

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Глимепирид, 4 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: глимепирид

Каждая таблетка содержит 4,0 мг глимепирида

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, натрия лаурилсульфат, карбоксиметилкрахмал натрия (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые, плоскоцилиндрические таблетки от светло-голубого или серо-голубого до голубого цвета, с вкраплениями более темного и более светлого цвета, с фаской и риской.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Глимепирид показан для применения у взрослых.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Как правило, доза препарата определяется целевой концентрацией глюкозы в крови. Должна применяться наименьшая доза, достаточная для достижения необходимого метаболического контроля. Во время лечения препаратом необходимо регулярно определять концентрацию глюкозы в крови. Кроме того, рекомендуется регулярный контроль за уровнем 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 Глимепирид (в частности, при пропуске приема очередной дозы или при пропуске приема пищи) или в ситуациях, когда нет возможности принять препарат, должны обговариваться пациентом и врачом заблаговременно.

Начальная доза и подбор дозы

Начальная доза составляет 1 мг глимепирида 1 раз в день. В период подбора дозы необходимо применять препарат глимепирида в соответствующей дозировке. 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).

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

Обычно достаточно однократного приема глимепирида в течение суток.

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

Очень важно после приема таблеток глимепирида не пропускать прием пищи.

Так как улучшение метаболического 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.

Состояния, при которых также может потребоваться коррекция дозы препарата:

- снижение массы тела у пациента;
- изменения 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 4.4).

Продолжительность лечения

Лечение глимепиридом обычно проводится длительно.

Особые группы пациентов

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.

Перевод пациента с приема другого гипогликемического средства для приема внутрь на прием глимепирида

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

Необходимо учитывать силу и продолжительность эффекта предшествующего гипогликемического средства для приема внутрь. Может потребоваться прерывание лечения для того, чтобы избежать какой-либо суммации эффектов, которая может увеличить риск развития гипогликемии.

Применение в комбинации с метформином

У пациентов с недостаточно контролируемым сахарным диабетом при приеме максимальных суточных доз глимепирида или метформина может быть начато лечение комбинацией этих двух препаратов.

При этом проводившееся ранее лечение 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 уровня метаболического 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.

Пациенты с нарушением функции почек

Имеется ограниченное количество информации по использованию препарата у пациентов с почечной недостаточностью.

Пациенты с нарушенной функцией почек могут быть более чувствительны к гипогликемическому эффекту глимепирида (см. разделы 4.3, 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Имеется ограниченное количество информации по использованию глимепирида при печеночной недостаточности (см. раздел 4.3).

Дети

Безопасность и эффективность препарата глимепирид у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлена. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Таблетки препарата Глимепирид принимают, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (около 0,5 стакана). Таблетки глимепирида дозировкой 4 мг могут быть разделены вдоль риски на две равные части с целью получения дозировки препарата 2 мг. Таким образом, форма выпуска глимепирида 4 мг предназначена для доз: 2 мг (1/2 таблетки), 4 мг (1 таблетка), 6 мг (полторы таблетки) или 8 мг (2 таблетки) в сутки.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к глимепириду, другим производным сульфонилмочевины, сульфониламидам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома;
- нарушения функции печени тяжелой степени;
- нарушения функции почек тяжелой степени (в том числе пациенты, находящиеся на гемодиализе);
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- непереносимость лактозы, лактазная недостаточность, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- при нарушениях всасывания пищи и лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте (кишечная непроходимость, парез кишечника).

Особые состояния

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

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

Гипогликемия

В первые недели лечения может возрасть 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 физическими нагрузками 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 метаболического 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 4.5);
- прием препарата при отсутствии показаний к его приему.

Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Лечение производными сульфонилмочевины, к которым относится и глимепирид, может привести к развитию гемолитической анемии, поэтому у пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы следует соблюдать особую осторожность при назначении глимепирида и лучше применять гипогликемические средства, не являющиеся производными сульфонилмочевины.

Коррекция дозы

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 4.8), 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 нежелательные явления, 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.

Вспомогательные вещества

Препарат Глимепирид, таблетки, 4 мг содержит лактозы моногидрат. При редко встречающейся наследственной непереносимости галактозы, дефиците лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбции применять этот препарат не следует (см. раздел 4.3.).

Данный препарат содержит 0,22 мг натрия на 1 таблетку. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Усиление гипогликемического действия

Глимепирид метаболизируется цитохромом P450C9 (CYP2C9), что должно учитываться при его одновременном применении с индукторами (например, рифампицин) или ингибиторами (например, флуконазол) CYP2C9. Потенцирование гипогликемического действия и в некоторых случаях связанное с этим возможное развитие гипогликемии может наблюдаться при сочетании с одним из перечисленных ниже 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, фенирамаидол, фибраты, флуоксетин, гуанетидин, ифосфамид, ингибиторы моноаминоксидазы (MAO), флуконазол, пара-аминосалициловая кислота, пентоксифиллин (высокие парентеральные дозы), фенилбутазон, азапропазон, оксифенбутазон, пробенецид, хинолоны, салицилаты, сульфипиразон, кларитромицин, сульфаниламиды, тетрациклины, тритоквалин, трофосфамид.

Ослабление гипогликемического действия

Ослабление гипогликемического действия и, связанное с этим повышение концентрации глюкозы в крови может наблюдаться при сочетании с одним из перечисленных ниже препаратов: ацетазоламид, барбитураты, глюкокортикостероиды, диазоксид, диуретики, эпинефрин и другие симпатомиметические средства, глюкагон, слабительные средства (при длительном применении), никотиновая кислота (в высоких дозах), эстрогены и

прогестогены, фенотиазины, фенитоин, рифампицин, подсодержащие гормоны щитовидной железы.

Блокаторы H₂-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 препарата может наблюдаться усиление или ослабление действия производных кумарина.

Алкоголь

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

Секвестранты желчных кислот

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Глимепирид противопоказан во время беременности.

В случае планируемой беременности или при наступлении беременности женщину следует перевести на инсулинотерапию.

Лактация

Препарат проникает в грудное молоко, поэтому его нельзя принимать в период кормления грудью. В таком случае необходимо перейти на инсулинотерапию или прекратить кормление грудью.

Фертильность

Отсутствуют данные по влиянию глимепирида на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В начале лечения, при переходе с одного лекарственного средства на другое, или при нерегулярном приеме глимепирида может иметь место, обусловленное гипо- или

гипергликемией, снижение концентрации внимания и скорости психомоторных реакций пациента. Это может отрицательно сказаться на способности к вождению автотранспорта или к управлению различными машинами и механизмами. Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии и гипергликемии при вождении автотранспорта и работе с механизмами. Это особенно важно для пациентов с отсутствием или снижением выраженности симптомов-предвестников развивающейся гипогликемии или страдающих частыми эпизодами гипогликемии. В этих случаях следует рассмотреть целесообразность выполнения подобных работ.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее значимыми нежелательными реакциями являются гипогликемия, аллергические и псевдоаллергические реакции, такие как зуд, крапивница, кожная сыпь. Такие реакции почти всегда носят лёгкую форму, однако могут перейти в тяжёлые реакции с одышкой, резким снижением артериального давления, которые иногда прогрессируют вплоть до анафилактического шока. При появлении симптомов крапивницы следует немедленно обратиться к врачу. Возможная перекрестная аллергия с другими производными сульфонилмочевины, сульфаниламидами или подобными ими веществами.

Резюме в форме структурированного списка нежелательных реакций

Частота побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 10\%$), часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$), нечасто ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$), редко ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$), очень редко, включая отдельные сообщения ($< 0,001\%$), частота неизвестна (по имеющимся данным частоту определить не представляется возможным).

Нарушения метаболизма и питания

Гипогликемия

В результате гипогликемического действия глимепирида может развиваться гипогликемия, которая, как и при применении других производных сульфонилмочевины, может быть продолжительной. Симптомами гипогликемии являются: головная боль, чувство голода, тошнота, рвота, чувство усталости, сонливость, нарушения сна, беспокойство, агрессивность, нарушение концентрации внимания и скорости психомоторных реакций, депрессия, спутанность сознания, нарушения речи, афазия, нарушения зрения, тремор, парез, нарушения чувствительности, головокружение, потеря самоконтроля, беспомощность, делирий, церебральные судороги, сомноленция или потеря сознания

вплоть до комы, поверхностное дыхание, брадикардия. Кроме этого, могут возникать проявления адренергической контррегуляции в ответ на развитие гипогликемии, такие как: повышенное потоотделение, холодные и влажные кожные покровы, повышенная тревожность, тахикардия, повышение артериального давления, стенокардия, ощущение сердцебиения и нарушения сердечного ритма. Клиническая картина тяжелой гипогликемии может быть похожа на инсульт.

Симптомы гипогликемии почти всегда исчезают после ее устранения.

Увеличение массы тела

При приеме глимепирида, как и других производных сульфонилмочевины, возможно увеличение массы тела (частота неизвестна).

Нарушения со стороны органа зрения

Во время лечения (особенно в его начале) могут наблюдаться транзиторные нарушения зрения, обусловленные изменением концентрации глюкозы в крови. Их причиной является временное 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 переполнения в области эпигастрия, боли в животе, диарея.

Частота неизвестна: дисгевзия (нарушения вкуса).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

В отдельных случаях: гепатит, повышение активности "печеночных" ферментов и/или холестаза и желтуха, которые могут прогрессировать до угрожающей жизни печеночной недостаточности, но могут подвергнуться обратному развитию при отмене препарата.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко: тромбоцитопения.

В отдельных случаях: лейкопения, гемолитическая анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз и панцитопения.

Частота неизвестна: при пострегистрационном 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 лёгкую 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. Возможная перекрестная аллергия с другими производными сульфонилмочевины, сульфаниламидами или подобным ими веществами.

В отдельных случаях: аллергический васкулит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

В отдельных случаях: фотосенсибилизация.

Частота неизвестна: алопеция.

Лабораторные и инструментальные данные

В отдельных случаях: гипонатриемия.

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.

Россия

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

Уполномоченный орган (уполномоченная организация) государства - члена Евразийского экономического союза: Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

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 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 может потребоваться проведение промывания желудка и прием активированного угля.

После быстрого восстановления концентрации глюкозы в крови обязательно 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 концентраций глюкозы в крови до гипогликемического уровня может сохраняться в течение нескольких дней.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: A10BB12

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 потенциал-зависимых 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 сенсibilизации бета-клеток к глюкозе и их защиту от десенсibilизации 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 плазмменных мембранах мышечных клеток и адипоцитах. Повышение поступления внутрь клеток глюкозы приводит к активации гликозилфосфатидилинозитол-специфической фосфолипазы C. В результате этого внутриклеточная концентрация кальция снижается, вызывая уменьшение активности протеинкиназы A, 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 *in vitro* и *in vivo*. Этот эффект, по-видимому, связан с селективным ингибированием циклооксигеназы, которая отвечает за образование тромбоксана A, важного эндогенного фактора агрегации тромбоцитов.

Антиатерогенное действие препарата

Глимепирид способствует нормализации содержания липидов, снижает концентрацию 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 концентрацию эндогенного альфа-токоферола, активность каталазы, глутатионпероксидазы 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 метаболического контроля в течение 24 ч при однократном приеме

препарата. Более того, в клиническом исследовании у 12 из 16 пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 4-79 мл/мин) также был достигнут достаточный метаболический контроль.

Комбинированная терапия с метформином

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

Комбинированная терапия с инсулином

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

Клиническая эффективность и безопасность

Небольшой сахароснижающий эффект проявлялся после приема однократных пероральных доз от 0,5–0,6 мг у здоровых людей. Время, необходимое для достижения максимального эффекта (т.е. минимального уровня глюкозы в крови [T_{min}]), составляло от 2 до 3 часов. У пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом 2-го типа) уровень глюкозы натощак и через 2 часа после приема пищи были значительно ниже при приеме глимепирида (1, 2, 4 и 8 мг один раз в сутки), чем при приеме плацебо после 14 дней приема внутрь. Эффект снижения уровня глюкозы во всех группах активного лечения сохранялся в течение 24 часов.

В более крупных исследованиях было обнаружено, что влияние глимепирида на уровень глюкозы в крови и HbA1c является дозозависимым в диапазоне доз от 1 до 4 мг / день. Для некоторых пациентов, особенно с высоким уровнем глюкозы в плазме крови натощак (ГПН), могут быть эффективны дозы глимепирида до 8 мг один раз в день. Не было обнаружено различий в ответе на введение глимепирида один или два раза в день.

В двух 14-недельных плацебо-контролируемых исследованиях с участием 720 пациентов среднее снижение HbA1c для пациентов получавших глимепирид, 8 мг один раз в день, составило 2,0 % в абсолютных единицах по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

В долгосрочном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании пациентов с диабетом 2 типа, не отвечающих на диету, терапия глимепиридом улучшила

постпрандиальный ответ инсулина / С-пептида, и 75 % пациентов достигли и сохранили контроль уровня глюкозы в крови и HbA1c. На результаты эффективности не влияли возраст, пол, вес или раса.

В долгосрочных расширенных исследованиях с участием ранее леченных пациентов не наблюдалось значимого ухудшения среднего уровня глюкозы в крови натощак (FBG) или HbA1c после 2,5 лет терапии глимепиридом.

Комбинированную терапию глимепиридом и инсулином (70 % НПХ / 30 % растворимого) сравнивали с плацебо / инсулином у пациентов с вторичной недостаточностью, масса тела которых составляла > 130 % от их нормальной массы тела. Первоначально 5-10 единиц инсулина вводили с основным ужином и еженедельно титровали в сторону увеличения для достижения заранее определенных значений ГПН. Обе группы в этом двойном слепом исследовании достигли аналогичного снижения уровней ГПН, но группа терапии глимепирида / инсулина использовала примерно на 38 % меньше инсулина.

Терапия глимепиридом эффективна для контроля уровня глюкозы в крови без опасных изменений липопротеидных профилей плазмы у пациентов, с сахарным диабетом 2 типа.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь глимепирид полностью (100 %) всасывается из желудочно-кишечного тракта. При многократном приеме глимепирида в суточной дозе 4 мг максимальная концентрация в сыворотке крови (C_{max}) достигается примерно через 2,5 ч и составляет 309 нг/мл. Существует линейное соотношение между дозой и максимальной плазменной концентрацией глимепирида (C_{max}), а также между дозой и площадью под кривой "концентрация - время" (AUC). Прием пищи не оказывает существенного влияния на абсорбцию, за исключением незначительного снижения ее скорости.

Распределение

Для глимепирида характерен очень низкий объем распределения (около 8,8 л), приблизительно равный объему распределения альбумина, высокая степень связывания с белками плазмы (более 99 %) и низкий клиренс (около 48 мл/мин).

Элиминация

Средний период полувыведения, определяемый по сывороточным концентрациям в условиях многократного приема препарата, составляет приблизительно 5-8 часов. После приема высоких доз отмечается незначительное увеличение периодов полувыведения.

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 CYP2C9), один из них являлся гидроксипроизводным, а другой - карбоксипроизводным. После приема внутрь глимепирида терминальный период полувыведения этих метаболитов составлял 3-5 часов и 5-6 часов, соответственно.

Глимепирид выделяется с грудным молоком и проникает через плацентарный барьер.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Сравнение однократного и многократного (один 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 клиренсом креатинина) 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.

Дети

Фармакокинетика глимепирида (1 мг) оценивалась в исследовании однократной дозы, проведенном у 30 пациентов с диабетом 2-го типа (мужчины = 7; женщины = 23) в возрасте от 10 до 17 лет. Средняя AUC (0-последняя точка) ($338,8 \pm 203,1$ нг ч / мл), $C_{\max}$ ($102,4 \pm 47,7$ нг / мл) и $T_{1/2}$ ($3,1 \pm 1,7$ часа) были сопоставимы с ранее сообщенными у взрослых (AUC (0-последняя точка) $315,2 \pm 95,9$ нг ч / мл, $C_{\max}$ $103,2 \pm 34,3$ нг / мл и $T_{1/2}$ $5,3 \pm 4,1$ часа).

Пациенты с нарушением функции почек

Открытое исследование однократного введения было проведено у 15 пациентов с почечной недостаточностью. Глимепирид 3 мг вводили 3 группам пациентов с разным уровнем среднего клиренса креатинина (CL_{Cr}); (Группа I, CL_{Cr} = 77,7 мл / мин, n = 5), (Группа II, CL_{Cr} = 27,7 мл / мин, n = 3) и (Группа III, CL_{Cr} = 9,4 мл / мин, n = 7). Было обнаружено, что глимепирид хорошо переносится во всех 3 группах. Результаты показали, что уровень глимепирида в сыворотке снижался соответственно снижению функции почек. Однако уровни M1 и M2 в сыворотке (средние значения AUC) увеличились 2,3 и 8,6 раза в группе I по сравнению с группой III. Кажущийся терминальный период полувыведения ($T_{1/2}$) глимепирида не изменился, в то время как период полураспада M1 и M2 увеличивался по

мере снижения функции почек. Однако средняя экскреция с мочой M1 плюс M2 в процентах от дозы снизилась (44,4 %, 21,9 % и 9,3 % для групп I - III соответственно).

Также было проведено исследование многократного титрации дозы у 16 пациентов с сахарным диабетом 2 типа с почечной недостаточностью с использованием доз от 1 до 8 мг в день в течение 3 месяцев. Результаты соответствовали полученным для однократных доз. Все пациенты с CLcr менее 22 мл / мин имели адекватный контроль уровня глюкозы при дозе от 1 мг в день. Результаты этого исследования показали, что начальная доза глимепирида в 1 мг может быть дана пациентам с диабетом 2 типа с заболеванием почек, а доза может быть титрована на основе уровня глюкозы в крови натощак.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью исследований не проводилось.

Пол

Не было различий между мужчинами и женщинами в фармакокинетике глимепирида, когда была сделана поправка на различия в массе тела.

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенез

Исследования на крысах в дозах до 5000 ppm в полноценном корме (примерно в 340 раз больше максимальной рекомендуемой дозы для человека, исходя из площади поверхности) в течение 30 месяцев не показали никаких признаков канцерогенности. У мышей введение глимепирида в течение 24 месяцев приводило к увеличению образования доброкачественной аденомы поджелудочной железы, что было дозозависимым и, предположительно, является результатом хронической стимуляции поджелудочной железы. Доза без эффекта для образования аденомы у мышей в этом исследовании составляла 320 ppm в полноценном корме или 46-54 мг / кг массы тела / день. Это примерно в 35 раз больше максимальной рекомендуемой для человека дозы 8 мг один раз в день, рассчитанной по площади поверхности тела.

Мутагенность

Глимепирид оказался немутагенным в серии исследований мутагенности in vitro и in vivo (тест Эймса, мутация соматических клеток, хромосомная абберация, незапланированный синтез ДНК, микроядерный тест на мышах).

Фертильность

Не наблюдалось влияния на фертильность самцов мышей, подвергшихся воздействию глимепирида в дозе до 2500 мг / кг массы тела (> 1700 раз максимальной рекомендованной

дозы для человека, рассчитанной по площади поверхности тела). Глимепирид не влиял на фертильность самцов и самок крыс, при введении в дозе до 4000 мг / кг массы тела (примерно в 4000 раз больше максимальной рекомендованной дозы для человека, рассчитанной по площади поверхности тела).

Беременность. Тератогенные эффекты.

Глимепирид не оказывал тератогенного действия у крыс при пероральном введении в дозе до 4000 мг / кг массы тела (примерно в 4000 раз больше максимальной рекомендуемой дозы для человека, рассчитанной по площади поверхности тела) или у кроликов, при пероральном введении в дозе до 32 мг / кг массы тела (примерно 60-кратная максимальная рекомендуемая доза для человека, рассчитанная по площади поверхности тела). Было показано, что глимепирид связан с внутриутробной гибелью плода у крыс при введении в дозах, в 50 раз превышающих дозу для человека, рассчитанной по площади поверхности тела, и кроликам, когда вводят в дозах, составляющих всего 0,1 дозы для человека, рассчитанной по площади поверхности. Эта фетотоксичность, наблюдаемая только при дозах, вызывающих гипогликемию у матери, аналогичным образом отмечается и с другими препаратами сульфонилмочевины, и считается, что она напрямую связана с фармакологическим (гипогликемическим) действием глимепирида.

Нетератогенные эффекты.

В некоторых исследованиях на крысах у потомков самок, подвергшихся воздействию высоких уровней глимепирида во время беременности и кормления грудью, развились деформации скелета, состоящие из укорочения, утолщения и изгиба плечевой кости в послеродовой период. Значительные концентрации глимепирида наблюдались в сыворотке и грудном молоке самок, а также в сыворотке крови детенышей. Было установлено, что эти деформации скелета являются результатом кормления матерей, подвергшихся воздействию глимепирида.

Репродукция

В исследованиях репродуктивной токсичности крыс значительные концентрации глимепирида наблюдались в сыворотке и грудном молоке самок, а также в сыворотке детенышей. Хотя неизвестно, выделяется ли глимепирид с грудным молоком, другие сульфонилмочевины выделяются с грудным молоком.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

лактозы моногидрат (сахар молочный)

целлюлоза микрокристаллическая
крахмал прежелатинизированный
натрия лаурилсульфат (натрия додецил сульфат)
магния стеарат
индигокармин
карбоксиметилкрахмал натрия (натрия гликолят крахмал)

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержимое первичной упаковки

Таблетки, 4 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. 3, 6 или 10 контурных упаковок вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ОАО "Фармстандарт-Лексредства"

305022, Россия, г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, 1а/18

Тел./факс: (4712) 34-03-13

www.pharmstd.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

ОАО "Фармстандарт-Лексредства"

305022, Россия, г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, 1а/18

Тел./факс: (4712) 34-03-13

www.pharmstd.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Глимепирид доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancommission.org>.