ЛП-№(007866)-(РГ-RU) от 28.11.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26124
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Глидика М, 1 мг+250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Глидика М, 2 мг+500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: глимепирид+метформин.

Глидика М, 1 мг+250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 1 мг глимепирида и 250 мг метформина (в виде гидрохлорида).

Глидика М, 2 мг+500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 2 мг глимепирида и 500 мг метформина (в виде гидрохлорида).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Глидика М, 1 мг+250 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

Глидика М, 2 мг+500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки овальные двояковыпуклые с риской, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Глидика М показан для применения у взрослых с сахарным диабетом 2 типа в дополнение к диете и физической нагрузке:

• при отсутствии адекватного гликемического контроля на фоне монотерапии глимепиридом или метформином;

• при замене комбинированной терапии монопрепаратами глимепирида и метформина.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Как правило, доза препарата Глидика М должна определяться целевой концентрацией глюкозы в крови пациента. Следует применять наименьшую дозу, достаточную для достижения адекватного гликемического контроля.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26124
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Во время терапии препаратом Глидика М необходимо регулярно определять концентрацию глюкозы в крови. Кроме этого, рекомендуется регулярный контроль гликированного гемоглобина в крови.

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 (в частности, при пропуске приема очередной дозы препарата Глидика М или при пропуске приема пищи) или в ситуациях, когда нет возможности принять препарат, должны заранее обсуждаться пациентом и врачом.

Так как улучшение гликемического контроля ассоциируется с повышением чувствительности тканей к инсулину, при применении препарата Глидика М может уменьшиться потребность в глимепириде. Для того чтобы избежать развития гипогликемии необходимо своевременно снижать дозу или прекращать прием препарата Глидика М.

Режим дозирования

Как правило, рекомендуется начинать лечение с наименьшей эффективной дозы и увеличивать её в зависимости от проводимого медикаментозного лечения и концентрации глюкозы крови.

Начальная суточная доза препарата в клиническом исследовании составила 2 мг глимепирида и 500 мг метформина гидрохлорида, затем дозу постепенно увеличивали до 8 мг глимепирида и 2000 мг метформина гидрохлорида на основании результатов мониторинга глюкозы крови.

Хотя монотерапия глимепиридом обычно имела незначительные дополнительные эффекты при дозе 4 мг или более в сутки, у некоторых пациентов наблюдалось улучшение метаболического контроля при увеличении дозы до 6 мг (или 8 мг).

При переводе пациентов с приема комбинации монопрепаратов глимепирида и метформина на препарат Глидика М доза препарата Глидика М определяется на основании уже принимаемых доз глимепирида и метформина в виде отдельных препаратов.

Максимальная разовая доза метформина составляет 1000 мг.

Максимальная суточная доза: для глимепирида – 8 мг, для метформина – 2000 мг.

Препарат Глидика М следует принимать 1 или 2 раза в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Метформин выводится, главным образом, почками. В связи с тем, что с возрастом функция почек снижается, у пациентов пожилого возраста препарат Глидика М следует применять с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26124
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

осторожностью. Следует тщательно подобрать дозу и обеспечить тщательный и регулярный мониторинг функции почек.

Пациенты с нарушением функции почек

Перед началом терапии препаратами, содержащими метформин, следует оценить КК. В дальнейшем контроль КК следует проводить не реже одного раза в год. У пациентов с повышенным риском дальнейшего прогрессирования почечной недостаточности и у пожилых пациентов функцию почек следует оценивать чаще, например, каждые 3–6 месяцев.

При КК <30 мл/мин применение метформина противопоказано (см. раздел 4.3).

Перед началом применения метформина у пациентов с КК <60 мл/мин следует выявить факторы, которые могут увеличить риск развития лактоацидоза (см. раздел 4.4).

При невозможности обеспечения достаточной дозы глимепирида и метформина при применении препарата Глидика М следует применять монопрепараты глимепирида и метформина (см. Таблицу 1). Максимальную суточную дозу метформина предпочтительно разделить на 2–3 приема в течение суток.

Таблица 1.

КК мл/мин	**Метформин**	**Глимепирид**
60–89	Максимальная суточная доза – 3000 мг. Уменьшение дозы может быть рассмотрено при снижении функции почек.	Максимальная рекомендуемая суточная доза – 8 мг
45–59	Максимальная суточная доза – 2000 мг. Начальная доза – не более половины максимальной рекомендуемой дозы.	
30–44	Максимальная суточная доза – 1000 мг Начальная доза – не более половины максимальной рекомендуемой дозы.	

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с клиническими или лабораторными признаками поражения печени следует избегать применения препарата Глидика М.

Дети

Эффективность и безопасность применения глимепирида у детей в возрасте до 8 лет не установлены, данные для возраста от 8 до 17 лет – ограничены. Препарат Глидика М противопоказан у детей в возрасте до 18 лет.

Способ применения

Внутрь, запивая небольшим количеством воды, непосредственно перед приемом пищи или во время пищи.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26124
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к глимепириду, метформину, производным сульфонилмочевины, сульфаниламидным препаратам или бигуанидам, а также к любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1.
- Сахарный диабет 1 типа.
- Диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома.
- Лактоацидоз (в том числе в анамнезе).
- Почечная недостаточность тяжелой степени (с клиренсом креатинина [КК] <30 мл/мин), в том числе пациенты, находящиеся на гемодиализе.
- Острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при острой и хронической диарее, многократной рвоте), тяжелые инфекционные заболевания, сепсис, шок.
- Применение в течение 48 часов до и в течение 48 часов после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (см. разделы 4.4 и 4.5).
- Клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда).
- Тяжелые нарушения функций печени (отсутствие опыта применения), печеночная недостаточность (см. раздел 4.4).
- Обширные хирургические операции или травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. раздел 4.4).
- Истощение, голодание.
- Соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут).
- Нарушения всасывания пищи и лекарственных препаратов в желудочно-кишечном тракте (при кишечной непроходимости, парезе кишечника, диарее, рвоте).
- Хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация.
- Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).
- Детский возраст (до 18 лет).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Контроль эффективности лечения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26124
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Эффективность любой гипогликемической терапии следует контролировать путем периодического контроля концентрации глюкозы и гликированного гемоглобина в крови. Целью лечения является нормализация этих показателей. Концентрация гликированного гемоглобина позволяет проводить оценку эффективности гликемического контроля.

Лактоацидоз

Лактоацидоз является очень редким, но серьезным (с высокой смертностью при отсутствии неотложного лечения) осложнением, которое развивается в результате кумуляции (накопления) метформина во время лечения. Случаи лактоацидоза при приеме метформина возникали в основном у пациентов с сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. Следует учитывать и другие сопряженные факторы риска, такие как декомпенсированный сахарный диабет, кетоз, продолжительное голодание, алкоголизм, тяжелое инфекционное заболевание, печеночная недостаточность, любое состояние, связанное с выраженной гипоксией, одновременный прием препаратов, которые могут вызывать развитие лактоацидоз (см. раздел 4.5). Это может помочь снизить частоту случаев возникновения лактоацидоза.

Следует учитывать риск развития лактоацидоза при появлении неспецифических признаков, таких как мышечные судороги, сопровождающиеся диспепсическими расстройствами, болью в животе и выраженной астенией. Лактоацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болью в животе и гипотермией с последующей комой.

Диагностическими лабораторными показателями являются снижение pH (менее 7,35), содержание лактата в плазме крови более 5 ммоль/л, повышенный анионный промежуток и отношение пируват/лактат. При подозрении на метаболический ацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу.

Гипогликемия

В первые недели лечения риск развития гипогликемии может быть повышенным, что требует особенно тщательного мониторинга состояния пациента. Факторы, способствующие развитию гипогликемии:

• нежелание (чаще среди пожилых пациентов) или неспособность пациента следовать рекомендациям врача;

• недостаточное питание, нерегулярный прием пищи, пропуск приемов пищи;

• несоответствие между физическими нагрузками и потреблением углеводов;

• изменения диеты;

• употребление алкогольных напитков, особенно в сочетании с пропуском приемов пищи;

• нарушение функции почек и печени;

• передозировка глимепиридом;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26124
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

• некоторые некомпенсированные заболевания эндокринной системы, влияющие на метаболизм углеводов или контррегуляцию гипогликемии (например, при некоторых нарушениях функции щитовидной железы и недостаточности гормонов передней доли гипофиза или коры надпочечников);

• сопутствующий прием некоторых других лекарственных препаратов, влияющих на углеводный обмен (см. раздел 4.5).

В таких случаях необходим тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Пациент должен сообщать врачу об этих факторах риска и о симптомах гипогликемии, если таковые имеют место. При наличии факторов риска гипогликемии может потребоваться коррекция дозы данного препарата либо всей терапии. Такой подход используется всякий раз, когда во время терапии развивается какое-либо заболевание или происходит изменение образа жизни пациента. Симптомы гипогликемии, отражающие адренергическую контррегуляцию в ответ на развивающуюся гипогликемию (см. раздел 4.8), могут быть менее выраженными или вообще отсутствовать, если гипогликемия развивается постепенно, а также у пациентов пожилого возраста, при вегетативной нейропатии или при одновременно проводимой терапии бета-адреноблокаторами: клонидином, резерпином, гуанетидином и другими симпатолитиками.

Почти всегда гипогликемию можно быстро купировать с помощью немедленного приема углеводов (глюкозы или сахара, например, кусок сахара, фруктовый сок, содержащий сахар, чай с сахаром и т.д.). С этой целью пациент должен носить при себе, по крайней мере, не менее 20 г сахара. Ему может потребоваться помощь окружающих во избежание осложнений. Заменители сахара неэффективны.

По опыту применения других препаратов сульфонилмочевины известно, что, несмотря на начальную действенность предпринятых мер, гипогликемия может повториться, поэтому пациенты должны оставаться под тщательным наблюдением. Развитие тяжелой гипогликемии требует незамедлительного лечения и врачебного наблюдения, в некоторых случаях – стационарного лечения.

Общие меры предосторожности

Необходимо поддерживать целевую гликемию с помощью комплексных мер: соблюдение диеты и выполнение физических упражнений, снижение массы тела. Пациентов следует информировать о важности соблюдения диеты и выполнения регулярных физических упражнений.

К клиническим симптомам неадекватно регулируемой гликемии в крови относятся олигурия, жажда, в т. ч. патологически сильная жажда, сухая кожа и другие.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26124
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

В случае необходимости обращения к другому врачу (например, госпитализация, несчастный случай, необходимость в визите к врачу в выходной день и т.д.), пациент должен поставить его в известность о заболевании сахарным диабетом и о проводимом лечении.

В стрессовых ситуациях (например, травма, хирургическое вмешательство, инфекционное заболевание с лихорадкой) с целью обеспечения адекватного гликемического контроля может потребоваться временный переход на инсулинотерапию.

Мониторинг функции почек

Метформин выводится, главным образом, почками. При нарушении функции почек увеличивается риск кумуляции метформина и развития лактоацидоза. Препарат Глидика М противопоказан при КК <30 мл/мин, и прием препарата должен быть временно прекращен в случае наличия состояний, влияющих на функцию почек.

КК следует определять перед началом применения гипогликемических препаратов, содержащих метформин, а также не менее 1 раза в год при дальнейшем лечении. У пациентов с риском ухудшения функции почек и пациентов пожилого возраста функцию почек следует контролировать чаще, например, каждые 3–6 месяцев. У пациентов с почечной недостаточностью (КК 30–44 мл/мин) контроль функции почек должен проводиться каждые 3 месяца.

Для пациентов пожилого возраста необходимо тщательное титрование дозы метформина, чтобы подобрать минимальную эффективную дозу, так как с возрастом функция почек снижается (см. раздел 4.2). У пациентов пожилого возраста снижение функции почек часто протекает бессимптомно.

Следует соблюдать особую осторожность в случаях возможного ухудшения функции почек, например, в начале антигипертензивной или диуретической терапии или приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Одновременный прием других лекарственных препаратов может влиять на функцию почек или на выведение метформина или вызвать значительные изменения гемодинамики, включая почечный кровоток.

Нарушения функции печени

Поскольку в некоторых случаях нарушениям функций печени сопутствовал лактоацидоз, пациентам с клиническими или лабораторными признаками поражения печени следует избегать применения данного препарата. Пациентам с тяжелыми нарушениями функций печени для гликемического контроля показан переход на инсулинотерапию

Рентгенологические исследования с внутрисосудистым введением йодсодержащих контрастных препаратов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26124
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Внутрисосудистое введение контрастных йодсодержащих препаратов может приводить к развитию нефропатии, индуцированной контрастным веществом, в результате чего происходит накопление метформина и увеличение риска развития лактоацидоза.

Необходимо отменить препарат Глидика М до проведения исследования или во время его проведения и не возобновлять прием в последующие 48 ч после процедуры. Возобновить терапию препаратом Глидика М можно только после повторного исследования функции почек и подтверждения стабилизации ее показателей.

Состояния, при которых возможно развитие гипоксии

Коллапс или шок любого происхождения, острая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда и другие состояния, характеризующиеся гипоксемией и гипоксией тканей, могут также вызывать преренальную почечную недостаточность и увеличивать риск развития лактоацидоза. Если у пациентов, принимающих препарат Глидика М, развиваются такие состояния, следует немедленно отменить препарат.

Хирургические вмешательства

Прием препарата Глидика М должен быть прекращен при хирургическом вмешательстве с использованием общей, спинальной или эпидуральной анестезии; при любом плановом хирургическом вмешательстве необходимо прекратить терапию за 48 ч до начала операции (за исключением небольших процедур, не требующих ограничений в приеме пищи и жидкости). Терапия может быть возобновлена не ранее чем через 48 часов после хирургического вмешательства или восстановления перорального приема пищи и только после повторного исследования функции почек с подтверждением стабилизации ее показателей.

Прием этанолсодержащих лекарственных препаратов и алкогольных напитков

Этанол усиливает действие метформина на метаболизм лактата. Следует предостерегать пациентов от употребления препаратов и напитков, содержащих этанол, во время приема препарата Глидика М.

Изменение в клиническом состоянии пациента с ранее контролируемым сахарным диабетом

При изменении клинического состояния пациентов с сахарным диабетом, ранее хорошо контролируемым приемом метформина, следует немедленно обследовать, особенно при нечетко и плохо распознанном заболевании, для исключения кетоацидоза и лактоацидоза. В исследование должны включаться: определение содержания электролитов и кетоновых тел в сыворотке крови, определение концентрации глюкозы в крови, pH крови, концентрации лактата, пирувата и метформина в крови. В случае наличия любой из форм

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26124
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ацидоза следует немедленно отменить прием препарата Глидика М и применять другие препараты для поддержания гликемического контроля.

Информация для пациентов

Следует проинформировать пациентов о возможном риске и о пользе данного препарата, а также об альтернативных способах лечения. Необходимо также хорошо разъяснить всю важность соблюдения указаний по диете и выполнению регулярной физической нагрузки, регулярного контролирования концентрации глюкозы в крови, концентрации гликированного гемоглобина, функции почек и гематологических показателей, а также о риске развития гипогликемии, о ее симптомах и лечении и о состояниях, предрасполагающих к ее развитию.

Концентрация витамина B_{12} в крови

Длительное лечение метформином ассоциировалось со снижением концентраций витамина B_{12} в крови, что может приводить к развитию периферической нейропатии. Рекомендуется мониторинг концентрации витамина B_{12} в крови (см. раздел 4.8). Несмотря на то, что при приеме метформина развитие мегалобластной анемии наблюдали редко, при подозрении на нее следует провести обследование для исключения дефицита витамина B_{12}.

Гипотиреоз

У пациентов с гипотиреозом требуется регулярный мониторинг концентрации тиреотропного гормона в крови (см. раздел 4.8).

Лабораторный контроль безопасности лечения

Следует периодически контролировать гематологические показатели (гемоглобин или гематокрит, количество эритроцитов) и показатели функции почек (концентрация креатинина сыворотке крови).

При необходимости пациенту показано соответствующее обследование и лечение любых явных патологических изменений.

Дети

Эффективность и безопасность применения глимепирида у детей в возрасте до 8 лет не установлены, данные для возраста от 8 до 17 лет – ограничены. Препарат Глидика М противопоказан у детей в возрасте до 18 лет.

Вспомогательные вещества

Препарат Глидика М содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26124
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

- Глимепирид

При одновременном применении глимепирида с другими лекарственными средствами возможны нежелательное усиление или ослабление его гипогликемического действия. Исходя из клинического опыта применения глимепирида и других препаратов сульфонилмочевины, следует учитывать перечисленные ниже лекарственные взаимодействия.

Лекарственные средства, являющиеся индукторами и ингибиторами изофермента CYP2C9

Глимепирид метаболизируется с помощью цитохрома Р450 2С9 (изофермент CYP2C9). При его одновременном применении с индукторами изофермента CYP2C9 (например, рифампицином) возможно уменьшение гипогликемического эффекта глимепирида, в то время как при отмене индукторов изофермента CYP2C9 без коррекции дозы глимепирида возможно увеличение риска развития гипогликемии. Одновременное применение ингибиторов изофермента CYP2C9 (например, флуконазола) увеличивает риск развития гипогликемии и нежелательных реакций глимепирида, в то время как при отмене ингибиторов изофермента CYP2C9 без коррекции дозы глимепирида возможно уменьшение его гипогликемического эффекта.

Лекарственные средства, усиливающие гипогликемическое действие глимепирида: инсулин и его аналоги, пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), анаболические стероиды, мужские половые гормоны, хлорамфеникол, непрямые антикоагулянты (производные кумарина), циклофосфамид, дизопирамид, фенфлурамин, фенирамидол, фибраты, флуоксетин, гуанетидин, ифосфамид, ингибиторы моноаминооксидазы (МАО), миконазол, флуконазол, аминосалициловая кислота, пентоксифиллин (парентеральное введение высоких доз), фенилбутазон, азапропазон, оксифенбутазон, пробенецид, хинолоны, салицилаты, сульфинпиразон, кларитромицин, сульфаниламиды, тетрациклины, тритоквалин, трофосфамид

Повышение риска развития гипогликемии при одновременном применении данных препаратов с глимепиридом и риск ухудшения гликемического контроля при их отмене без коррекции дозы глимепирида.

Лекарственные средства, ослабляющие гипогликемическое действие: ацетазоламид, барбитураты, глюкокортикостероиды, диазоксид, диуретики, эпинефрин (адреналин) или другие симпатомиметики, глюкагон, слабительные (длительное применение), никотиновая

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26124
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

кислота (высокие дозы), эстрогены, прогестагены, фенотиазины, фенитоин, рифампицин, препараты гормонов щитовидной железы

Риск ослабления гипогликемического действия глимепирида при совместном применении с этими препаратами и повышение риска развития гипогликемии в случае их отмены без коррекции дозы глимепирида.

Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов, бета-адреноблокаторы, клонидин, резерпин, гуанетидин

Возможно как усиление, так и уменьшение гипогликемического эффекта глимепирида. Необходим тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Бета-адреноблокаторы, клонидин, гуанетидин и резерпин

Бета-адреноблокаторы, клонидин, гуанетидин и резерпин могут ослаблять или полностью устранять реакции адренергической контррегуляции (реакции симпатической нервной системы в ответ на гипогликемию, направленные на повышение концентрации глюкозы в крови), что приводит к ослаблению проявлений гипогликемии (делает ее развитие более незаметным для пациента и врача) и поэтому затрудняет ее своевременное выявление и лечение.

Этанол (алкоголь)

Острое и хроническое употребление алкогольных напитков может непредсказуемо ослаблять или усиливать гипогликемическое действие глимепирида.

Непрямые антикоагулянты (производные кумарина)

Глимепирид может как усиливать, так и уменьшать эффекты непрямых антикоагулянтов (производных кумарина).

Секвестранты желчных кислот

Колесевелам связывается с глимепиридом и уменьшает всасывание глимепирида из ЖКТ. Однако при применении глимепирида не менее чем за 4 ч до приема колесевелама, этого взаимодействия не наблюдается. Поэтому глимепирид необходимо принимать не менее чем за 4 ч до приема колесевелама.

- Метформин

Противопоказанные комбинации

Йодсодержащие контрастные вещества

На фоне функциональной почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызывать развитие лактоацидоза.

Терапию препаратом Глидика М необходимо отменить в зависимости от функции почек за 48 часов до или на время проведения рентгенологического исследования с применением

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26124
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

йодсодержащих рентгеноконтрастных средств и не возобновлять ранее 48 ч после его окончания, при условии, что в ходе обследования функция почек была признана нормальной (см. раздел 4.4).

Нерекомендуемые комбинации

Этанол (алкоголь)

При острой алкогольной интоксикации увеличивается риск развития лактоацидоза, особенно в случае пропуска приема пищи, недостаточного питания, соблюдения низкокалорийной диеты, печеночной недостаточности. Во время приема препарата Глидика М следует избегать приема алкоголя (этанола) и лекарственных средств, содержащих этанол.

Комбинации, требующие осторожности

Даназол

Не рекомендуется одновременный прием даназола во избежание гипергликемического действия последнего. При необходимости лечения даназолом и после прекращения приема последнего требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы в крови.

Хлорпромазин

Хлорпромазин в больших дозах (100 мг/сутки) повышает концентрацию глюкозы в крови, снижая высвобождения инсулина. При лечении нейролептиками и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы в крови.

Глюкокортикостероиды (ГКС)

ГКС системного и местного действия снижают толерантность к глюкозе, повышают концентрацию глюкозы в крови, иногда вызывая кетоз. При лечении ГКС и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы в крови.

Диуретики

Одновременный прием «петлевых диуретиков» может приводить к развитию лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности.

Бета2-адреномиметики (в виде инъекций)

Бета2-адреномиметики, назначаемые в виде инъекций, повышают концентрацию глюкозы в крови вследствие стимуляции бета2-адренорецепторов. В этом случае необходим контроль концентрации глюкозы в крови. При необходимости рекомендуется назначение инсулина.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26124
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

При одновременном применении вышеперечисленных лекарственных средств может потребоваться более частый контроль концентрации глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости доза метформина может быть скорректирована в процессе лечения и после его прекращения.

Гипотензивные лекарственные средства, за исключением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

Гипотензивные лекарственные средства, за исключением ингибиторов АПФ, могут снижать концентрацию глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу метформина.

При одновременном применении метформина с производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами возможно развитие гипогликемии.

Нифедипин

Нифедипин увеличивает абсорбцию и C_{max} метформина.

Катионные лекарственные средства

Катионные лекарственные средства (амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм и ванкомицин), секретирующиеся в почечных канальцах, конкурируют с метформином за канальцевые транспортные системы и могут приводить к увеличению его C_{max}.

Транспортеры органических катионов (ОСТ)

Метформин является субстратом обоих транспортеров органических катионов ОСТ1 и ОСТ2.

Одновременное применение метформина с:

- ингибиторами ОСТ1 (верапамил) может уменьшать эффективность метформина;
- индукторами ОСТ1 (рифампицин) может увеличивать абсорбцию метформина в ЖКТ и его эффективность;
- ингибиторами ОСТ2 (циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, олапариб, кризотиниб, даклатасвир, вандетаниб) может уменьшать почечную элиминацию метформина и, таким образом, приводить к увеличению концентрации метформина в плазме крови.

В связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, при одновременном применении этих лекарственных препаратов с метформином, так как возможно повышение концентрации метформина в плазме крови. При необходимости может быть рассмотрен вопрос о коррекции дозы метформина, так как ингибиторы/индукторы ОСТ могут изменять его эффективность.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26124
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Некоторые лекарственные средства способны оказывать гипергликемическое действие и приводить к ухудшению гликемического контроля. К таким лекарственным средствам относятся фенотиазиды, глюкагон, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, симпатомиметики, никотиновая кислота, изониазид, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гормоны щитовидной железы. При одновременном применении вышеперечисленных лекарственных средств у пациентов, получающих метформин, возможно снижение антигипергликемической эффективности.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат Глидика М противопоказан при беременности так как исследования у животных показали тератогенность лекарственного средства, а также у беременной женщины легко может развиться лактоацидоз. Беременная женщина или женщина, планирующая беременность, должна сообщить об этом своему врачу. Таким пациенткам рекомендовано перейти на применение инсулина, чтобы по возможности поддерживать концентрацию глюкозы в крови в пределах нормы.

Лактация

Препарат Глидика М противопоказан кормящим женщинам, так как известно, что глимепирид и метформин выделяются в молоко у кормящих крыс. При необходимости пациентке следует перейти на применение инсулина или прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

В доклинических исследованиях глимепирид и метформин не оказывали влияние на фертильность самцов и самок крыс.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать механизмами

Скорость психомоторных реакций и способность к концентрации внимания могут ухудшаться в результате развития гипогликемии и гипергликемии, особенно в начале лечения, после изменений в лечении или при нерегулярном приеме препарата. Это может повлиять на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.

Следует предупреждать пациентов о необходимости соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, особенно в случае склонности к развитию гипогликемии

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26124
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Прием комбинации двух монопрепаратов глимепирида и метформина, как в виде свободной комбинации, так и в виде комбинированного препарата с фиксированными дозами глимепирида и метформина, характеризуется таким же профилем безопасности, что и применение каждого из этих препаратов в отдельности.

Описание отдельных нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

- Глимепирид

На основании клинического опыта применения глимепирида и известных данных о других производных сульфонилмочевины, возможно развитие перечисленных ниже нежелательных реакций.

Нарушения метаболизма и питания

Редко: возможно развитие гипогликемии, которая может быть продолжительной. К симптомам развивающейся гипогликемии относятся: головная боль, острое чувство голода, тошнота, рвота, чувство усталости (слабость, вялость), нарушения сна, сонливость, беспокойство, агрессивность, нарушение концентрации внимания и замедление скорости психомоторных реакций, депрессия, спутанность сознания, нарушения речи, афазия, нарушения зрения, тремор, парез, нарушения чувствительности, головокружение, потеря самоконтроля, беспомощность, делирий, церебральные судороги, сомноленция и потеря сознания вплоть до развития комы, поверхностное дыхание и брадикардия.

Кроме этого, возможно развитие симптомов адренергической контррегуляции в ответ на развивающуюся гипогликемию, таких как повышенное потоотделение, холодные и влажные кожные покровы, повышенная тревожность, тахикардия, повышение артериального давления, ощущение сердцебиения, стенокардия и нарушения сердечного ритма.

Клиническая картина приступа тяжелой гипогликемии может напоминать острое нарушение мозгового кровообращения.

Симптомы почти всегда разрешаются после устранения гипогликемии.

Частота неизвестна: при приеме глимепирида, как и других производных сульфонилмочевины, возможно увеличение массы тела.

Нарушения со стороны органа зрения

Возможно временное ухудшение зрения, особенно в начале лечения, из-за изменений концентрации глюкозы в крови. Причиной ухудшения зрения является временное

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26124
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

изменение набухания хрусталика, зависящее от концентрации глюкозы в крови, и за счет этого изменение показателя преломления хрусталика.

Желудочно-кишечные нарушения

Редко: тошнота, рвота, ощущение тяжести или чувство переполнения в эпигастральной области, боли в животе и диарея.

Частота неизвестна: дисгевзия (нарушения вкуса).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко: гепатит, повышение активности «печеночных» ферментов и/или холестаз и желтуха, которые могут прогрессировать до угрожающей жизни печеночной недостаточности, но могут подвергаться обратному развитию после отмены препарата.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко: тромбоцитопения.

Частота неизвестна: лейкопения, гемолитическая анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз и панцитопения.

Частота неизвестна: при пострегистрационном применении препарата описаны случаи тяжелой тромбоцитопении (с количеством тромбоцитов менее 10000/мкл) и тромбоцитопенической пурпуры.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: аллергические или псевдоаллергические реакции (например, зуд, крапивница или высыпания). Эти реакции проявляются в легкой форме, однако, могут переходить в тяжелую форму с одышкой или снижением артериального давления, иногда прогрессирующего до развития шока. В случае развития крапивницы следует немедленно сообщить об этом врачу. Возможна перекрестная аллергия с другими производными сульфонилмочевины, сульфаниламидами или подобными им веществами.

Частота неизвестна: аллергический васкулит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частота неизвестна: фотосенсибилизация.

Частота неизвестна: алопеция.

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна: гипонатриемия.

- Метформин

Нарушения метаболизма и питания

Очень редко: лактоацидоз (0,03 случая на 1000 пациенто-лет) (см. раздел 4.4.).

Желудочно-кишечные нарушения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26124
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Очень часто: при монотерапии метформином отмечались нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – тошнота, рвота диарея, боли в животе, повышенное газообразование, метеоризм и потеря аппетита. Эти нежелательные реакции наиболее часто развиваются в начале лечения и спонтанно разрешаются при продолжении лечения. В отдельных случаях показано временное снижение дозы. Для предотвращения развития подобных реакций рекомендуется суточную дозу препарата принимать в 2 приема. В связи с тем, что развитие нежелательных реакций со стороны ЖКТ в начальном периоде лечения является дозозависимым, постепенное увеличение дозы препарата при ее подборе или прием препарата во время или после еды может также уменьшить эти симптомы.

Поскольку сильная диарея и (или) рвота могут привести к дегидратации и преренальной азотемии, при их появлении следует временно прекратить прием препарата Глидика М. Появление неспецифических нежелательных реакций со стороны ЖКТ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, со стабилизированным состоянием на фоне приема препарата Глидика М может быть связано не только с терапией, но и с интеркуррентными заболеваниями или развитием лактоацидоза.

Часто: в начале лечения метформином (у 3 % пациентов) возможно появление неприятного или «металлического» вкуса во рту, который, обычно, спонтанно исчезает.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень редко: эритема у пациентов с гиперчувствительностью, кожный зуд, кожная сыпь.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Частота неизвестна: гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко: отклонение от нормы показателей функциональных «печеночных» тестов или гепатит, которые подвергались обратному развитию при прекращении приема метформина.

Лабораторные и инструментальные данные

Очень редко: снижение концентрации витамина B_{12} в крови (у <0,01 % пациентов, длительно принимавших метформин, наблюдалось уменьшение всасывания витамина B_{12}, сопровождающееся обычно клинически незначимым снижением его концентрации в сыворотке крови).

Частота неизвестна: снижение концентрации тиреотропного гормона у пациентов с гипотиреозом (см. раздел 4.4.); гипомагниемия (при диарее).

Нарушения со стороны нервной системы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26124
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Частота неизвестна: энцефалопатия; при пострегистрационном применении метформина у пациентов с дефицитом витамина B_{12} наблюдались случаи периферической нейропатии (см. раздел 4.4.).

При развитии вышеуказанных или других нежелательных реакций пациенту следует незамедлительно сообщить об этом своему лечащему врачу.

Так как некоторые нежелательные реакции, в том числе гипогликемия, лактоацидоз, гематологические нарушения, тяжелые аллергические и псевдоаллергические реакции и печеночная недостаточность могут угрожать жизни пациента, в случае развития таких реакций пациенту следует незамедлительно сообщить об этом своему лечащему врачу и прекратить дальнейший прием препарата до получения инструкций от врача

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: 8 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

https://www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Передозировка глимепирида

Симптомы

Поскольку препарат Глидика М содержит глимепирид, передозировка (как острая, так и при длительном приеме препарата в высоких дозах) может вызвать тяжелую, угрожающую жизни гипогликемию.

Как только установлена передозировка глимепирида, необходимо немедленно сообщить об этом врачу.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26124
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Лечение

Пациент до прибытия врача должен немедленно принять сахар, если возможно, то в виде декстрозы (глюкозы).

Пациентам, которые приняли угрожающее жизни количество глимепирида, необходимо провести промывание желудка и дать активированный уголь.

Иногда в качестве профилактической меры необходима госпитализация.

При легко выраженной гипогликемии без потери сознания и неврологических проявлений показано пероральное введение декстрозы (глюкозы) и коррекция дозы препарата Глидика М и/или диеты пациента.

Значительная передозировка и серьезные гипогликемические реакции с такими симптомами, как потеря сознания или другими серьезными неврологическими нарушениями, являются критическими состояниями, требующими незамедлительной госпитализации пациента. При бессознательном состоянии пациента показано введение концентрированного раствора декстрозы (глюкозы) внутривенно струйно, для взрослых начальная доза составляет 40 мл 20 % раствора декстрозы (глюкозы).

При неэффективности инфузии декстрозы (глюкозы) или отсутствии возможности ее проведения следует ввести глюкагон в дозе от 0,5 до 1 мг подкожно или внутримышечно.

После быстрого введения глюкозы обязательно необходимо проведение инфузии 10 % раствора декстрозы (глюкозы) до стабилизации состояния пациента.

Следует тщательно мониторировать концентрацию глюкозы в крови в течение не менее 24–48 ч, так как после видимого клинического улучшения гипогликемия может повториться.

В тяжелых случаях с затяжным течением гипогликемия и риск повторного развития гипогликемии может сохраняться несколько дней. Интенсивный мониторинг следует продолжать до тех пор, пока врач не убедится, что пациент находится вне опасности.

При лечении гипогликемии у детей при случайном приеме ими глимепирида следует очень тщательно корректировать дозу вводимой декстрозы (глюкозы) под постоянным контролем концентрации глюкозы в крови, из-за возможного риска развития опасной гипергликемии.

Передозировка метформина

Симптомы

При приеме метформина до 85 г гипогликемии не наблюдалось, хотя в некоторых случаях развивался лактоацидоз.

При передозировке метформина возможно развитие острого панкреатита.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26124
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Лечение

Значительная передозировка метформина или имеющиеся у пациента сопутствующие риски могут приводить к развитию лактоацидоза, требующего оказания неотложной медицинской помощи в стационаре.

Наиболее эффективным способом удаления лактата и метформина из организма пациента является гемодиализ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения сахарного диабета; гипогликемические средства, кроме инсулинов; комбинации пероральных гипогликемических средств.

Код АТХ: A10BD02.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Препарат Глидика М является комбинированным гипогликемическим препаратом, в состав которого входят два гипогликемических средства: глимепирид и метформин.

Глимепирид

Глимепирид, одно из действующих веществ препарата Глидика М, представляет собой гипогликемическое средство для перорального применения, производное сульфонилмочевины III поколения.

Глимепирид стимулирует секрецию и высвобождение инсулина из бета-клеток поджелудочной железы (панкреатическое действие), улучшает чувствительность периферических тканей (мышечной и жировой) к действию эндогенного инсулина (экстрапанкреатическое действие).

• Влияние на секрецию инсулина

Производные сульфонилмочевины повышают секрецию инсулина путем закрытия АТФ- зависимых калиевых каналов, расположенных в цитоплазматической мембране бета-клеток поджелудочной железы. Закрывая калиевые каналы, они вызывают деполяризацию бета-клеток, что способствует открытию кальциевых каналов и увеличению поступления кальция внутрь клеток. Глимепирид с высокой замещающей скоростью соединяется и отсоединяется от белка бета-клеток поджелудочной железы (мол. масса 65 кД/SURX), который ассоциируется с АТФ-зависимыми калиевыми каналами, но отличается от места связывания обычных производных сульфонилмочевины (белок с мол. массой 140 кД/SUR1).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26124
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Указанный процесс приводит к высвобождению инсулина путем экзоцитоза, при этом количество секретируемого инсулина значительно меньше, чем при действии производных сульфонилмочевины II поколения (например, глибенкламида).

Минимальное стимулирующее влияние глимепирида на секрецию инсулина обеспечивает и меньший риск развития гипогликемии.

• Экстрапанкреатическая активность

Как и традиционные производные сульфонилмочевины, но в значительно большей степени, глимепирид обладает выраженными экстрапанкреатическими эффектами (уменьшение инсулинорезистентности, антиатерогенное, антиагрегантное и антиоксидантное действие).

Утилизация глюкозы периферическими тканями (мышечной и жировой) происходит с помощью специальных транспортных белков (GLUT1 и GLUT4), расположенных в клеточных мембранах. Транспорт глюкозы в эти ткани при сахарном диабете 2 типа является ограниченным по скорости этапом утилизации глюкозы. Глимепирид очень быстро увеличивает количество и активность молекул, транспортирующих глюкозу (GLUT1 и GLUT4), способствуя увеличению усвоения глюкозы периферическими тканями.

Глимепирид оказывает более слабое ингибирующее влияние на АТФ-зависимые калиевые каналы кардиомиоцитов. При приеме глимепирида сохраняется способность метаболической адаптации миокарда к ишемии.

Глимепирид увеличивает активность фосфолипазы С, в результате чего внутриклеточная концентрация кальция в мышечных и жировых клетках снижается, вызывая уменьшение активности протеинкиназы А, что в свою очередь, приводит к стимуляции метаболизма глюкозы.

Глимепирид ингибирует гликолиз в печени за счет увеличения внутриклеточных концентраций фруктозо-2,6-бисфосфата, который в свою очередь подавляет глюконеогенез.

Глимепирид избирательно ингибирует циклооксигеназу и снижает превращение арахидоновой кислоты в тромбоксан А2, важный эндогенный фактор агрегации тромбоцитов.

Глимепирид способствует снижению концентрации липидов, значительно уменьшает перекисное окисление липидов, с чем связано его антиатерогенное действие.

Глимепирид повышает концентрацию эндогенного альфа-токоферола, активность каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы, что способствует снижению выраженности окислительного стресса, который постоянно присутствует в организме пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26124
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Метформин

Метформин является гипогликемическим средством из группы бигуанидов. Его гипогликемическое действие возможно только при условии сохранения секреции инсулина (хотя и сниженной). Метформин не оказывает воздействия на бета-клетки поджелудочной железы и не увеличивает секрецию инсулина. Метформин в терапевтических дозах не вызывает гипогликемии у человека. Механизм действия метформина пока до конца не выяснен. Предполагается, что метформин может потенцировать эффекты инсулина или усиливать эффекты инсулина в зонах периферических рецепторов. Метформин увеличивает чувствительность тканей к инсулину за счет увеличения количества инсулиновых рецепторов на поверхности клеточных мембран. Помимо этого, метформин тормозит глюконеогенез в печени, уменьшает образование свободных жирных кислот и окисление жиров, снижает концентрацию в крови триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛНОНП). Метформин незначительно снижает аппетит и уменьшает абсорбцию углеводов в кишечнике. Он улучшает фибринолитические свойства крови за счет подавления ингибитора тканевого активатора плазминогена.

5.2. Фармакокинетические свойства

- Глимепирид

Абсорбция

При многократном приеме глимепирида в суточной дозе 4 мг максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается примерно через 2,5 ч и составляет 309 нг/мл. Существует линейное соотношение между дозой и C_{max}, а также между дозой и AUC (площадью под кривой «концентрация - время»). При приеме внутрь глимепирида его абсолютная биодоступность является полной. Прием пищи не оказывает существенного влияния на всасывание, за исключением незначительного замедления его скорости.

Распределение

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).

Биотрансформация

Метаболизируется в печени с образованием двух неактивных метаболитов один из них является гидроксипроизводным, а другой – карбоксипроизводным.

Элиминация

После однократного приема глимепирида внутрь 58 % принятой дозы выводится почками (в виде метаболитов), а 35 % принятой дозы выводится через кишечник. Период

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26124
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

полувыведения ($T_{1/2}$) при концентрациях глимепирида в плазме крови, соответствующих многократному приему, составляет 5–8 ч. После приема высоких доз $T_{1/2}$ несколько увеличивается.

В моче и в кале выявляются два неактивных метаболита. После приема внутрь глимепирида терминальный $T_{1/2}$ этих метаболитов составляет 3–5 ч и 5–6 ч, соответственно.

Глимепирид проникает в грудное молоко и через плацентарный барьер. Глимепирид плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Сравнение однократного и многократного (2 раза в сутки) приема глимепирида не выявило достоверных различий в фармакокинетических показателях, а их вариабельность у разных пациентов была незначительной. Значимое накопление глимепирида отсутствовало.

Особые группы пациентов

У пациентов разного пола и различных возрастных групп фармакокинетические показатели глимепирида являются одинаковыми.

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

- Метформин

Абсорбция

После приема внутрь метформин абсорбируется из желудочно-кишечного тракта достаточно полно. Абсолютная биодоступность составляет 50–60 %. C_{max}, составляющая в среднем 2 мкг/мл, достигается через 2,5 ч. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и замедляется.

Распределение

Метформин быстро распределяется в ткани, практически не связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация

Подвергается метаболизму в очень слабой степени.

Элиминация

Выводится почками. Клиренс у здоровых добровольцев составляет 440 мл/мин (в 4 раза больше, чем клиренс креатинина), что свидетельствует о наличии активной канальциевой секреции метформина. Период полувыведения составляет приблизительно 6,5 ч.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26124
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Особые группы пациентов

При почечной недостаточности появляется риск кумуляции метформина.

Фармакокинетика комбинации фиксированных доз глимепирида и метформина (препарата Глидика М)

Значения C_{max} и AUC при приеме комбинированного препарата Глидика М с фиксированными дозами (таблетка, содержащая глимепирид 2 мг + метформин 500 мг) соответствуют критериям биоэквивалентности при сравнении с этими же показателями при приеме той же комбинации в виде отдельных препаратов (таблетка глимепирида 2 мг и таблетка метформина 500 мг).

Также было показано дозопропорциональное увеличение C_{max} и AUC глимепирида при увеличении его дозы с 1 мг до 2 мг в комбинированных препаратах с фиксированными дозами при постоянной дозе метформина (500 мг) в составе этих препаратов.

Кроме этого, не наблюдалось никаких значимых различий в отношении безопасности, включая профиль нежелательных эффектов, у пациентов, принимавших препарат комбинацию глимепирид + метформин 1 мг + 500 мг и пациентов, принимавших комбинацию глимепирид + метформин 2 мг + 500 мг.

5.3 Данные доклинической безопасности

Глимепирид

Исследования на крысах с введением глимепирида при кормлении в дозе, превышающей максимальную дозу, рекомендованную для человека в 340 раз, из расчета на площадь поверхности тела в течение 30 месяцев, показали отсутствие признаков канцерогенеза. Введение глимепирида мышам в течение 24 месяцев привело к росту доброкачественной аденомы поджелудочной железы, что зависело от дозы препарата и было результатом хронической стимуляции поджелудочной железы. Доза, при которой не проявлялся эффект препарата (NOEL) в виде роста аденомы у мышей в данном исследовании, составил 320 мг/л при кормлении или 46–54 мг/кг массы тела/сутки. Это превышает максимальную рекомендованную дозу для человека 8 мг 1 раз в сутки примерно в 35 раз, основываясь на площади поверхности тела.

Глимепирид был расценен как немутагенный в исследованиях *in vitro* и i*n vivo*.

Глимепирид не влиял на фертильность у самцов мышей при дозах препарата до 2500 мг/кг массы тела (>1700 максимально рекомендованной дозы для человека из расчета на площадь поверхности тела). Глимепирид не влиял на фертильность крыс обоих полов при дозе препарата до 4000 мг/кг массы тела (примерно в 4000 раз больше максимально рекомендованной дозы для человека из расчета на площадь поверхности тела).

Метформин

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26124
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Долгосрочные исследования канцерогенности препарата были проведены у крыс (период применения препарата 104 недели) и мышей (период применения препарата 91 неделя) с использованием доз до 900 мг/кг/сутки и до 1500 мг/кг/сутки соответственно.

Обе указанные дозы примерно в 3 раза превышают максимальную дозу препарата, рекомендуемую для человека, из расчета на площадь поверхности тела. Ни у самцов, ни у самок мышей не было выявлено признаков канцерогенного действия метформина. Сходным образом, на самцов крыс метформин также не оказывал канцерогенного действия. Однако у самок, получавших метформин в дозах 900 мг/кг массы тела/сутки, была повышена частота доброкачественных стромальных полипов матки.

В следующих тестах in vitro не было выявлено признаков мутагенного потенциала метформина: тест Эймса (*S. typhimurium*), анализ генных мутаций (в клетках лимфомы мыши), анализ хромосомных аберраций (в лимфоцитах человека) а также *in vivo* микроядерный тест (костный мозг мышей).

Метформин, применяемый в дозах до 600 мг/кг/сутки (что примерно в 2 раза превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета на площадь поверхности тела), не влиял на фертильность самцов и самок крыс.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Дозировка 1 мг + 250 мг

Ядро:

кальция стеарат

кроскармеллоза натрия

макрогол-6000 (полиэтиленгликоль-6000)

маннитол

повидон К-30

целлюлоза микрокристаллическая (тип 101).

Пленочная оболочка: Опадрай II 85F48105 белый, в том числе: макрогол (полиэтиленгликоль), поливиниловый спирт, тальк, титана диоксид.

Дозировка 2 мг + 500 мг

Ядро:

кальция стеарат

кроскармеллоза натрия

макрогол-6000 (полиэтиленгликоль-6000)

маннитол

повидон К-30

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26124
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

целлюлоза микрокристаллическая (тип 101).

пленочная оболочка: Опадрай 11 85F48105 белый, в том числе: макрогол (полиэтиленгликоль), поливиниловый спирт, тальк, титана диоксид.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Дозировка 1 мг + 250 мг

По 10 или 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 2, 4, 6 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона.

Дозировка 2 мг + 500 мг

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3, 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЗАО «Канонфарма продакшн», Российская Федерация

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

ЗАО «Канонфарма продакшн», Российская Федерация

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: +7 (495) 797-99-54.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 26.11.2024 № 26124
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. **ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. **ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Глидика М доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.