

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Amaryl 4 mg tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 4 mg glimepirīda (*Glimepiridum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: satur arī 135,9 mg laktozes (monohidrāta veidā) katrā tabletē.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Tabletes ir gaiši zilas, garenas, ar dalījuma līniju abās pusēs.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

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

#### Devas

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

Sāku deva ir 1 mg glimepirīda dienā. Ja tiek sasniegta laba kompensācija, šī deva jālieto balstterapijai. *Devu 1 mg ar Amaryl nodrošināt nav iespējams. Šādā gadījumā jālieto citas glimepirīdu saturošas zāles ar šādu stiprumu, kas pieejamas tirgū.*

Dažādām dozēšanas shēmām ir pieejami dažādi stiprumi.

Ja kompensācija ir neapmierinoša, ņemot vērā glikēmijas pārbaužu rezultātus, deva pakāpeniski jāpalielina ar aptuveni 1-2 nedēļu starplaiku starp katru devas palielināšanas reizi līdz 2, 3 vai 4 mg glimepirīda dienā. *Devu 3 mg ar Amaryl nodrošināt nav iespējams. Šādā gadījumā jālieto citas glimepirīdu saturošas zāles ar šādu stiprumu, kas pieejamas tirgū.*

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

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

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

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

Parasti pietiek ar glimepirīda lietošanu vienreiz dienā. Šo devu ieteicams lietot neilgi pirms sārtīgām brokastīm vai to laikā; ja pacients brokastis neēd – neilgi pirms pirmās galvenās maltītes vai tās laikā. Ja pacients aizmirst lietot zāles, to nedrīkst labot, palielinot nākamo devu.

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

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

#### *Cita perorāla hipoglikemizējoša līdzekļa nomaiņa ar Amaryl*

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

Ieteicamā sākumdeva ir 1 mg glimepirīda dienā. *Devu 1 mg ar Amaryl nodrošināt nav iespējams. Šādā gadījumā jālieto citas glimepirīdu saturošas zāles ar šādu stiprumu, kas pieejamas tirgū.* Ņemot vērā atbildes reakciju, glimepirīda devu var pakāpeniski palielināt kā norādīts iepriekš.

#### *Insulīna nomaiņa ar Amaryl*

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

#### *Īpašas pacientu grupas*

Pacientiem ar pavājinātu nieru vai aknu darbību:  
Skatīt 4.3. apakšpunktu.

#### Pediātriskā populācija

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

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

#### Lietošanas veids

Tabletes jānorij bez sakošļāšanas, uzdzertot nedaudz šķidruma.

### 4.3. Kontrindikācijas

Glimepirīds ir kontrindicēts pacientiem šādos gadījumos:

- paaugstināta jutība pret glimepirīdu, citiem sulfonilurīnvielas preparātiem vai sulfanilamīdiem un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām,
- 1. tipa cukura diabēts,
- diabētiskā koma,
- ketoacidoze,
- smagas pakāpes nieru vai aknu darbības traucējumi. Smagas pakāpes nieru vai aknu darbības traucējumu gadījumā jāpāriet uz insulīnu.

### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Amaryl lietojams neilgi pirms ēšanas vai maltītes laikā.

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

Smagas hipoglikēmijas klīniskā aina var atgādināt insultu.

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

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

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

Hipoglikēmiju veicinoši faktori:

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

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

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

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

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

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

Amaryl satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesamību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

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

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

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

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

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

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

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

H<sub>2</sub> antagonisti, beta blokatori, klonidīns un rezerpīns var gan pastiprināt, gan pavājināt glikozes līmeni asinīs pazeminošo darbību.

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

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

Glimepirīds var gan pastiprināt, gan pavājināt kumarīna atvasinājumu iedarbību.

Kolesevelams saistās ar glimepirīdu un samazina glimepirīda absorbciju no kuņģa-zarnu trakta. Mijiedarbība netika novērota, ja glimepirīds tika lietots vismaz 4 stundas pirms kolesevelama. Tāpēc glimepirīds jālieto vismaz 4 stundas pirms kolesevelama.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

###### *Ar cukura diabētu saistītais risks*

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

###### *Ar glimepirīdu saistītais risks*

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

Tādējādi glimepirīdu nedrīkst lietot visu grūtniecības laiku.

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

##### Barošana ar krūti

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

##### Fertilitāte

Dati par fertilitāti nav pieejami.

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

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

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

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

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

##### Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

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

Nav zināmi: smaga trombocitopēnija ar trombocītu skaitu mazāku kā  $10000/\mu\text{l}$  un trombocitopēniska purpura.

##### Imūnās sistēmas traucējumi

Ļoti reti: leukocitoklastisks vaskulīts, vieglas paaugstinātas jutības reakcijas, kas var pārvērsties par nopietnām reakcijām ar elpas trūkumu, asinsspiediena pazemināšanos un dažreiz ar šoku.

Nav zināmi: krustotas alerģiskas reakcijas ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, sulfanilamīdiem vai radniecīgām vielām.

##### Vielmaiņas un uztures traucējumi

Reti: hipoglikēmija.

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

##### Acu bojājumi

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

##### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

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

Reti: disgeizija.

##### Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Nav zināmi: paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

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

Ādas un zemādas audu bojājumi

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

Reti: alopecija.

Izmeklējumi

Ļoti reti: pazemināta nātrija jonu koncentrācija asinīs.

Reti: ķermeņa masas palielināšanās.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)

**4.9. Pārdozēšana**Simptomi

Pēc pārdozēšanas ir iespējama hipoglikēmija, kas ilgst 12-72 h, un pēc sākotnējas uzlabošanās var arī atkārtoties. Simptomi var neparādīties pat 24 stundas pēc zāļu lietošanas. Parasti ieteicama novērošana stacionārā. Var būt slikta dūša, vemšana un sāpes vēdera augšdaļā (epigastrijā). Parasti hipoglikēmiju var pavadīt neiroloģiski simptomi, piemēram, nemiers, trīce, redzes traucējumi, koordinācijas traucējumi, miegainība, koma un krampji.

Akūta pārdozēšana, kā arī ilgstoša ārstēšana ar pārāk lielu glimepirīda devu var izraisīt smagu, dzīvībai bīstamu hipoglikēmiju.

Ārstēšana

Tiklīdz tiek atklāta Amaryl pārdozēšana, nekavējoties jāinformē ārsts. Pacientam nekavējoties jāuzņem cukurs, ja iespējams, glikozes veidā, ja vien ārsts jau nav uzņēmis atbildību par pārdozēšanas ārstēšanu. Rūpīga uzraudzība ir būtiska, līdz ārsts ir pārliecināts, ka pacientam vairs nedraud briesmas. Jāatceras, ka hipoglikēmija var atkārtoties pēc sākotnējas uzlabošanās.

Vieglas hipoglikēmijas epizodes gadījumā ārstēšana galvenokārt ietver perorālas glikozes lietošanu. Smagu hipoglikēmisku reakciju gadījumā nepieciešama tūlītēja ārstēšana.

Nozīmīga Amaryl pārdozēšana un smagas reakcijas ar tādām pazīmēm kā samaņas zudums vai citi nopietni neiroloģiski traucējumi ir ārkārtas medicīniska situācija, kad nepieciešama nekavējoša ārstēšana. Indicēta uzņemšana slimnīcas intensīvās terapijas nodaļā.

Ja lietots liels Amaryl daudzums, 1 stundas laikā pēc norīšanas indicēta kuņģa skalošana, pēc tam aktivētās ogles, nātrija sulfāta un oktreotīda lietošana. Pēc iespējas ātrāk jāsāk glikozes ievadīšana, nepieciešamības gadījumā *bolus* intravenozas injekcijas veidā jāievada 50 ml 50 % šķīduma, pēc tam jāveic 10 % šķīduma infūzija ar rūpīgu glikozes līmeņa kontroli asinīs vismaz 24 stundas. Alternatīvi pieaugušajiem var apsvērt glikagona ievadīšanu. Turpmākai ārstēšanai jābūt simptomātiskai.

Smagos gadījumos ar ilgstošu gaitu hipoglikēmija vai hipoglikēmijas atkārtošanās risks var saglabāties vairākas dienas.

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

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Glikozes līmeni pazeminošie līdzekļi, izņemot insulīnus: sulfonilurīnvielas atvasinājumi. ATĶ kods: A10B B12.

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

#### Darbības mehānisms

Glimepirīds galvenokārt darbojas, stimulējot insulīna atbrīvošanos no aizkuņģa dziedzera bēta šūnām. Tāpat kā citiem sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, šī iedarbība pamatojas uz aizkuņģa dziedzera bēta šūnu atbildes reakcijas pastiprināšanu pret fizioloģisko glikozes stimulāciju. Turklāt šķiet, ka glimepirīdam piemīt izteikta darbība ārpus aizkuņģa dziedzera, kas konstatēta arī citiem sulfonilurīnvielas atvasinājumiem.

#### Insulīna atbrīvošana

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

Tas izraisa insulīna atbrīvošanos eksocitozes veidā.

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

#### Darbība ārpus aizkuņģa dziedzera

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

Glikozes pāreja no asinīm perifēriskos muskuļaudos un taukaudos notiek ar īpašu transporta olbaltumu, kas atrodas šūnu membrānās, palīdzību. Glikozes transports šais audos ir glikozes izmantošanas ātrumu ierobežojošais posms. Glimepirīds ļoti ātri palielina aktīvo glikozes transporta molekulu skaitu muskuļu un tauku šūnu plazmātiskās membrānās, kas veicina glikozes izmantošanu.

Glimepirīds palielina glikozil-fosfatidilinositola specifiskas fosfolipāzes C aktivitāti, kas varētu būt saistīta ar zāļu inducēto lipoģenēzi un glikoģenēzi izolētās tauku un muskuļu šūnās. Glimepirīds kavē glikozes veidošanos aknās, palielinot fruktozes 2,6-bifosfāta koncentrāciju šūnā, kas savukārt, kavē glikoneoģenēzi.

#### Vispārēja informācija

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

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

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



### Kombinēta terapija ar metformīnu

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

### Kombinēta terapija ar insulīnu

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

### Īpašas pacientu grupas

#### Pediatriskā populācija

Ir veikts aktīvi kontrolēts (lietojot līdz 8 mg glimepirīda vai līdz 2000 mg metformīna dienā), 24 nedēļas ilgs pētījums ar 285 bērniem (vecumā no 8 līdz 17 gadiem) ar 2. tipa cukura diabētu. Gan glimepirīds, gan metformīns ievērojami samazināja sākotnējo HbA<sub>1c</sub> koncentrāciju (glimepirīds – 0,95 (se 0,41); metformīns – 1,39 (se 0,40)). Tomēr glimepirīds, vērtējot pēc vidējām HbA<sub>1c</sub> izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, nerasniedza kritērijus, kas liecina par līdzvērtību metformīnam. Šī atšķirība bija 0,44 % par labu metformīnam. Šīs atšķirības augšējā robeža (1,05) 95 % ticamības intervālā nebija mazāka par 0,3 % no līdzvērtības robežas.

Pēc glimepirīda terapijas bērniem salīdzinājumā ar pieaugušiem 2. tipa cukura diabēta slimniekiem jauni ar drošību saistīti jautājumi nav fiksēti. Ilgtermiņa dati par preparāta efektivitāti un lietošanas drošību bērniem nav pieejami.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

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

### Izkliede

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

Dzīvniekiem glimepirīds izdalās ar mātiņas pienu. Glimepirīds nonāk placentā. Slikti šķērso hematoencefalisko barjeru.

### Biotransformācija un eliminācija

Vidējais dominējošais eliminācijas pusperiods serumā, kas saistīts ar koncentrāciju serumā vairākkārtējas devu ievadīšanas gadījumā, ir aptuveni 5-8 stundas. Pēc lielu devu lietošanas novēroja nedaudz ilgāku eliminācijas pusperiodu.

Pēc radioaktīvi iezīmēta glimepirīda vienreizējas devas ievadīšanas 58 % radioaktivitātes konstatēja urīnā un 35 % – izkārnījumos. Urīnā nekonstatēja neizmainītu vielu. Divi metabolīti – hidroksiatvasinājums un karboksiatvasinājums, kas visticamāk rodas aknu metabolisma rezultātā (galvenais enzīms ir CYP2C9), tika konstatēti gan urīnā, gan izkārnījumos. Pēc glimepirīda perorālas lietošanas šo metabolītu terminālie eliminācijas pusperiodi bija attiecīgi 3-6 un 5-6 stundas.

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

#### Īpašas pacientu grupas

Vīriešiem un sievietēm, kā arī gados jauniem un gados veciem (> 65 g. v.) pacientiem farmakokinētika bija līdzīga. Pacientiem ar zemu kreatinīna klirensu novēroja tendenci glimepirīda klirensam palielināties un vidējai koncentrācijai serumā pazemināties, ko, domājams, izraisa paātrināta eliminācija samazinātas saistīšanās dēļ ar olbaltumiem. Abu metabolītu izvadīšana caur nierēm bija traucēta. Kopumā šādiem pacientiem nav paredzams papildus kumulācijas risks. Farmakokinētika pieciem pacientiem, kas neslimoja ar cukura diabētu, pēc žultsvada operācijas bija līdzīga farmakokinētikai veseliem cilvēkiem.

#### Pediātriskā populācija

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

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Novērotās preklīniskās reakcijas attīstījās, lietojot ievērojami lielākas devas nekā maksimālā deva cilvēkam, kas liecina par šo reakciju mazo nozīmi klīniskā praksē. Šīs reakcijas bija saistītas arī ar vielas farmakodinamisko darbību (hipoglikēmija). Šie dati noteikti, ņemot vērā tradicionālo drošības farmakoloģijas, atkārtotu devu toksicitātes, genotoksicitātes, kancerogenitātes un reproduktīvās toksicitātes pētījumu rezultātus. Reproductīvās toksicitātes pētījumos (tie ietvēra embriotoksicitāti, teratogenitāti un attīstības toksicitāti) novērotās blakusparādības mātītēm un pēcnācējiem uzskatīja par sekundārām savienojuma izraisītās hipoglikēmiskās darbības rezultātā.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Laktozes monohidrāts,  
nātrija cietes glikolāts (A tips),  
magnija stearāts,  
mikrokristāliska celuloze,  
povidons 25000,  
indigo karmīna alumīnija laka (E132).

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

PVH/alumīnija blisteri.  
14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 112, 120, 280 un 300 tabletes.  
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
75008 Paris  
Francija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

09-0324

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2009. gada 3. augusts  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 25. janvāris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

09/2022