МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Меглимид®

Meglimid®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-007097/08-220817
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: ЛСР-007097/08

Торговое наименование: Меглимид®

Международное непатентованное наименование: глимепирид

Лекарственная форма: таблетки

Состав

1 таблетка 1 мг содержит:

Активное вещество:

Глимепирид 1,00 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, карбоксиметилкрахмал натрия, целлюлоза микрокристаллическая, повидон К30, магния стеарат, краситель железа оксид красный (Е172)

1 таблетка 2 мг содержит:

Активное вещество:

Глимепирид 2,00 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, карбоксиметилкрахмал натрия, целлюлоза микрокристаллическая, повидон К30, магния стеарат, краситель железа оксид желтый (Е172), краситель индигокармин (Е132)

1 таблетка 3 мг содержит:

Активное вещество:

Глимепирид 3,00 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, карбоксиметилкрахмал натрия, целлюлоза микрокристаллическая, повидон К30, магния стеарат, краситель железа оксид желтый (Е172)

1 таблетка 4 мг содержит:

Активное вещество:

Глимепирид 4,00 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, карбоксиметилкрахмал натрия, целлюлоза микрокристаллическая, повидон К30, магния стеарат, краситель индигокармин (Е132)

1 таблетка 6 мг содержит:

Активное вещество:

Глимепирид 6,00 мг

Вспомогательные вещества: 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 снижает концентрацию глюкозы в крови, главным образом за счет стимуляции высвобождения инсулина из бета-клеток поджелудочной железы. Его эффект преимущественно связан с улучшением способности бета-клеток поджелудочной железы реагировать на физиологическую стимуляцию глюкозой. По сравнению с глибенкламидом прием низких доз глимепирида вызывает высвобождение меньшего количества инсулина при достижении приблизительно одинакового снижения концентрации глюкозы в крови. Этот факт свидетельствует в пользу наличия у глимепирида экстрапанкреатических

гипогликемических эффектов (повышение чувствительности тканей к инсулину и инсулиномиметический эффект).

Секреция инсулина

Как и все другие производные сульфонилмочевины, глимепирид регулирует секрецию инсулина за счет взаимодействия с АТФ-чувствительными калиевыми каналами на мембранах бета-клеток. В отличие от других производных сульфонилмочевины глимепирид избирательно связывается с белком с молекулярной массой 65 килодальтон (kDa), находящимся в мембранах бета-клеток поджелудочной железы. Это взаимодействие глимепирида со связывающимся с ним белком регулирует открытие или закрытие АТФ-чувствительных калиевых каналов.

Глимепирид закрывает калиевые каналы. Это вызывает деполяризацию бета-клеток и приводит к открытию вольтаж-чувствительных кальциевых каналов и поступлению кальция внутрь клетки. В итоге, повышение внутриклеточной концентрации кальция активирует секрецию инсулина путем экзоцитоза.

Глимепирид гораздо быстрее и соответственно чаще вступает в связь и высвобождается из связи со связывающимся с ним белком, чем глибенкламид. Предполагается, что это свойство высокой скорости обмена глимепирида со связывающимся с ним белком обуславливает его выраженный эффект сенсибилизации бета-клеток к глюкозе и их защиту от десенсибилизации и преждевременного истощения.

Эффект повышения чувствительности тканей к инсулину

Глимепирид усиливает эффекты инсулина на поглощение глюкозы периферическими тканями.

Инсулиномиметический эффект

Глимепирид обладает эффектами, подобными эффектам инсулина на поглощение глюкозы периферическими тканями и выход глюкозы из печени.

Поглощение глюкозы периферическими тканями осуществляется путем ее транспорта внутрь мышечных клеток и адипоцитов. Глимепирид непосредственно увеличивает количество транспортирующих глюкозу молекул в плазменных мембранах мышечных клеток и адипоцитах. Повышение поступления внутрь клеток глюкозы приводит к активации гликозилфосфатидилинозитол-специфической фосфолипазы С. В результате этого внутриклеточная концентрация кальция снижается, вызывая уменьшение активности протеинкиназы А, что в свою очередь приводит к стимуляции метаболизма глюкозы.

Глимепирид ингибирует выход глюкозы из печени за счет увеличения концентрации фруктозо-2,6-бисфосфата, который ингибирует глюконеогенез.

Влияние на агрегацию тромбоцитов

Глимепирид уменьшает агрегацию тромбоцитов в условиях *in vitro* и *in vivo*. Этот эффект, по-видимому, связан с селективным ингибированием циклооксигеназы, которая отвечает за образование тромбоксана А, важного эндогенного фактора агрегации тромбоцитов.

Антиатерогенное действие препарата

Глимепирид способствует нормализации содержания липидов, снижает содержание малонового альдегида в крови, что ведет к значительному снижению перекисного окисления липидов. У животных глимепирид приводит к значимому уменьшению образования атеросклеротических бляшек.

Снижение выраженности окислительного стресса, который постоянно присутствует у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Глимепирид повышает содержание эндогенного α-токоферола, активность каталазы, глютатионпероксидазы и супероксиддисмутазы.

Сердечно-сосудистые эффекты

Через АТФ-чувствительные калиевые каналы (смотри выше) производные сульфонилмочевины также оказывают воздействие на сердечно-сосудистую систему. По сравнению с традиционными производными сульфонилмочевины, глимепирид оказывает достоверно меньший эффект на сердечно-сосудистую систему, что может объясняться специфической природой его взаимодействия со связывающимся с ним белком АТФ-чувствительных калиевых каналов.

У здоровых добровольцев минимальная эффективная доза глимепирида составляет 0,6 мг. Эффект глимепирида является дозозависимым и воспроизводимым. Физиологическая реакция на физическую нагрузку (снижение секреции инсулина) при приеме глимепирида сохраняется.

Отсутствуют достоверные различия в эффекте в зависимости от того, был принят препарат за 30 мин до еды или непосредственно перед едой. У пациентов с сахарным диабетом можно достигать достаточного гликемического контроля в течение 24 часов при однократном приеме препарата. Более того, в клиническом исследовании у 12 из 16 пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) 4-79 мл/мин) также был достигнут достаточный гликемический контроль.

Комбинированная терапия с метформином

У пациентов с недостаточным гликемическим контролем при применении максимальной дозы глимепирида, может быть начата комбинированная терапия глимепиридом и метформином. В двух исследованиях при проведении комбинированной терапии было доказано улучшение гликемического контроля по сравнению с таковым при лечении каждым из этих препаратов в отдельности.

Комбинированная терапия с инсулином

У пациентов с недостаточным гликемическим контролем при применении максимальных доз глимепирида может быть начата одновременная терапия инсулином. По результатам двух исследований при применении этой комбинации достигается такое же улучшение гликемического контроля, как и при применении только одного инсулина, однако при комбинированной терапии требуется более низкая доза инсулина.

Применение у детей

Имеется недостаточное количество данных по долгосрочной эффективности и безопасности применения препарата у детей.

Фармакокинетика

При многократном приеме глимепирида в суточной дозе 4 мг максимальная концентрация в сыворотке крови (C_{max}) достигается примерно через 2,5 часа и составляет 309 нг/мл. Существует линейное соотношение между дозой и C_{max} глимепирида, а также между дозой и площадью под кривой «концентрация-время» (AUC). При приеме внутрь глимепирида его абсолютная биодоступность является полной. Прием пищи не оказывает существенного влияния на абсорбцию, за исключением незначительного замедления ее скорости. Для глимепирида характерен очень низкий объем распределения (около 8,8 л), приблизительно равный объему распределения альбумина, высокая степень связывания с белками плазмы крови (более 99 %) и низкий клиренс (около 48 мл/мин). Средний период полувыведения ($T_{1/2}$), определяемый по сывороточным концентрациям в условиях многократного приема препарата, составляет приблизительно 5-8 часов. После приема высоких доз отмечается незначительное увеличение $T_{1/2}$.

После однократного приема глимепирида внутрь 58 % дозы выводится почками и 35 % дозы – через кишечник. Неизмененный глимепирид в моче не обнаруживается.

В моче и кале были выявлены два метаболита, образующиеся в результате метаболизма в печени (главным образом с помощью изофермента CYP2C9), один из них являлся гидроксипроизводным, а другой – карбоксипроизводным. После приема внутрь глимепирида терминальный $T_{1/2}$ этих метаболитов составлял 3-5 часов и 5-6 часов, соответственно.

Глимепирид проникает в грудное молоко и через плацентарный барьер.

Сравнение однократного и многократного (1 раз в сутки) приема глимепирида не выявило достоверных различий в фармакокинетических показателях, и наблюдается их очень низкая вариабельность между разными пациентами. Значимое накопление препарата отсутствует.

Фармакокинетические параметры сходны у пациентов разного пола и различных возрастных групп. У пациентов с нарушениями функции почек (с низким КК) наблюдается 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 отсутствует дополнительный риск кумуляции препарата.

Показания к применению

Сахарный диабет 2 типа (в монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформином или инсулином).

Противопоказания

- Сахарный диабет 1 типа.
- Диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома.
- Повышенная чувствительность к глимепириду или к какому-либо вспомогательному веществу препарата, к другим производным сульфонилмочевины или к другим сульфаниламидным препаратам (риск развития реакции гиперчувствительности).
- Тяжелые нарушения функции печени (отсутствие клинического опыта применения).
- Тяжелые нарушения функции почек, в том числе у пациентов, находящихся на гемодиализе (недостаточность опыта клинического применения).
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет (отсутствуют данные по эффективности и безопасности применения у данной возрастной группы пациентов).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью

- В первые недели лечения (повышенный риск развития гипогликемии).
- При наличии факторов риска для развития гипогликемии (см. раздел «Особые указания», может потребоваться коррекция дозы глимепирида или всей терапии).
- При интеркуррентных заболеваниях во время лечения или при изменении образа жизни пациентов (изменение диеты и времени приема пищи, увеличение или уменьшение физической активности).
- При дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

- При нарушениях всасывания пищи и лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте (кишечная непроходимость, парез кишечника).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Риск, связанный с сахарным диабетом

Отклонение концентрации глюкозы в крови от нормы во время беременности связано с более высокой частотой встречаемости врожденных аномалий и перинатальной смертности. Поэтому во время беременности необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови во избежание тератогенного риска. При сахарном диабете 2 типа в период беременности требуется применение инсулина. Пациентки, планирующие беременность, должны уведомить об этом лечащего врача.

Риск, связанный с применением глимепирида

Адекватные данные по применению глимепирида у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях на животных была показана репродуктивная токсичность, которая, вероятно, связана с фармакологическим действием (гипогликемия) глимепирида.

Применение глимепирида в период беременности противопоказано.

При терапии глимепиридом, если пациентка планирует беременность, или в случае подтверждения беременности, необходимо как можно скорее перейти на инсулинотерапию.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, проникает ли препарат в грудное молоко человека. Глимепирид проникает в молоко крыс. Поскольку другие производные сульфонилмочевины проникают в грудное молоко человека, и существует риск развития гипогликемии у детей, находящихся на грудном вскармливании, грудное вскармливание не рекомендуется во время терапии глимепиридом.

Способ применения и дозы

Препарат Меглимид® применяется внутрь.

Как правило, доза препарата Меглимид® определяется целевой концентрацией глюкозы в крови. Должна применяться наименьшая доза, достаточная для достижения необходимого гликемического контроля.

Во время лечения препаратом Меглимид® необходимо регулярно определять концентрацию глюкозы в крови. Кроме этого рекомендуется регулярный контроль за концентрацией гликозилированного гемоглобина.

Неправильный прием препарата, например, пропуск приема очередной дозы, никогда не должен восполняться путем последующего приема более высокой дозы.

Действия пациента при ошибках при приеме препарата Меглимид® (в частности, при пропуске приема очередной дозы или при пропуске приема пищи) или в ситуациях, когда нет возможности принять препарат, должны обсуждаться пациентом и врачом заблаговременно.

Прием препарата Меглимид®

Таблетки препарата Меглимид® принимают, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (около 0,5 стакана). При необходимости таблетки препарата Меглимид® могут быть разделены вдоль риски на две равные части.

Начальная доза и подбор дозы

Начальная доза составляет 1 мг глимепирида 1 раз в день.

При необходимости суточная доза может быть постепенно (с интервалами в 1-2 недели) увеличена. Рекомендуется увеличение дозы проводить под регулярным контролем концентрации глюкозы в крови и в соответствии со следующим шагом повышения дозы: 1 мг - 2 мг - 3 мг - 4 мг - 6 мг (- 8 мг).

Диапазон доз у пациентов с хорошо контролируемым сахарным диабетом

Обычно ежедневная доза у пациентов с хорошо контролируемым сахарным диабетом составляет 1-4 мг глимепирида. Ежедневная доза более 6 мг является более эффективной только у небольшого количества пациентов.

Режим дозирования

Время приема препарата Меглимид® и распределение доз в течение дня устанавливается врачом, в зависимости от образа жизни пациента в данное время (время приема пищи, количество физической нагрузки).

Обычно достаточно однократного приема препарата Меглимид® в течение суток.

Рекомендуется, чтобы в этом случае вся доза препарата Меглимид® принималась непосредственно перед полноценным завтраком или, если она не была принята в это время, – непосредственно перед первым основным приемом пищи.

Очень важно после приема таблеток препарата Меглимид® не пропускать прием пищи.

Так как улучшение гликемического контроля ассоциируется с повышением чувствительности к инсулину, в ходе лечения может снижаться потребность в глимепириде. Для того чтобы избежать развития гипогликемии необходимо своевременно снижать дозы или прекращать прием препарата Меглимид®.

Состояния, при которых также может потребоваться коррекция дозы глимепирида:

- снижение массы тела у пациента;

- изменение образа жизни пациента (изменение диеты, времени приема пищи, количества физических нагрузок);
- возникновение других факторов, которые приводят к предрасположенности к развитию гипогликемии или гипергликемии (см. раздел «Особые указания»).

Продолжительность лечения

Лечение глимепиридом обычно проводится длительно.

Перевод пациента с приема другого перорального гипогликемического препарата (ПГТП) на прием препарата Меглимид®

Не существует точного соотношения между дозами препарата Меглимид® и других гипогликемических средств для приема внутрь. Когда другое ПГТП заменяется на препарат Меглимид®, рекомендуется, чтобы процедура его назначения была такой же, как при первоначальном назначении препарата Меглимид®, то есть лечение должно начинаться с начальной дозы 1 мг (даже в том случае, если пациента переводят на препарат Меглимид® с максимальной дозы другого ПГТП). Любое повышение дозы следует проводить поэтапно, с учетом реакции на глимепирид, в соответствии с приведенными выше рекомендациями.

Необходимо учитывать силу и продолжительность фармакологического действия предшествующего ПГТП. Может потребоваться прерывание лечения для того, чтобы избежать усиления фармакологического действия, которое может привести к увеличению риска развития гипогликемии.

Применение в комбинации с метформином

У пациентов с недостаточно контролируемым сахарным диабетом при приеме максимальных суточных доз или глимепирида или метформина может быть начато лечение комбинацией этих двух препаратов. При этом проводившееся ранее лечение или глимепиридом, или метформином продолжается на том же самом уровне доз, а дополнительный прием метформина или глимепирида начинают с низкой дозы, которая затем титруется в зависимости от целевого значения гликемического контроля вплоть до максимальной суточной дозы. Комбинированная терапия должна начинаться под строгим медицинским наблюдением.

Применение в комбинации с инсулином

Пациентам с недостаточно контролируемым сахарным диабетом при приеме максимальных суточных доз глимепирида может быть одновременно назначено введение инсулина. В этом случае последняя назначенная пациенту доза глимепирида остается неизменной. При этом лечение инсулином начинается с низких доз, которые постепенно

повышаются под контролем концентрации глюкозы в крови. Комбинированное лечение требует тщательного медицинского наблюдения.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Имеется ограниченное количество информации по применению препарата Меглимид® у пациентов с почечной недостаточностью. Пациенты с нарушенной функцией почек могут быть более чувствительны к гипогликемическому эффекту глимепирида (см. разделы «Фармакокинетика», «Противопоказания»).

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Имеется ограниченное количество информации по применению препарата Меглимид® при печеночной недостаточности (см. раздел «Противопоказания»).

Применение у детей

Применение препарата Меглимид® у детей и подростков в возрасте до 18 лет противопоказано вследствие отсутствия данных по эффективности и безопасности применения глимепирида у данной возрастной категории.

Побочное действие

Частота побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто (≥ 10 %), часто (≥ 1 %, < 10 %), нечасто (≥ 0,1 %, < 1 %), редко (≥ 0,01 %, < 0,1 %), очень редко, включая отдельные сообщения (< 0,01 %), частота неизвестна (по имеющимся данным частоту определить не представляется возможным).

Нарушения со стороны обмена веществ:

редко: гипогликемия.

Гипогликемические реакции в основном возникают немедленно, могут быть тяжелыми и не всегда легко поддаются коррекции. Возникновение подобных реакций, как и в случае лечения другими гипогликемическими средствами, зависит от индивидуальных особенностей пациента, таких как пищевые привычки и доза препарата (см. раздел «Особые указания»);

частота неизвестна: увеличение массы тела.

Нарушения со стороны органа зрения:

частота неизвестна: во время лечения (особенно в его начале) могут наблюдаться транзиторные нарушения зрения, обусловленные изменением концентрации глюкозы в крови. Их причиной является временное изменение набухаемости хрусталика, зависящее от концентрации глюкозы в крови, и за счет этого изменение показателя преломления хрусталика.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

редко: тошнота, рвота, ощущение тяжести или переполнения в эпигастрии, боль в животе, диарея;

частота неизвестна: дисгевзия (извращение вкуса).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

редко: тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз и панцитопения, которые обратимы после прекращения приема препарата;

частота неизвестна: при постмаркетинговом применении препарата сообщалось о случаях тяжелой тромбоцитопении с количеством тромбоцитов менее 10000/мкл и тромбоцитопенической пурпуре.

Нарушения со стороны иммунной системы:

редко: аллергические и псевдоаллергические реакции, такие как зуд, крапивница, кожная сыпь. Такие реакции почти всегда носят легкую форму, однако могут перейти в тяжелые реакции с одышкой, резким снижением артериального давления, которые иногда прогрессируют вплоть до анафилактического шока. При появлении симптомов крапивницы следует немедленно обратиться к врачу. Возможна перекрестная аллергия с другими производными сульфонилмочевины, сульфаниламидами или им подобными веществами;

в отдельных случаях: аллергический васкулит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

очень редко: нарушение функции печени (холестаз и желтуха), гепатит и печеночная недостаточность;

частота неизвестна: повышение активности «печеночных» ферментов.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

в отдельных случаях: фотосенсибилизация;

частота неизвестна: алопеция.

Лабораторные и инструментальные данные:

очень редко: снижение содержания натрия в плазме крови.

Передозировка

Симптомы

Острая передозировка, а также длительное лечение слишком высокими дозами глимепирида может приводить к развитию тяжелой угрожающей жизни гипогликемии.

Лечение

В случае передозировки необходимо немедленно сообщить об этом врачу. Гипогликемия почти всегда может быть быстро купирована немедленным приемом углеводов (глюкозы или кусочка сахара, сладкого фруктового сока или чая). В связи с этим пациент должен всегда иметь при себе не менее 20 г глюкозы (4 кусочка сахара). Сахарозаменители неэффективны в лечении гипогликемии.

До того момента, пока врач не решит, что пациент находится вне опасности, пациенту необходимо тщательное медицинское наблюдение. Следует помнить, что гипогликемия может возобновиться после первоначального восстановления концентрации глюкозы в крови.

Если пациента с 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.

Иногда может потребоваться госпитализация пациента, хотя бы даже в качестве меры предосторожности. Значительная передозировка и тяжелая реакция с такими проявлениями, как потеря сознания или другие серьезные неврологические нарушения являются неотложными медицинскими состояниями и требуют немедленного лечения и госпитализации.

В случае бессознательного состояния пациента необходимо внутривенное введение концентрированного раствора декстрозы (глюкозы) (для взрослых, начиная с 40 мл 20 % раствора). В качестве альтернативы взрослым возможно внутривенное, подкожное или внутримышечное введение глюкагона, например, в дозе 0,5-1 мг.

При лечении гипогликемии вследствие случайного приема препарата Меглимид® младенцами или детьми младшего возраста доза вводимой декстрозы должна тщательно корректироваться с точки зрения возможности возникновения опасной гипергликемии и введение декстрозы должно проводиться под постоянным контролем концентрации глюкозы в крови.

При передозировке препарата Меглимид® может потребоваться проведение промывания желудка и прием активированного угля.

После быстрого восстановления концентрации глюкозы в крови необходимо проведение внутривенной инфузии раствора декстрозы в более низкой концентрации для предотвращения возобновления гипогликемии. Концентрация глюкозы в крови у таких пациентов должна постоянно контролироваться в течение 24 часов. В тяжелых случаях с затяжным течением гипогликемии опасность снижения концентрации глюкозы в крови до гипогликемического уровня может сохраняться в течение нескольких дней.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении глимепирида с другими лекарственными препаратами возможно как усиление, так и ослабление гипогликемического действия глимепирида. Поэтому другие лекарственные препараты можно принимать только после информирования (или по назначению) врача.

Глимепирид метаболизируется изоферментом системы цитохрома P450 2C9 (CYP2C9), что должно учитываться при его одновременном применении с индукторами (например, рифампицин) или ингибиторами (например, флуконазол) изофермента CYP2C9.

Результаты исследования взаимодействия в условиях *in vivo* показали, что под действием флуконазола, одного из наиболее мощных ингибиторов изофермента CYP2C9, AUC глимепирида увеличивается приблизительно в 2 раза.

На основании опыта применения глимепирида и других производных сульфонилмочевины необходимо отметить следующие взаимодействия.

Потенцирование гипогликемического действия и в некоторых случаях связанное с этим возможное развитие гипогликемии может наблюдаться при сочетании с одним из перечисленных препаратов: инсулин и другие гипогликемические средства для приема внутрь, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), анаболические стероиды и мужские половые гормоны, хлорамфеникол, производные кумарина, циклофосфамид, дизопирамид, фенфлурамин, фенирамидол, фибраты, флуоксетин, гуанетидин, ифосфамид, ингибиторы моноаминооксидазы (МАО), флуконазол, миконазол, парааминосалициловая кислота, пентоксифиллин (высокие парентеральные дозы), фенилбутазон, азапропазон, оксифенбутазон, аллопуринол, пробенецид, хинолоны, салицилаты, сульфинпиразон, симпатолитики, кларитромицин, сульфаниламиды, тетрациклины, тритоквалин, трофосфамид.

Ослабление гипогликемического действия и, связанное с этим повышение концентрации глюкозы в крови, может наблюдаться при сочетании с одним из перечисленных препаратов: ацетазоламид, барбитураты, глюкокортикостероиды, диазоксид, диуретики, эпинефрин и другие симпатомиметические средства, глюкагон, слабительные средства (при длительном применении), никотиновая кислота (в высоких дозах) и ее производные, эстрогены и прогестагены, фенотиазины, фенитоин, рифампицин, йодсодержащие гормоны щитовидной железы.

Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов, бета-адреноблокаторы, клонидин и резерпин способны как усиливать, так и ослаблять гипогликемическое действие глимепирида.

Под влиянием симпатолитических средств, таких как бета-адреноблокаторы, клонидин, гуанетидин и резерпин, признаки адренергической контррегуляции в ответ на гипогликемию могут уменьшаться или отсутствовать.

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

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

Секвестранты желчных кислот: колесевелам связывается с глимепиридом и уменьшает всасывание глимепирида из желудочно-кишечного тракта. В случае применения глимепирида, по крайней мере, за 4 часа до приема колесевелама, никакого взаимодействия не наблюдается. Поэтому глимепирид необходимо принимать, по крайней мере, за 4 часа до приема колесевелама.

Особые указания

В особых клинических стрессовых состояниях, таких как травма, хирургические вмешательства, инфекции, протекающие с фебрильной температурой, возможно ухудшение гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом, и им может потребоваться временный перевод на инсулинотерапию для поддержания адекватного гликемического контроля.

Препарат Меглимид® необходимо принимать перед едой или во время приема пищи.

При нерегулярном питании или пропусках приемов пищи лечение препаратом Меглимид® может привести к гипогликемии. Симптомами гипогликемии являются: головная боль, чувство голода, тошнота, рвота, чувство усталости, сонливость, нарушение сна, беспокойство, агрессивность, нарушение концентрации внимания, бдительности и скорости реакций, депрессия, спутанность сознания, речевые расстройства, афазия, зрительные расстройства, тремор, парез, сенсорные нарушения, головокружение, потеря самоконтроля, делирий, церебральные судороги, сомноленция или потеря сознания вплоть до комы, поверхностное дыхание, брадикардия. Кроме этого, могут возникать проявления адренергической контррегуляции в ответ на гипогликемию, такие как появление холодного липкого пота, беспокойство, тахикардия, повышение артериального давления, стенокардия, ощущение сердцебиения и нарушения сердечного ритма.

Клиническая картина тяжелой гипогликемии может быть похожа на инсульт.

В первые недели лечения может возрастать риск развития гипогликемии и поэтому в это время требуется особенно тщательный контроль концентрации глюкозы в крови.

К факторам, способствующим риску развития гипогликемии, относятся:

- нежелание или неспособность пациента (более часто наблюдающаяся у пациентов пожилого возраста) к сотрудничеству с врачом;
- недоедание, нерегулярный прием пищи или пропуски приема пищи;
- дисбаланс между физической нагрузкой и потреблением углеводов;
- изменение диеты;
- употребление алкоголя, особенно в сочетании с пропусками приема пищи;
- тяжелые нарушения функции почек;
- тяжелые нарушения функции печени (у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени показан перевод на инсулинотерапию, по крайней мере, до достижения гликемического контроля);
- передозировка глимепирида;
- некоторые декомпенсированные эндокринные расстройства, нарушающие углеводный обмен или адренергическую контррегуляцию в ответ на гипогликемию (например, некоторые нарушения функции щитовидной железы и переднего отдела гипофиза, недостаточность коры надпочечников);
- одновременный прием некоторых лекарственных средств (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами);
- прием глимепирида при отсутствии показаний к его приему.

В случае наличия вышеперечисленных факторов риска для развития гипогликемии может потребоваться коррекция дозы глимепирида или всей терапии. Это также относится к возникновению интеркуррентных заболеваний во время лечения или изменению образа жизни пациентов.

Те симптомы гипогликемии, которые отражают адренергическую контррегуляцию организма в ответ на гипогликемию (см. раздел «Побочное действие»), могут быть слабо выраженными или отсутствовать при постепенном развитии гипогликемии, у пациентов пожилого возраста, у пациентов с нейропатией вегетативной нервной системы или у пациентов, получающих бета-адреноблокаторы, клонидин, резерпин, гуанетидин и другие симпатолитические средства.

Гипогликемия может быть быстро устранена при немедленном приеме быстро усваивающихся углеводов (глюкозы или сахарозы).

Как и при приеме других производных сульфонилмочевины, несмотря на первоначальное успешное купирование гипогликемии, гипогликемия может возобновиться. Поэтому пациенты должны оставаться под постоянным наблюдением.

При тяжелой гипогликемии дополнительно требуется немедленное лечение и наблюдение врача, а в некоторых случаях – госпитализация пациента.

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

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 пациенту необходимо сразу же информировать о них лечащего врача и ни в коем случае не продолжать прием препарата без его рекомендации.

Лечение препаратом Меглимид® требует регулярного мониторинга концентрации глюкозы в крови и моче. Кроме того, рекомендовано определение концентрации гликозилированного гемоглобина.

Во время лечения препаратом Меглимид® необходим регулярный мониторинг функции печени и показателей общего анализа крови (особенно, количество лейкоцитов и тромбоцитов).

Лечение пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы производными сульфонилмочевины может привести к развитию гемолитической анемии. Поскольку глимепирид относится к производным сульфонилмочевины, следует соблюдать осторожность в отношении пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и применять альтернативные препараты, не являющиеся производными сульфонилмочевины.

У пациентов с тяжелым нарушением функции печени или пациентов, находящихся на гемодиализе, опыт применения препарата Меглимид® отсутствует. Пациентам с тяжелым нарушением функции почек или печени показан переход на терапию инсулином.

Специальная информация по вспомогательным веществам

Препарат Меглимид® содержит лактозу, поэтому препарат не рекомендуется пациентам с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Препарат Меглимид® в дозировке 6 мг содержит краситель солнечный закат желтый (Е110), который может вызывать аллергические реакции.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В случае развития гипогликемии или гипергликемии, особенно в начале лечения или после изменения лечения, или когда препарат не принимается регулярно, возможно

снижение внимания и скорости психомоторных реакций. Это может нарушить способность пациента управлять транспортными средствами или другими механизмами.

Форма выпуска

Таблетки 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 6 мг.

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги.

По 1, 3, 6, 9 или 12 блистеров в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Таблетки 1 мг

2 года.

Таблетки 2 мг, 3 мг, 4 мг , 6 мг

3 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Наименование и адрес держателя (владельца) регистрационного удостоверения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Производство готовой лекарственной формы

Специфар С.А., 1,28, ул. Октовриоу, Аг. Варвара, 12351, Афины, Греция

Первичная упаковка

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Вторичная/потребительская упаковка

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: (495) 994-70-70

Факс: (495) 994-70-78

Производитель (Выпускающий контроль качества)

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: (495) 994-70-70

Факс: (495) 994-70-78

Наименование и адрес организации, принимающей претензии потребителей

ООО «КРКА-РУС», 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91

Представитель фирмы



И. К. Моногова