bozukluğu görülebilir. Bunun nedeni kan glukoz düzeyine bağımlı olarak lensin şişkinliğinde ve buna bağlı olarak kırma indeksinde geçici bir değişim olmasıdır.

Gastrointestinal bozukluklar

Ara sıra bulantı, kusma, midede baskı veya doluluk hissi, karın ağrısı ve ishal gibi gastrointestinal bozukluklar oluşabilir.

Hepato-biliyer bozukluklar

İzole vakalarda: Hepatit, karaciğer enzim düzeylerinde yükselme ve/veya hayatı tehdit eden karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilecek kolestaz ve sarılık gelişebilir. Ancak bu belirtiler tedavinin kesilmesinden sonra geriler.

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Kan tablosunda değişiklikler oluşabilir. Seyrek olarak trombositopeni, izole vakalarda; lökopeni, hemolitik anemi, eritrositopeni, granülositopeni, agranülositoz veya pansitopeni gelişebilir. Pazarlama sonrası deneyimlerde, 10.000/ μ l'den daha az trombosit sayılı şiddetli trombositopeni ve trombositopenik purpura vakası (sıklığı bilinmemektedir) rapor edilmiştir.

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.

Genel rahatsızlıklar

Seyrek olarak, alerjik veya psödoalerjik reaksiyonlar oluşabilir, örneğin kaşıntı, ürtiker veya döküntü şeklinde. Böyle hafif reaksiyonlar dispne, kan basıncında düşme ile ciddi reaksiyonlara dönebilir ve bazen şoka kadar ilerleyebilir. Ürtiker olayında derhal bir doktora bilgi verilmelidir.

İzole vakalarda serum sodyum konsantrasyonunda azalma ve alerjik vaskülitis veya deride ışığa aşırı duyarlılık oluşabilir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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.

Glimepiridin akut doz aşımının yanı sıra çok yüksek dozda glimepirid ile uzun süreli tedavi yapılması, ciddi ve hayatı tehdit eden hipoglisemiye neden olabilir.

AMARYL ile bir doz aşımı olduğu anlaşıldığında gecikmeden bir doktora haber verilmesi gerekir. Doz aşımı durumunun tedavisi sorumluluğu bir doktor tarafından üstlenilmediyse, hastanın derhal-tercihan glukoz formunda- şeker alması gerekir.

Hastadaki tehlikenin geçtiğinden doktor emin olana kadar, dikkatli takip esastır. Başlangıçtaki düzelmeyi takiben, hipogliseminin yeniden oluşabileceği hatırdan çıkarılmamalıdır.

Yalnızca koruyucu bir tedbir olarak bile olsa, bazen hastaneye başvurulması gerekebilir. Bilinç kaybı veya diğer ciddi nörolojik bozuklukların belirtileriyle seyreden önemli doz aşımı veya ciddi reaksiyonlar tıbbi acil durum olarak kabul edilir ve derhal tedaviyi ve hastaneye başvurulmasını gerektirir.

Örneğin, eğer hastanın bilinci kapalıysa intravenöz yolla konsantre glukoz çözeltisinin uygulanması gerekir (erişkinler için örneğin, % 20'lik çözeltiden 40 ml. uygulanarak başlanabilir) . Alternatif olarak erişkinlerde, subkütan, i.v. veya i.m. yolla 0.5-1 mg dozda glukagon uygulanması da düşünülebilir.

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.

Eğer hayatı tehdit edecek kadar büyük miktarda AMARYL yutulmuşsa, bu hastada detoksifikasyon gerekir (örn. gastrik lavaj ve tıbbi aktif kömür).

Akut glukoz replasmanı tamamlandıktan sonra, hipogliseminin tekrar oluşmamasını sağlamak için genellikle, daha düşük konsantrasyonda intravenöz glukoz infüzyonu vermek gerekir. Hastanın kan glukoz düzeyi en az 24 saat süreyle dikkatle takip edilmelidir. Seyri uzayan ciddi vakalarda hipoglisemi durumu ya da tekrar hipoglisemi oluşması tehlikesi birkaç gün süreyle devam edebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Oral kan şekerini düşüren ilaçlar - Sülfonamidler, üre türevleri
ATC Kodu: A10BB12 glimepirid

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. Kaldı ki, yapılan bir klinik çalışmada, böbrek yetmezliği bulunan (kreatinin klirensi 4 ile 79 m/dak. arasında) 16 hastadan 12'sinde, iyi metabolik kontrol elde edilmiştir.

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: Glimepirid veya metforminin maksimum dozuyla uygun kontrol sağlanamayan hastalarda, bu iki oral antidiyabetik ajanın kombine tedavisi başlatılabilir. Metabolik kontrolde bu tıbbi ürünlerin tek başına kullanımıyla elde edilen düzelmeye nispeten, kombinasyon tedavisiyle elde edilen düzelmeye, iki çalışma ile doğrulanmıştır.

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.

Etki mekanizması

Hem sağlıklı gönüllülerde, hem Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda fonksiyon gören pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını uyararak kan glukoz konsantrasyonlarını düşürür. Bu etki temel olarak pankreastaki beta hücrelerinin fizyolojik glukoz uyarısına yanıt verme özelliğinin artmasına bağlıdır. Hayvanlara ve sağlıklı gönüllülere düşük dozda glimepirid dozu uygulanmasıyla glibenklamide oranla daha düşük miktarda insülin salgılanmasına neden olmakla beraber, kan glukozunda ona eşdeğer düşme elde edilir. Bu olgu glimepiridin pankreas dışı (insülin duyarlılığını arttırıcı ve insülini taklit edici) etkilerinin bulunduğuna işaret eder.

Bundan başka, diğer sülfonilürelelere kıyasla, glimepiridin kardiyovasküler sistem üstündeki etkileri daha azdır. Trombosit agregasyonunu azaltır (hayvanlarda ve in vitro elde edilen veriler), aterosklerotik plak oluşumunda önemli derece azalma olmasına yol açar (hayvanlarda elde edilen veriler).

İnsülin salgılanması: Sülfonilüreler gibi glimepirid de beta hücre zarında bulunan ATP'ye duyarlı potasyum kanallarıyla etkileşerek insülin salgılanmasını düzenler. Diğer sülfonilürelerden farklı olarak, glimepirid spesifik olarak beta hücre zarında bulunan 65 kDa'luk bir proteine bağlanır. Glimepirid ile bağlandığı protein arasında bu etkileşim ATP'ye duyarlı potasyum kanallarının açık veya kapalı olması ihtimalini belirler.

Glimepirid potasyum kanallarını kapatır. Bu beta hücrelerinin depolarizasyonuna neden olur ve voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının açılması ve hücrenin içine doğru kalsiyum akışı olmasıyla neticelenir. Sonuçta hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki yükselme ekzositoz yoluyla insülinin salgılanmasını aktive eder.

Glimepirid, glibenklamide göre, bağlandığı proteinle çok daha hızla etkileşir ve ayrılır. Bağlandığı protein ile glimepiridin bu yüksek etkileşim özelliğinin, sahip olduğu belirgin glukoz duyarlılaştırıcı etkisinden ve beta hücrelerini duyarsızlaşmadan ve erken tükenmeden koruyucu etkisinden sorumlu olduğu kabul edilmektedir.

İnsülin duyarlılığını arttırıcı etkisi: Glimepirid, insülinin periferde glukozun alınması (uptake) şeklindeki normal etkisini arttırır (insan ve hayvanlardan elde edilen veriler).

İnsülini taklit edici etkileri: Glimepirid, insülinin periferde glukozun alınması ve karaciğerden glukoz salınması şeklindeki etkilerini taklit eder.

Periferde glukozun alınması, kas ve yağ hücrelerinin içine taşınması yoluyla gerçekleşir. Glimepirid kas ve yağ hücrelerinin plazma zarlarında bulunan glukoz taşıyıcı moleküllerin sayısını doğrudan arttırır. Glukozun hücre içine doğru akışının bu şekilde artması glikozilfosfatidilinozitol'a özgü fosfolipaz C'nin aktivasyonuna neden olur. Sonuç olarak, cAMP düzeyleri azalır ve bu da protein kinaz A'nin aktivitesinin azalmasına yol açar. Bunun neticesinde glukoz metabolizmasında uyarılma meydana gelir.

Glimepirid glukoneogenezi inhibe eden fruktoz-2,6-bifosfatın konsantrasyonunu arttırarak, karaciğerden glukoz salgılanmasını baskılar.

Trombosit agregasyonu ve aterosklerotik plak oluşumu üstündeki etkileri: Glimepirid in vitro ve in vivo koşullarda trombosit agregasyonunu azaltır. Bu etki muhtemelen siklooksijenazın selektif inhibisyonunun bir sonucudur. Siklooksijenaz, önemli bir endojen trombosit agregasyon faktörü olan tromboksan A'nın oluşumundan sorumludur.

Glimepirid hayvanlarda aterosklerotik plak oluşumunu önemli ölçüde azaltır. Bunun altında yatan mekanizma hala açıklanmayı beklemektedir.

Kardiyovasküler etkiler: Sülfonilüreler ayrıca ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını aracılığıyla (yukarıya bakınız) kardiyovasküler sistemi etkiler. Geleneksel sülfonilürelerle kıyaslandığında, glimepirid kardiyovasküler sistem üzerinde önemli ölçüde daha az etkiye sahiptir (hayvanlardan elde edilen veriler). Bu etki ATP'ye duyarlı potasyum kanalının bağlayıcı proteiniyle özel biçimde etkileşimi ile açıklanabilir.

Klinik çalışmalar

Pediyatrik popülasyon

Tip 2 diyabetli (yaşı 8 ile 17 arasında değişen) 285 çocukta, 24 hafta süreli, aktif kontrollü bir klinik çalışma (günlük 8 mg'a kadar glimepirid veya 2000 mg'a kadar metformin) yürütülmüştür. Hem glimepirid hem de metformin ile başlangıç HbA_{1c} değerine kıyasla anlamlı bir düşüş elde edilmiştir (glimepirid -0.95 (SH 0.41); metformin - 1.39 (se 0.40)). Bununla birlikte glimepirid, başlangıç HbA_{1c} değerindeki ortalama değişiminde metformine eşdeğer etkinlik kriterine ulaşamamıştır. Tedaviler arasında metformin lehine %0.44'lük bir fark saptanmıştır. Farkın %95 güven aralığının üst sınırı, eşit etkinlik sınırının %0.3'ünün altında değildir.

Tip 2 diabetes mellituslu erişkinlere kıyasla, glimepirid tedavisini takiben çocuklarda yeni herhangi bir güvenilirlik sorunu bildirilmemiştir. Pediyatrik hastalarda uzun süreli etkililik ve güvenilirlik ile ilgili veri bulunmamaktadır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Glimepiridin mutlak biyoyararlanımı tamdır.

Emilim:

Gıda alımının absorpsiyon üzerine anlamlı bir etkisi yoktur. Oral alımdan sonra maksimum serum konsantrasyonlarına yaklaşık olarak 2.5 saatte ulaşılır (4 mg günlük dozun çoklu kullanımı sırasında, 309 ng/ml).

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 klirens sahiptir (yaklaşık 48 ml/dakika). Çoklu doz şartlarında serum konsantrasyonları için ortalama serum yarılanma ömrü yaklaşık 5-8 saattir. Yüksek dozlar kullanıldıktan sonra yarılanma ömründe hafif bir uzama bildirilmiştir.

Biyotransformasyon:

Glimepirid, vücutta tamamen metabolize olur. İki majör metaboliti sikloheksil hidroksi metil (M1) ve karboksil'dir (M2). Sitokrom P450 2C9, glimepiridin M1'e biyotransformasyonunda yer alır. Anlamlı bir birikim görülmez.

Eliminasyon:

Radyoaktif maddeyle işaretlenmiş glimepiridin tek bir dozunun alımını takiben idrarda % 58 ve feçeste % 35 radyoaktivite saptanmıştır. İdrarda değişmemiş madde bulunmamıştır.

Muhtemelen karaciğer metabolizması (majör enzim CYP2C9) neticesinde ortaya çıkan iki metaboliti, hidroksi türevi ve karboksi türevi şeklinde hem idrarda, hem feçeste tespit edilmiştir. Glimepiridin oral uygulanmasından sonra bu metabolitlerin terminal yarılanma ömürleri sırasıyla 3-6 saat ve 5-6 saat'tir.

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

Tek bir günlük doz ile multipl (çoklu) günlük doz kullanımının karşılaştırılması sonucunda, farmakokinetik özelliklerde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Aynı kişideki değişkenlik de (bireyiçi değişkenlik) düşük bulunmuştur.

Farmakokinetik parametreler kadın ve erkekte, aynı zamanda genç ya da yaşlı (65 yaş üstü) kişilerde değişiklik göstermez.

Böbrek bozukluğu bulunan 15 hastada yapılan, açık etiketli bir tek-doz çalışmasında, ortalama kreatinin klirensi (CLcr) düzeyleri farklı olan 3 hasta grubuna glimepirid (3 mg) uygulanmıştır. (Grup I, CLcr = 77.7 mL/dak., n = 5), (Grup II, CLcr = 27.4 mL/dak. n = 3) ve (Grup III, CLcr = 9.4 mL/dak., n = 7). 3 grupta da glimepiridin iyi tolere edildiği bulunmuştur. Kreatinin klirensi düşük olan hastalarda glimepirid klirensinde bir artış eğilimi ile ortalama serum konsantrasyonlarında ise bir düşüş eğilimi görülmüştür. Bu muhtemelen proteine bağlanma daha düşük olduğu için, ilacın daha hızlı eliminasyonundan kaynaklanmaktadır. İki metabolitinin böreklerden eliminasyonu bozulmuştur.

Böbrek bozukluğu olan Tip 2 diyabetli 16 hastada yapılan çoklu-doz titrasyon çalışmasında 3 ay süreyle, 1-8 mg arasında değişen günlük doz kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar, tek doz uygulanmasından sonra gözlenen sonuçlarla uyumludur. Kreatinin klirensi 22 mL/dak.'dan düşük olan bütün hastalarda, yalnızca günlük 1 mg doz ile glukoz düzeylerinde yeterli kontrolü elde etmiştir. Genel olarak, bu gibi hastalarda ilave bir birikme riskinin olmadığı kabul edilmiştir.

Glimepiridin diyaliz yapılmaya uygun olup olmadığı bilinmemektedir.

Diyabeti olmayan 5 hastada safra kanalı cerrahisinden sonra incelenen farmakokinetik özelliklerin sağlıklı kişilerle benzer olduğu gözlenmiştir.

Glimepirid hayvanlarda süte geçmektedir.

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, güvenliliğini 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 güvenlilik 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. Prensipte 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. Sığırların 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 fertilitate (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 fötal ölüm sayısının artmasına yol açmıştır.

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

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

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'nin 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti.

Büyükdere Cad. No: 193 Levent

34394 Şişli - İstanbul

Tel: 0212 339 10 00

Faks: 0212 339 10 89

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