ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА **МЕГЛИМИД** **MEGLIMID®**

Регистрационный номер:
Торговое название: Меглимид
Международное непатентованное название (МНН): глимепирид.
Лекарственная форма: таблетки.

Состав
1 таблетка содержит:
Активное вещество:
глимепирид 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг и 6 мг.
Вспомогательные вещества:
таблетка 1 мг: лактозы моногидрат, карбоксиметилкрахмал натрия, целлюлоза микрокристаллическая, повидон К30, магния стеарат, краситель железа оксид красный (Е172);
таблетки 2 мг: лактозы моногидрат, карбоксиметилкрахмал натрия, целлюлоза микрокристаллическая, повидон К30, магния стеарат, краситель железа оксид желтый (Е172), краситель индигокармин (Е132);
таблетки 3 мг: лактозы моногидрат, карбоксиметилкрахмал натрия, целлюлоза микрокристаллическая, повидон К30, магния стеарат, краситель железа оксид желтый (Е172);
таблетки 4 мг: лактозы моногидрат, карбоксиметилкрахмал натрия, целлюлоза микрокристаллическая, повидон К30, магния стеарат, краситель индигокармин (Е132);
таблетки 6 мг: лактозы моногидрат, карбоксиметилкрахмал натрия, целлюлоза микрокристаллическая, повидон К30, магния стеарат, краситель солнечный закат желтый (Е110);

Описание
Таблетки 1мг: продолговатые таблетки светло-розового цвета, с риской на обеих сторонах. Допускается наличие незначительной мраморности.
Таблетки 2 мг: продолговатые таблетки светло-зеленого цвета, с риской на обеих сторонах. Допускается наличие незначительной мраморности.
Таблетки 3 мг: продолговатые таблетки светло-желтого цвета, с риской на обеих сторонах. Допускается наличие незначительной мраморности.
Таблетки 4 мг: продолговатые таблетки светло-голубого цвета, с риской на обеих сторонах. Допускается наличие незначительной мраморности.
Таблетки 6 мг: продолговатые таблетки светло-оранжевого цвета, с риской на обеих сторонах. Допускается наличие незначительной мраморности.

Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для перорального применения группы сульфонилмочевины III поколения.
Код АТХ: A10BB12.

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Глимепирид представляет собой гипогликемический препарат для перорального применения - производное сульфонилмочевины новой (третьей) генерации.

Глимепирид действует, главным образом стимулируя секрецию и высвобождение инсулина из бета-клеток поджелудочной железы (панкреатическое действие). Как и у других производных сульфонилмочевины, в основе этого эффекта лежит увеличение реакции бета-клеток поджелудочной железы на физиологическую стимуляцию глюкозой, при этом количество секретируемого инсулина значительно меньше, чем при действии традиционных препаратов - производных сульфонилмочевины. Наименьшее стимулирующее влияние глимепирида на секрецию инсулина обеспечивает и меньший риск развития гипогликемии. В дополнение к этому, глимепирид обладает внепанкреатическим действием - способностью улучшать чувствительность периферических тканей (мышечной, жировой) к действию собственного инсулина, снижать поглощение инсулина печенью; ингибирует продукцию глюкозы в печени. Глимепирид избирательно ингибирует циклооксигеназу и снижает превращение арахидоновой кислоты в тромбоксан А2, который способствует агрегации тромбоцитов, таким образом оказывая антитромботическое действие.

Глимепирид способствует нормализации содержания липидов, снижает уровень малового альдегида в крови, что ведет к значительному снижению перикисного окисления липидов, это способствует антиатерогенному действию препарата.

Глимепирид повышает уровень эндогенного α-токоферола, активность каталазы, глютатионпероксидазы и супероксиддисмутазы, что способствует снижению выраженности окислительного стресса в организме больного, который постоянно присутствует при сахарном диабете типа 2.

Фармакокинетика

При многократном приеме глимепирида в суточной дозе 4 мг максимальная концентрация в сыворотке крови (C_{max}) достигается примерно через 2,5 час и составляет 309 нг/мл; существует линейное соотношение между дозой и C_{max}, а также между дозой и AUC (площадь под кривой «концентрация - время»). При приеме внутрь глимепирида его биодоступность составляет 100%. Прием пищи не оказывает существенного влияния на всасывание, за исключением незначительного замедления скорости абсорбции. Для глимепирида характерен очень низкий объем распределения (около 8,8 л), приблизительно равный объему распределения альбумина, высокая степень связывания с белками плазмы (более 99%) и низкий клиренс (около 48 мл/мин).

После однократного приема внутрь дозы глимепирида, почками выводится 58% и через кишечник - 35%. Неизмененное вещество в моче не обнаруживалось. Период полувыведения при плазменных концентрациях препарата в сыворотке, соответствующих многократному режиму дозирования, составляет 5-8 часов. После приема высоких доз период полувыведения несколько увеличивается.

В моче и фекалиях выявляются два неактивных метаболита, по всей вероятности образующиеся в результате метаболизма в печени, один из них является гидроксипроизводным, а другой - карбоксипроизводным. После приема внутрь глимепирида терминальный период полувыведения этих метаболитов составляет 3-5 часов и 5-6 часов, соответственно.

Глимепирид выделяется с грудным молоком и проникает через плацентарный барьер. Препарат плохо проникает через гемато-энцефалический барьер.

У пациентов с нарушениями функции почек (с низким клиренсом креатинина) наблюдалась тенденция к увеличению клиренса глимепирида и к снижению его средних концентраций в сыворотке крови, что по всей вероятности, обусловлено более быстрым выведением препарата вследствие более низкого связывания его с белком. Таким образом, у данной категории пациентов не имеется дополнительного риска кумуляции препарата.

Показания к применению

Препарат показан для лечения сахарного диабета 2 типа при неэффективности ранее назначенной диеты и физической нагрузки.

При неэффективности монотерапии глимепиридом, возможно его применение в комбинированной терапии с метформином или с инсулином.

Противопоказания

- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома;
- повышенная чувствительность к глимепириду или к какому-либо неактивному компоненту препарата, к другим производным сульфонилмочевины или к сульфаниламидным препаратам (риск развития реакций гиперчувствительности);
- тяжелые нарушения функции печени;
- тяжелые нарушения функции почек (в т.ч. больные, находящиеся на гемодиализе);
- беременность и лактация
- наследственная непереносимость галактозы, лактазный дефицит Лаппа или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью: состояния, требующие перевода на инсулинотерапию: обширные ожоги, тяжелая множественная травма, обширные хирургические вмешательства, нарушения всасывания пищи и лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте (в т.ч. кишечная непроходимость, парез желудка), лихорадочный синдром, алкоголизм, надпочечниковая недостаточность, заболевания щитовидной железы (гипотиреоз или тиреотоксикоз).

Применение в период беременности и лактации

Глимепирид противопоказан к применению у беременных женщин. В случае планируемой беременности или при наступлении беременности женщину следует перевести на инсулинотерапию.

Так как глимепирид, по-видимому, проникает в грудное молоко, то его не следует назначать женщинам в период лактации. В таком случае, необходимо перейти на инсулинотерапию или прекратить кормление грудью.

Способ применения и дозы

Препарат применяется внутрь. Начальную и поддерживающую дозы Меглимида устанавливают индивидуально на основании результатов регулярного контроля концентрации глюкозы в крови.

Начальная доза и подбор дозы

В начале лечения назначают по 1 мг Меглимида один раз в день. При достижении оптимального терапевтического эффекта рекомендуется принимать эту дозу в качестве поддерживающей. В случае отсутствия гликемического контроля, суточная доза должна быть поэтапно увеличена под регулярным контролем концентрации глюкозы в крови (с интервалами в 1-2 недели) до 2 мг, 3 мг или 4 мг в сутки. Дозы свыше 4 мг в сутки эффективны только в исключительных случаях. Максимальная рекомендованная суточная доза - 6 мг.

Применение в комбинации с метморфином

В случае отсутствия гликемического контроля у больных, принимающих метморфин, может быть начата сопутствующая терапия Меглимидом. При сохранении дозы метформина на прежнем уровне лечение Меглимидом начинается с минимальной дозы, а затем доза постепенно увеличивается в зависимости от желаемого уровня

гликемического контроля, вплоть до максимальной суточной дозы. Комбинированная терапия должна проводиться под тщательным медицинским наблюдением.

Применение в комбинации с инсулином

В случаях, когда не удается достигнуть гликемического контроля приемом максимальной дозы Меглимида в монотерапии или в комбинации с максимальной дозой метформина, возможна комбинация Меглимида с инсулином. В этом случае последняя, назначенная больному доза Меглимида, остается неизменной. При этом лечение инсулином начинается с минимальной дозы, с возможным последующим постепенным увеличением его дозы под контролем концентрации глюкозы в крови. Комбинированное лечение требует обязательного врачебного контроля.

Время и кратность приема суточной дозы определяется врачом с учетом образа жизни больного. Как правило, достаточно назначение суточной дозы в один прием непосредственно перед или во время плотного завтрака или первого основного приема пищи. Таблетки Меглимида принимают целиком, не разжевывая, с достаточным количеством жидкости (около 0,5 стакана). Очень важно не пропускать прием пищи после приема Меглимида.

Продолжительность лечения

Как правило, лечение Меглимидом бывает длительным.

Перевод больного с другого перорального гипогликемического препарата на Меглимид

При переводе больного с другого перорального гипогликемического препарата на глимепирид начальная суточная доза последнего должна составлять 1 мг (даже в том случае, если больного переводят на Меглимид с максимальной дозы другого перорального гипогликемического препарата). Любое повышение дозы Меглимида следует проводить поэтапно в соответствии с приведенными выше рекомендациями. Необходимо принимать во внимание эффективность, дозу и продолжительность действия используемого гипогликемического средства. В некоторых случаях, особенно при приеме гипогликемических препаратов с большим периодом полувыведения (например, хлорпропамида) может возникнуть необходимость во временном (в течение нескольких дней) прекращении лечения во избежание аддитивного эффекта, повышающего риск развития гипогликемии.

Перевод больного с инсулина на Меглимид.

В исключительных случаях, при проведении инсулинотерапии у больных сахарным диабетом типа 2, при компенсации заболевания и при сохранной секреторной функции β-клеток поджелудочной железы, возможна замена инсулина Меглимидом. Перевод должен проводиться под тщательным наблюдением врача. При этом перевод больного на Меглимид начинают с минимальной дозы в 1 мг.

Побочное действие

Со стороны обмена веществ: в редких случаях возможно развитие гипогликемических реакций (головокружение, головные боли, астения). Эти реакции, главным образом, возникают вскоре после приема препарата, и их не всегда удается легко купировать.

Со стороны органов зрения: во время лечения (особенно в его начале) могут наблюдаться транзиторные нарушения зрения, обусловленные изменением концентрации глюкозы в крови.

Со стороны системы органов пищеварения: иногда могут отмечаться тошнота, рвота, ощущение тяжести или дискомфорта в эпигастрии, боли в животе, диарея; очень редко приводящие к прекращению лечения, в редких случаях - повышение активности печеночных ферментов, холестаз, желтуха, гепатит (вплоть до развития печеночной недостаточности).

Со стороны системы кроветворения: редко возможна тромбоцитопения (от умеренной до тяжелой), лейкопения, гемолитическая или апластическая анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз и панцитопения.
Аллергические реакции: иногда возможно появление симптомов крапивницы (зуд, кожная сыпь. Такие реакции бывают, как правило, умеренно выраженными, но могут прогрессировать, сопровождаясь падением артериального давления, диспноэ, вплоть до развития анафилактического шока. При появлении симптомов крапивницы следует немедленно обратиться к врачу. Возможна перекрестная аллергия с другими производными сульфонилмочевины, сульфаниламидами, или подобными им веществами, также возможно развитие аллергического васкулита.
Прочие побочные действия: в исключительных случаях возможно развитие фотосенсибилизации, поздняя кожная порфирия, гипонатриемии.
Поскольку отдельные побочные действия, такие как: тяжелая гипогликемия, серьезные изменения картины крови, тяжелые аллергические реакции, печеночная недостаточность, могут при определенных обстоятельствах представлять собой угрозу для жизни, в случае развития нежелательных или тяжелых реакций больному необходимо сразу же информировать о них лечащего врача и ни в коем случае не продолжать прием препарата без его рекомендации.

Передозировка
Симптомы: после приема внутрь большой дозы глимепирида возмно развитие гипогликемии, продолжительностью от 12 до 72 часов, которая может повториться после первоначального восстановления концентрации глюкозы в крови. В большинстве случаев рекомендуется наблюдение в условиях стационара. Могут возникать тошнота, рвота и боли в эпигастральной области. Гипогликемия сопровождается появлением неврологических симптомов, таких как: беспокойство, тремор, зрительные расстройства, повышение артериального давления (АД), тахикардия, нарушения координации, сонливость, кома и судороги.
Лечение: включает индукцию рвоты, обильное питье с активированным углем (адсорбентом) и сульфатом натрия (слабительным). При приеме большого количества препарата показано промывание желудка, с последующим введением активированного угля и сульфата натрия. В случае тяжелой передозировки показана госпитализация. Как можно скорее, начинают введение декстрозы, при необходимости в виде в/в струйного введения 50 мл 40% раствора, с последующим инфузионным введением 10% раствора с тщательным мониторированием концентрации глюкозы в крови, 1-2 мг глюкагона. В дальнейшем лечение должно быть симптоматическим.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Усиление гипогликемического действия и связанное с этим возможное развитие гипогликемии может наблюдаться при одновременном применении глимепирида с *инсулином или другими пероральными гипогликемическими препаратами, метформином, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), аллопуринолом, анаболическими стероидами и мужскими половыми гормонами, хлорамфениколом, производными кумарина, цикло-, тро- и изофосфамидами, фенфлурамином, фибратами, флуоксетином, симпатолитиками (гуанетидином), ингибиторами моноаминооксидазы (МАО), миконазолом, пентоксифиллином (при парентеральном введении в высоких дозах), фенилбутазоном, азапропазоном, оксифенбутазоном, пробеницидом, хинолонами, салицилатами и аминосалициловой кислотой, сульфинпиразоном, некоторыми сульфаниламидами длительного действия, тетрациклинами, тритоквалином.*

Ослабление гипогликемического действия и связанное с этим повышение концентрации глюкозы в крови может наблюдаться при одновременном применении глимепирида с *ацетазоламидом, барбитуратами, глюкокортикостероидами, диазоксидом, салуретиками, тиазидными диуретиками, эпинефрином и другими симпатомиметическими средствами, глюкагоном, слабительными средствами (при длительном применении), никотиновой кислотой (в высоких дозах) и производными никотиновой кислоты, эстрогенами и прогестогенами, фенотиазинами, хлорпромазином, фенитоином, рифампицином, гормонами щитовидной железы, солями лития.*

Блокаторы H_2-рецепторов, клонидин и резерпин способны как потенциировать, так и ослаблять гипогликемическое действие глимепирида.

Под действием таких симпатолитических средств, как *β-адреноблокаторы, клонидин, гуанетидин и резерпин*, возможно ослабление или отсутствие клинических признаков гипогликемии.

На фоне приема глимепирида может наблюдаться усиление или ослабление действия *производных кумарина.*

При одновременном применении с лекарственными средствами, *угнетающими костномозговое кроветворение*, увеличивается риск миелосупрессии.

Однократное или хроническое употребление *алкоголя* может как усиливать, так и ослаблять гипогликемическое действие глимепирида.

Особые указания

Меглимид следует принимать в рекомендуемых дозах и в назначенное время. Ошибки в применении препарата, например, пропуск приема, никогда нельзя устранять посредством последующего приема более высокой дозы. Врач и больной должны заранее обговорить меры, которые следует принимать в случае таких ошибок (например, пропуск приема препарата или приема пищи) или в ситуациях, когда невозможен прием очередной дозы препарата в установленное время. Больной должен немедленно информировать врача в случае приема слишком высокой дозы препарата.

Если у пациента развилась гипогликемическая реакция при приеме 1 мг глимепирида в сутки, это указывает на то, что у этого пациента нормализация уровня глюкозы в крови может достигаться с помощью одной диеты.

При достижении компенсации сахарного диабета типа 2 повышается чувствительность к инсулину. В связи с этим в процессе лечения может снизиться потребность в глимепириде. Во избежание развития гипогликемии необходимо временно уменьшить дозу или отменить глимепирид. Коррекция дозы должна проводиться также при изменении массы тела больного, при изменении его образа жизни, или при появлении других факторов, способствующих повышению риска развития гипо- или гипергликемии.

Адекватная диета, регулярные и достаточные физические упражнения и, при необходимости, снижение массы тела имеют такое же важное значение для достижения оптимального контроля уровня глюкозы в крови, как и регулярный прием глимепирида.

Клиническими симптомами *гипергликемии* (недостаточного снижения уровня глюкозы в крови) являются: увеличение частоты мочеиспусканий, сильная жажда, сухость во рту и сухость кожных покровов.

В первые недели лечения может повыситься риск развития гипогликемии, что требует особо тщательного наблюдения за больным. На фоне лечения глимепиридом при нерегулярном приеме пищи или пропуске приема пищи может развиться *гипогликемия.* Ее возможными симптомами являются: головная боль, чувство голода, тошнота, рвота, чувство усталости, сонливость, нарушения сна, беспокойство, агрессивность, нарушения концентрации, внимания и реакции, депрессия, спутанность сознания, речевые и

зрительные расстройства, афазия, тремор, парез, сенсорные нарушения, головокружение, беспомощное состояние, потеря самоконтроля, делирий, церебральные судороги, спутанность или потеря сознания, включая коматозное состояние, поверхностное дыхание, брадикардия. Кроме этого, в результате адренергического механизма обратной связи могут возникать такие симптомы как холодный, липкий пот, беспокойство, тахикардия, повышение артериального давления, стенокардия и нарушения сердечного ритма.

К факторам, способствующим развитию гипогликемии, относятся:

- нежелание или (особенно в пожилом возрасте) недостаточная способность больного к сотрудничеству с врачом;
- неполноценное, нерегулярное питание, пропуск приемов пищи, голодание, изменения привычной диеты;
- дисбаланс между физической нагрузкой и потреблением углеводов;
- употребление алкоголя, особенно в сочетании с пропуском приема пищи;
- нарушение функции почек;
- тяжелое нарушение функции печени;
- передозировка глимепирида;
- некоторые некомпенсированные заболевания эндокринной системы, оказывающие влияние на углеводный обмен (например, нарушения функции щитовидной железы, гипофизарная недостаточность или недостаточность коры надпочечников);
- одновременное применение некоторых других лекарственных средств (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Врач должен быть информирован об указанных выше факторах и об эпизодах гипогликемии, поскольку они требуют особо строгого наблюдения за больным. При наличии таких факторов, повышающих риск развития гипогликемии, следует скорректировать дозу глимепирида или всю схему лечения. Это необходимо сделать также в случае интеркуррентного заболевания или изменения образа жизни больного.

Симптомы гипогликемии могут быть сглажены или совсем отсутствовать у пожилых больных, у больных, страдающих вегетативной нейропатией или получающих одновременное лечение β-адреноблокаторами, клонидином, резерпином, гуанетидином или другими симпатолитическими средствами. Гипогликемия почти всегда может быть быстро купирована немедленным приемом углеводов (глюкозы или сахара, например, в виде кусочка сахара, сладкого фруктового сока или чая). В связи с этим больной должен всегда иметь при себе не менее 20 г глюкозы (4 кусочка сахара). Сахарозаменители неэффективны в лечении гипогликемии.

Из опыта применения других препаратов сульфонилмочевины известно, что, несмотря на начальный успех купирования гипогликемии, возможен ее рецидив. В связи с этим, необходимо непрерывное и тщательное наблюдение за больным. Тяжелая гипогликемия требует немедленного лечения под наблюдением врача, а при определенных обстоятельствах и госпитализации больного.

Если больного, страдающего сахарным диабетом, лечат разные врачи (например, во время пребывания в больнице после несчастного случая, при заболевании в выходные дни), он должен обязательно сообщить им о своем заболевании и о предшествующем лечении.

Во время лечения глимепиридом требуется проведение регулярного контроля функции печени и картины периферической крови (особенно количества лейкоцитов и тромбоцитов).

В стрессовых ситуациях (например, при травме, хирургическом вмешательстве, инфекционных заболеваниях, сопровождающихся лихорадкой) может возникнуть необходимость во временном переводе больного на инсулинотерапию.
Отсутствует опыт применения глимепирида у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени и почек или пациентов, находящихся на гемодиализе. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек и печени показан перевод на инсулинотерапию.
Во время лечения глимепиридом необходим регулярный контроль концентрации глюкозы в крови, а также концентрации гликозилированного гемоглобина.
В начале лечения, при переходе с одного лекарственного средства на другое, или при нерегулярном приеме глимепирида может иметь место обусловленное гипо- или гипергликемией снижение концентрации внимания и скорости психомоторных реакций больного. Это может отрицательно сказаться на способности к вождению автотранспорта или к управлению различными машинами и механизмами.
Таблетки Меглимид 6 мг содержат краситель солнечный закат желтый (Е110), который может вызвать аллергические реакции.
Меглимид содержит лактозу, поэтому препарат не рекомендуется пациентам с наследственной непереносимостью галактозы и с лактазным дефицитом Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Форма выпуска
Таблетки 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг и 6 мг.
По 10 таблеток в блистере. По 1, 3, 6, 9 или 12 блистеров в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения
Хранить при температуре не выше 25 ^{0}C.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
2 года.
Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Производитель:
КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения
произведено Специфар С.А., Греция

По всем вопросам обращаться по адресу Представительства в РФ:
123022, Москва, ул.2-я Звенигородская, д.13 , стр.41
Тел. (495) 739-66-00, факс: (495) 739-66-01

При расфасовке и/или упаковке на российском предприятии указывается:
ООО "КРКА-РУС", 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50
Тел.: (495) 994-70-70
Факс: (495) 994-70-78

И.О. директора ИДКЭЛС А.Н. Васильев

Представитель фирмы О.А. Набульская

KRKA, tovarna zdravil, d.d. Novo mesto