

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AMARYL® M 4 mg/1000 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde(ler): AMARYL® M 4 mg glimepirid ve 1000 mg metformin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler

Laktoz monohidrat (inek sütü ve buzağı kaynaklı)	169.5 mg
Sodyum nişasta glikolat Tip IA	30.20 mg
Kroskarmelloz sodyum	9.2 mg
Kırmızı demir oksit	1.0 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Her iki tarafta kırma çizgisi bulunan bir katmanı beyazla neredeyse beyaz diğer katmanı ise açık pembe renkte olan oval şekilli bikonveks çift katmanlı şeffaf film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM-Tip 2) hastalarında diyet ve egzersize ek olarak;

- Glimepirid veya metformin monoterapisi ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan durumlarda
- Glimepirid ve metformin kombinasyon tedavisi yerine

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

AMARYL M'nin dozu hastanın istenilen kan glukozu seviyesine göre ayarlanır. AMARYL M'nin dozu, istenen metabolik kontrolü elde etmek için yeterli olan en düşük doz olmalıdır..

AMARYL M ile tedavi sırasında kan ve idrar glukoz seviyeleri düzenli olarak izlenmelidir. Buna ek olarak, glikozile hemoglobin oranının düzenli tespitlerinin yapılması tavsiye edilir.

AMARYL M günde bir veya iki kez yemek sırasında uygulanmalıdır. Her uygulamada metforminin maksimum dozu 1000 mg'dır.

Yanlışlıkla örneğin bir dozun alınması unutulduğunda, sonradan asla daha yüksek bir doz olarak düzeltilmemelidir.

Bu gibi dozaj hataları (özellikle bir doz unutma veya bir öğün atlama gibi) ya da bir doz reçete edildiği zamanda alınmadığı durumlar ile başa çıkmak için hasta ve doktor daha önceden tartışmalı ve anlaşmalıdır.

Diyabet kontrolündeki düzelmeye bağlı olarak artan insülin duyarlılığı nedeniyle, tedavi ilerledikçe AMARYL M ihtiyacı düşebilir. Hipoglisemiden kaçınmak için AMARYL M tedavisinin zamanla dozunun azaltılması ya da bırakılması düşünülmelidir..

Günlük doz

Günde ortalama önerilen en yüksek doz 8 mg glimepirid ve 2000 mg metformin olmalıdır.

Günde 6 mg'dan daha fazla glimepirid dozları sadece az bir grup hastada daha çok etkilidir..

Hipoglisemiden kaçınmak için AMARYL M'nin başlangıç dozu, glimepirid veya metforminin alınmakta olan günlük dozlarını aşmamalıdır.

Ayrı tabletler şeklindeki glimepirid ve metformin kombinasyon tedavisinden geçiş yaparken AMARYL M alınmakta olan doza göre uygulanmalıdır.

Titrasyon

Günlük doz, glisemik kontrole göre, en düşük dozuna uyan sadece günde 1 tabletlik artışlarla titre edilmelidir.

Tedavi süresi

AMARYL M tedavisi genellikle uzun süreli tedavidir.

Uygulama şekli

AMARYL M, oral yoldan su ile birlikte yemek sırasında alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) metformin içeren ürünlerle tedaviye başlamadan önce ve tedaviye başladıktan sonra yılda bir kez tespit edilmelidir. Böbrek fonksiyonları böbrek yetmezliğinin daha fazla ilerlemesi riski artmış olan hastalarda ve yaşlılarda her 3-6 ayda bir kez gibi daha sık aralıklarla tespit edilmelidir.

Günlük metformin dozu tercihen günde 2 ile 3 doza bölünmelidir. GFR<60 mL/dak. olan hastalarda metformin başlanmadan önce laktik asidoz (bkz.. bölüm 4.8) riskini artırabilecek faktörler gözden geçirilmelidir.

Eğer uygun yitilikte AMARYL M mevcut değilse, sabit doz kombinasyonu yerine ayrı ayrı monobileşikler kullanılmalıdır..

GFR mL/dak.	Metformin	Glimepirid
------------------------	------------------	-------------------

60-89	Maksimum günlük doz 3000 mg'dır. Azalan böbrek fonksiyonları ile bağlantılı olarak dozun azaltılması düşünülebilir.	Önerilen maksimum günlük doz 8 mg glimepirid olmalıdır.
45-59	Maksimum günlük doz 2000 mg'dır. Başlangıç dozu en fazla maksimum dozun yarısıdır.	
30-44	Maksimum günlük doz 1000 mg'dır. Başlangıç dozu en fazla maksimum dozun yarısıdır..	
<30	Metformin kontrendikedir.	Optimal metabolik kontrol sağlanamazsa insüline geçilmesi endikedir.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer hastalığı metformin tedavisi sırasında laktik asidoz gelişmesi için bir risk faktörü olduğundan, karaciğer yetmezliği olan hastalarda AMARYL M kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Pediyatrik popülasyon

Güvenlilik ve etkililik ile ilgili mevcut veriler yeterli olmadığından, AMARYL M'nin 17 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 5.1. ve 5.2).

Geriatrik popülasyon

AMARYL M'nin içerdiği glimepiridin farmakokinetik parametreleri kadın ve erkekte, aynı zamanda genç ya da yaşlı (65 yaş üstü) kişilerde değişiklik göstermez (bkz. bölüm 5.2).

Yaşlı kişilerde, metforminin böbrek fonksiyonlarını azaltma potansiyeli nedeniyle AMARYL M'nin dozu böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmalıdır. Böbrek fonksiyonlarının düzenli kontrolü gereklidir (bkz. bölüm 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Glimepiride, diğer sülfonilürelere veya sülfonamidlere, metformine veya içeriğindeki diğer yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda
- Gebe kadınlarda
- Emziren kadınlarda
- İnsüline bağımlı diabetes mellitus (Tip 1)
- Herhangi bir tipte metabolik asidoz (örneğin laktik asidoz, diyabetik ketoasidoz,diyabetik prekoma)
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi<30 mL/dak.),
- Böbrek fonksiyonlarını değiştiren potansiyel akut durumlarda;
 - Dehidratasyon
 - Ciddi enfeksiyon
 - Şok
 - İyotlu kontrast maddelerin intravenöz yoldan uygulanması (bkz. bölüm 4.4)
- Doku hipoksisine neden olabilen akut ve kronik hastalıklarda;
 - Kalp ve solunum yetmezliği
 - Yakın geçmişte miyokard infarktüsü
 - Şok
 - Septisemi

- Karaciğer yetmezliğinde
Glimepiridin ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda ve diyaliz tedavisi gören hastalarda kullanımıyla ilgili deneyim bulunmamaktadır. Ciddi karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda uygun metabolik kontrolün sağlanması için insüline geçilmesi önerilir.
- Akut alkol intoksikasyonu, alkolizmde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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 M'nin 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 M ile tedavi

Eğer hipoglisemi için bu gibi risk faktörleri mevcut ise, AMARYL M'nin 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 adrenajik 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.

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.

G6FD-eksikliği olan hastaların sülfonilürelerle tedavi edilmesi hemolitik anemiye neden olabilir. İlacın içerdiği glimepirid sülfonilüre sınıfına dahil olduğundan, G6FD-eksikliği olan hastalarda AMARYL M kullanılırken dikkatli olunması ve bu hastalarda sülfonilüre sınıfından olmayan alternatif bir ilacın kullanımının düşünülmesi gerekir.

Laktik asidoz

Akut böbrek fonksiyonu kötüleşmesi durumunda metformin birikimi meydana gelir ve laktik asidoz riski artar.

Dehidrasyon durumunda (şiddetli diyare veya kusma, ateş veya yetersiz sıvı alımı) metformin kullanımının geçici olarak kesilmesi ve bir sağlık profesyoneline başvurulması önerilir.

Böbrek fonksiyonunu akut olarak bozabilen ilaçlar (antihipertansifler, diüretikler ve NSAİ (nonsteroidal antiinflamatuvar) ilaçlar gibi) metformin tedavisi almakta olan hastalara dikkatle başlatılmalıdır. Laktik asidoza yola açabilen ilaçların eş zamanlı kullanımının yanı sıra laktik asidoz ile ilgili diğer risk faktörleri aşırı alkol alımı, karaciğer yetmezliği, yeterince kontrol edilemeyen diyabet, ketozis, uzun süren açlık ve hipoksiyle ilişkili tüm durumlardır (bkz. bölüm 4.3. ve 4.5).

Tanı

Hastalar ve/veya hasta yakınları laktik asidoz riski hakkında bilgilendirilmelidir. Şüpheli semptomlar görülmesi durumunda, hasta metformin kullanmayı kesmeli ve derhal tıbbi yardıma başvurmalıdır. Teşhis amaçlı laboratuvar bulguları pH (<7.35), artmış plazma laktat düzeyleri (>5 mmol/L), artmış anyon açığı ve artmış laktat/piruvat oranıdır.

Böbrek fonksiyonları

Tedavi başlangıcından önce ve daha sonra düzenli olarak böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir (bkz. bölüm 4.2). Metformin şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi<30 mL/dak.) olan hastalarda kontrendikedir ve böbrek fonksiyonlarında değişikliğe yol açan durumlarda geçici olarak durdurulmalıdır.

Yaşlı kişilerde böbrek fonksiyonlarının azalması sık görülür ve asemptomatiktir. Böbrek fonksiyonlarının bozulabileceği durumlarda, örneğin NSAİ ilaç tedavisine başlanacağı zaman ve diüretik veya antihipertansif tedavi başlanırken dikkat edilmelidir.

İyotlu kontrast maddelerin uygulanması

İyotlu kontrast ajanların intravasküler uygulaması kontrast nefropatisini indüklemeye yol açarak, metformin birikimi ve artmış laktik asidoz riski ile sonuçlanabilir. Metformin kullanımı görüntüleme prosedürleri öncesinde ve işlem sırasında bırakılmalı ve sonrasında en az 48 saat geçtikten, böbrek fonksiyonu yeniden değerlendirilip stabil olduğu belirlendikten sonra yeniden başlatılmalıdır (bkz. bölüm 4.2. ve 4.5)..

Cerrahi

Genel, spinal veya epidural anestezi altında yürütülen cerrahi sırasında metformin kullanımı bırakılmalıdır. Terapi cerrahiyi takiben en az 48 saatten sonra veya oral beslenmeye yeniden başladığında ve böbrek fonksiyonu yeniden değerlendirilip stabil olduğu belirlendikten sonra yeniden başlatılmalıdır.

Hipertiroidi olan hastalarda tiroid simüle edici hormon (TSH) seviyelerinin düzenli izlenmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.8).

AMARYL M ile uzun süreli tedavi, vitamin B12 serum seviyelerinde azalma ile ilişkilidir ve periferik nöropatiye neden olabilir. Vitamin B12 seviyesinin izlenmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.8).

Diğer önlemler

Bütün hastalara gün boyunca düzenli karbonhidrat dağılımı olan bir diyet uygulanmalıdır. Fazla kilolu hastalar enerjisi kısıtlı diyetlerine devam etmelidir.

Diyabeti izlemek için standart laboratuvar testleri düzenli olarak uygulanmalıdır.

AMARYL M alırken kan şekeri düşüklüğü (hipoglisemi) yaşanabilir.

AMARYL M'nin 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 etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

AMARYL M'nin kan glukozunu düşüren etkisinin artması (böylece örneğin hipoglisemi) aşağıdaki ilaçlarla alındığında oluşabilir:

İnsülin ve diğer oral antidiyabetikler, ADE (anjyotensin dönüştürücü enzim) 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, sülfipirazon, klaritromisin, sülfonamid antibiyotikler, tetrasiklinler, tritokualin, trofosfamid.

AMARYL M'nin 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), estrogenler ve progestojenler, fenotiazinler, fenitoin, rifampisin, tiroid hormonları.

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

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

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

AMARYL M ile kumarin türevlerinin etkisi artabilir ya da azalabilir.

Önerilmeyen kombinasyonlar

Alkol

Alkol intoksikasyonu, özellikle açlık, malnütrisyon ve karaciğer yetmezliği durumlarında artmış laktik asidoz ile ilişkilidir. AMARYL M'i kullanırken alkol tüketimi ve alkol içeren ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.

İyotlu kontrast maddeler

AMARYL M kullanımı görüntüleme prosedürü uygulamadan önce ve uygulama sırasında kesilmeli ve ancak en az 48 saat sonra böbrek fonksiyonlarının yeniden değerlendirilip, stabil bulunmasını takiben başlanmalıdır (bkz. bölüm 4.2. ve 4.4).

Kombine kullanımda dikkat edilmesi gereken ilaçlar

Selektif siklo-oksijenaz (COX) II inhibitörleri dahil NSAİ ilaçlar, ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve diüretikler (özellikle loop diüretikleri) gibi ilaçlar böbrek fonksiyonunu olumsuz etkileyerek laktik asidoz riskini artırabilir. Metformin ile kombine olarak bu tip ilaçlara başlanacağı veya bu tip ilaçlar kullanıldığı zaman böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi gerekir.

Glukokortikoidler (sistemik veya lokal uygulama), beta-2-agonistleri ve diüretiklerin intrinsik hiperglisemik aktiviteleri vardır. Bu durum için hasta uyarılmalıdır ve özellikle tedavinin başlangıcında daha sık kan glukoz ölçümleri yapılmalıdır. Eğer gerekliyse, diğer ilaç ile tedavi sırasında ve diğer ilacın kesilmesinden sonra AMARYL M'nin dozu ayarlanmalıdır.

ADE-inhibitörleri

ADE-inhibitörleri kan glukoz düzeylerini düşürebilir. Bundan dolayı, diğer ilaç ile tedavi sırasında ve diğer ilacın eklenmesinden veya kesilmesinden sonra AMARYL M'nin dozu ayarlanmalıdır.

AMARYL M fenprokumunun hipoglisemik etkisini azaltabilir. Bu sebeple, Uluslararası Normalizasyon Oranının (UNO) yakından takibi önerilmektedir.

Levotroksin, AMARYL M'nin hipoglisemik etkisinin azaltabilir. Özellikle tiroid hormonu tedavisi başlatıldığından ya da durdurulduğunda kan glukozu seviyelerinin izlenmesi önerilmektedir. AMARYL M'nin dozu gerekirse ayarlanmalıdır..

Safra asidi bağlayan reçineler

Kolesevelam AMARYL M içindeki glimepiride bağlanır ve gastrointestinal sistemden glimepiridin emilimini azaltır. AMARYL M kolesevelamdan en az 4 saat önce alındığında etkileşiminin olmadığı gözlenmiştir. Bu nedenle AMARYL M kolesevelamdan en az 4 saat önce uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Güvenlilik ve etkililik ile ilgili mevcut veriler yeterli olmadığından, AMARYL M'nin 17 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 5.1. ve 5.2).

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. Tip 2 diyabet hastası hamileliği planladığında diyabet AMARYL M ile tedavi edilmemelidir. Buna karşılık, anormal kan glukoz düzeyleri ile seyreden fetal malfarmasyon riskini azaltmak amacıyla kan glukoz düzeylerini mümkün olduğu kadar normale yakın tutacak şekilde insülin verilmelidir.

Gebelik dönemi

AMARYL M, gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Aksi takdirde çocuklara zarar verme riski vardır. Gebe kalmayı planlayan hastalar doktorunu bilgilendirmelidir. Bu hastalarda insüline geçmeleri tavsiye edilir.

Laktasyon dönemi

Glimepiridin süte geçişi nedeniyle, çocuklar tarafından alınma olasılığı ve zararını önlemek için AMARYL M emziren anneler tarafından alınmamalıdır.

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlarda uygulanması neticesinde fertilite (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 M'nin düzenli olarak alınmadığı durumlarda, hipo veya hiperglisemiye bağlı olarak zihin kırıklığı ve

tepki verme yetenekleri bazen uzun süre bozulabilir. Bu durum araç ve makina kullanma yeteneğini etkileyebileceğinden, hastalar hipoglisemi riski açısından uyarılmalıdır.

Ayrıca, özellikle tedavinin başlangıcında, kan şekeri düzeylerindeki değişikliğe bağlı olarak geçici görme bozukluğu görülebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Glimepirid ve Metformin

Serbest kombinasyon ya da sabit kombinasyon olarak her iki bileşiğin kombinasyon olarak kullanımı, her bir bileşiğin ayrı ayrı kullanımına benzer güvenlik özellikleri ile ilişkilidir.

MEDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers Reaksiyon	Sıklık	
		Glimepirid	Metformin
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Trombositopeni, lökopeni, granülositopeni, agranülositoz, eritrositopeni veya pansitopeni	Seyrek	-
	Hemolitik anemi	Seyrek	Bilinmiyor
	Trombosit sayısının 10.000/ μ l'in altına düştüğü ağır trombositopeni ve trombositopenik purpura	Bilinmiyor	-
	Kan pıhtılaşma bozuklukları	-	Çok seyrek
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Lökositoklastik vaskülit; dispne, kan basıncında düşme ve bazen şokun eşlik ettiği ciddi reaksiyonlara ilerleyebilen hafif aşırı duyarlılık reaksiyonları	Çok seyrek	-
	Sülfonilüreler, sülfonamidler veya ilişkili ilaçlarla çapraz alerjik reaksiyon	Bilinmiyor	-
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipoglisemi *	Seyrek	Çok seyrek
	Laktik asidoz, Vitamin B12 emiliminde azalma**, kilo kaybı ve zayıflama (kaşeksi), iştah azalması (anoreksi)	-	Çok seyrek
	Hipotiroidizm hastalarında tirotropin düzeyinde düşme	-	Bilinmiyor
	Hipomagnezemi (ishale bağlı)	-	Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	Tat almada bozukluk (ağızda metalik tat)	Bilinmiyor	Yaygın
	Asteni, baş dönmesi ve sersemlik hali, baş ağrısı	-	Yaygın
Göz hastalıkları	Geçici görme bozukluğu ***	Bilinmiyor	-
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı, kusma, midede baskı veya doluluk hissi, karın ağrısı ve ishal gibi gastrointestinal bozukluklar****	Çok seyrek	Çok yaygın
	İştah kaybı, hazımsızlık, malabsorbsiyon	-	Çok yaygın
Hepato-biliyer hastalıklar	Hepatit, karaciğer enzim seviyelerinde artış ve/veya kolestaz ve sarılık, hayatı tehdit eden karaciğer yetmezliği	Çok seyrek	Çok seyrek

	Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik	-	Çok seyrek
	Ensefalopati	-	Bilinmiyor
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Alopesi	Bilinmiyor	
	Alerjik vaskülit ve ışığa duyarlılık gibi alerjik veya psödoalerjik reaksiyonlar *****	Seyrek	Bilinmiyor
	Kaşıntı, döküntü, ürtiker	Seyrek	Çok seyrek
	Liken planus, eritem	-	Çok seyrek
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Serum sodyum konsantrasyonunda azalma ve alerjik vaskülit veya deride ışığa aşırı duyarlılık	Çok seyrek	-
Araştırmalar	Glimepirid, diğer sülfonilürerler gibi kilo artışına neden olabilir	Bilinmiyor	-

*AMARYL M'nin kan şekerini düşürücü etkisinin sonucu olarak hipoglisemi meydana gelebilir ve diğer sülfonilürerlerle 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 yüzeysel solunum, bradikardi ve koma durumuna kadar gidebilir.

Ayrıca, terleme, ıslak deri, anksiyete, taşikardi, hipertansiyon, çarpıntı, anjina pektoris 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.

**AMARYL M'nin uzun süreli kullanımı ile vitamin B12 emiliminde azalma ve serum düzeylerinde düşme. Hastanın megaloblastik anemi ile başvurması durumunda bu etiyolojinin dikkate alınması önerilir.

*** 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.

**** Bu istenmeyen etkiler, genellikle tedavinin başlangıcında olur ve pek çok olguda spontan olarak geriler. Önlem olarak, AMARYL M'nin iki veya üçe bölünmüş günlük dozlarda kullanılması ve yemek sırasında veya yemek sonrasında alınması önerilir. Dozun yavaş yavaş arttırılması da gastrointestinal tolerabiliteyi arttırabilir.

***** Böyle hafif reaksiyonlar dispne, kan basıncında düşme ile ciddi reaksiyonlara dönebilir ve bazen şoka kadar ilerleyebilir. Ürtiker olayında derhal bir doktora bilgi verilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Güvenlilik ve etkililik ile ilgili mevcut veriler yeterli olmadığından, AMARYL M'nin 17 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 5.1. ve 5.2).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirti ve semptomları

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

Tedavisi

AMARYL M ile bir doz aşımı olduğu anlaşıldığında gecikmeden bir doktora haber verilmesi gerekir. Doz aşımı durumunun tedavisi sorumluluğu bir doktor tarafından üstlenilmediyse, hastanın derhal-tercihen 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 M'nin 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 M 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.

AMARYL M'nin 85 g'a kadar olan metformin dozlarında belirli durumlarda laktik asidoz oluşmasına rağmen hipoglisemi görülmemiştir. Metforminin yüksek dozlarına bağlı olarak AMARYL M ile doz aşımı laktik asidoza neden olabilir. Laktik asidoz tıbbi bir acil durumdur ve hastanede tedavi edilmelidir. Laktat ve metformini vücuttan uzaklaştırmanın en etkili yolu hemodiyaliz uygulamaktır.

Metformin doz aşımı bağlamında pankreatit meydana gelebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

ATC Kodu: A10BD02

Glimepirid: Antidiyabetik. Sülfonilüre

Metformin: Antidiyabetik. Biguanid

Glimepirid

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 düzelme, 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

Glimepirid

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.

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.

Metformin

Metformin antihiperglisemik etkileri ile bazal ve postprandiyal plazma glukozunu düşüren bir biguaniddir. İnsülin sekresyonunu stimüle etmez ve bundan dolayı hipoglisemi oluşturmaz.

Metformin üç mekanizma ile etki gösterir:

- Glukoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek karaciğerde glukoz üretimini azaltır.
- Kaslarda, insülin duyarlılığını artırarak periferik glukoz alımını ve kullanımını düzeltir.
- İntestinal glukoz emilimini geciktirir.

Glimepirid/metformin sabit kombinasyonu

Çok uluslu, açık etiketli, karşılaştırmalı olmayan, 24 haftalık bir Faz 3 çalışması gerçekleştirilerek, tek başına sülfonilüre ya da tek başına metformin ya da serbest metformin ve sülfonilüre kombinasyonu ile yeterli düzeyde kontrol edilemeyen 167 T2DM hastası üzerinde, glimepirid/metformin sabit doz kombinasyonunun etkililiği ve güvenliliği incelenmiştir. Hastalar, günlük 2/1000 mg glimepirid/metformin ya da günde iki defa 2/1000 mg (günde 4/2000 mg) glimepirid/metformin sabit doz kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Primer amaç, başlangıçtan tedavinin sonuna kadar HbA1c'deki değişimlere göre, glimepirid + metformin sabit doz kombinasyonunun etkililiğini kanıtlamaktır..

Başlangıçtan tedavi sonuna kadar HbA1c'deki ortalama (\pm SS) değişim (yapılan son gözlem yöntemi) $\% -1.01 (\pm 1.12)$ ve $\%95$ CI $[-1.19; -0.84]$.

Hasta yılına göre hipoglisemi epizodu oranı düşüktür ve hasta yılı başına 1.6 semptomatik hipoglisemi olayı, hasta yılı başına 0.01 semptomatik hipoglisemi olayı ve hasta yılı başına 0.2 gece semptomatik hipoglisemisi olayı gerçekleşmiştir.

Glimepirid/metformin sabit doz kombinasyonunun güvenlilik profili, glimepirid ve metformin serbest kombinasyonunun bilinen güvenlilik profiliyle tutarlıdır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Glimepirid/metformin sabit kombinasyonu

Sağlıklı denekler üzerinde yapılan bir biyoeşdeğerlilik çalışmasının sonuçları, AMARYL® M Çabuk Salımlı 2/1000 mg tabletlerinin, aynı dozlarda glimepirid ve metformin çabuk salımlı tabletlerinin birlikte uygulanmasına eşdeğerli olduğunu kanıtlamıştır.

Aşağıdaki destekleyici bilgiler sunulmaktadır:

80 sağlıklı Caucasian (beyaz ırktan) erkek denek üzerinde açık etiketli, randomize, 2 dönemli, 2 tedavili, 2 sıralı, çaprazlama biyoeşdeğerlilik çalışması gerçekleştirilerek, sabit doz kombinasyonu (glimepirid 2 mg ve metformin çabuk salımlı 1000 mg) ve 2 mg glimepirid ve metformin çabuk salımlı 1000 mg tabletinden oluşan serbest kombinasyon arasında biyoeşdeğerlilik incelenmiştir. İki tedavi dönemi arasında en az 4 günlük arınma dönemi uygulanmıştır.

Farmakokinetik parametreler

	Glimepirid		Metformin	
	Serbest kombinasyon	Sabit kombinasyon	Serbest kombinasyon	Sabit kombinasyon
C_{maks}				
Ortalama ± SS (ng/mL)	114 ± 42.9	132 ± 47.9	1400 ± 252	1370 ± 269
Tahmini ^a	116.07		97.37	
(90% CI)	(108.97 ila 123.63)		(94.60 ila 100.22)	
EAA_{son}				
Ortalama ± SS (h.ng/mL)	691 ± 623	729 ± 638	10500 ± 2110	10400 ± 2260
Tahmini	105.80		98.69	
(90% CI)	(103.60 ila 108.05)		(96.06 ila 101.40)	

^aOran tahminleri (SDK glimepirid/metformin 2/1000 mg karşı 2 mg glimepirid tableti ve 1000 mg metformin tableti kombinasyonu)

Glimepirid

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 karboksil 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 (birey içi 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 (Klkr) düzeyleri farklı olan 3 hasta grubuna glimepirid (3 mg) uygulanmıştır. (Grup I, Klkr = 77.7 mL/dak., n = 5), (Grup II, Klkr = 27.4 mL/dak. n = 3) ve (Grup III, Klkr = 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 böbreklerden eliminasyonu bozulmuştur.

Böbrek bozukluğu olan Tip 2 diyabetli 16 hastada yapılan çoklu-doza 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, güvenilirliğini ve tolere edilebilirliğini inceleyen bir tokluk çalışmasında, ortalama EAA_(0-son), C_{maks.} ve t_½ değerlerinin daha önceden erişkinlerde gözlenenle benzer olduğu gösterilmiştir..

Metformin

Emilim

Oral metformin alımından sonra, t_{max}'a 2,5 saatte erişilir. Sağlıklı kişilerde 500 mg metformin tabletin mutlak biyoyarlanımı yaklaşık %50-60'dır. Oral alınan dozdan sonra feçeste bulunan emilmeyen kısım ise yaklaşık %50-60' dır. Oral alınan dozdan sonra feçeste bulunan emilmeyen kısım ise %20-30'dur.

Oral uygulamadan sonra metforminin absorpsiyonu doyurulabilir (sature edilebilir) ve tam değildir.

Önerilen metformin dozlarında ve standart doz şeması uygulandığında sabit plazma konantrasyonlarına 24-48 saate erişilir ve genellikle 1 µg/mL'den küçüktür. Kontrollü klinik çalışmalarda, maksimum metformin plazma düzeyleri (C_{maks}), maksimum dozlarda bile 4 µg/mL'yi geçmez.

Yiyecekler metformin emilimini azaltır ve biraz geciktirir. Yiyecekler ile birlikte 850 mg doz uygulamasını takiben ilacın plazma doruk konantrasyonunda %40 azalma, eğri altında kalan alanda (EAA) %25 düşüş ve doruk plazma konantrasyonuna erişimde 35 dakika uzama görülmüştür. Bu azalmanın klinik önemi bilinmemektedir.

Dağılım

Plazma proteinlerine bağlanma ihmal edilebilirdir. Metformin eritrositlerin içinde dağılır. Kan doruk konantrasyonu, plazma doruk konantrasyonundan küçüktür ve yaklaşık olarak aynı zamanda görülür. Kırmızı kan hücreleri dağılımın daha çok ikinci kompartmanını oluşturur. Ortalama sanal dağılım hacmi 63-276 L arasında değişir.

Biyotransformasyon

Metformin idrarla değişmeden atılır. İnsanlarda metaboliti belirlenmemiştir.

Eliminasyon

Oral dozu takiben ilacın eliminasyon yarılanma ömrü plazmada 6.5. saattir. Metforminin renal klerensi ≈ 400 mL/dakikadır. Bu durum metforminin glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla elimine edildiğini göstermektedir. Böbrek fonksiyonlarının azaldığı durumlarda, kreatinin oranına bağlı olarak renal klerens azalır ve eliminasyon yarılanma ömrü uzar. Bu durum metforminin plazma konsantrasyonlarının artmasına neden olur.

Doğrulsallık/Doğrusal olmayan durum

Metformin absorpsiyonunun farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı tahmin edilmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılarda

Veri yoktur.

Pediyatrik hastalarda

Tek doz çalışması: Metformin 500 mg tek dozundan sonra pediyatrik hastalar sağlıklı erişkinlerde görülene benzer farmakokinetik profil göstermektedir..

Çoklu doz çalışması

Veriler bir çalışma ile sınırlıdır. 7 gün için günlük iki defa 500 mg tekrarlayan dozlardan sonra plazma doruk konsantrasyonu (C_{maks}) ve sistemik maruziyet (EAA_0-t) 14 gün için günlük iki defa tekrarlayan 500 mg tekrarlayan doz alan diyabetik erişkinlere kıyasla sırasıyla yaklaşık %33 ve %40 azalmıştır. Doz, glisemik kontrole göre bireysel olarak ayarlandığından, bunun klinik bir anlamı yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Glimepirid/metformin kombinasyonu için veri bulunmamaktadır.

Glimepirid

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. Sığır 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 fertilité (üreme yeteneği), gebeliğin seyri veya doğum üstünde herhangi bir etki açığa görülmemiştir. Sezeryanla dünyaya gelen fötuslarda hafif büyüme geriliği mevcuttur. Kendiliđinden 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 (fertilité) 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.

Metformin

İlacın güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesine dayalı klinik çalışmalardan elde edilen prelinik hayvan çalışmalarının verileri insanlarda ilacın belirgin bir zararlı etki oluşturamayacağını düşündürmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet

- Laktoz monohidrat (inek sütü ve buzağı kaynaklı)
- Sodyum nişasta glikolat Tip IA
- Hipromelloz (K100M)
- Povidon (K-29/32)
- Mikrokristalin selüloz
- Kroskarmelloz sodyum
- Kolloidal susuz silika
- Magnezyum stearat
- Kırmızı demir oksit
- Saf su

Film kaplama

- Hipromelloz
- Triasetin
- Talk
- Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizlięi bulunmamaktadır.

6.3. Raf mrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi

Şeffaf PVC/PVDC-Alüminyum blister.

30 tablet içeren karton kutu.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmelięi" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. No: 193
34394 Şişli-İstanbul
Tel: 0212 339 10 00
Faks: 0212 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2018/177

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.03.2018

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ