

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Глимепирид, 1 мг, таблетки

Глимепирид, 2 мг, таблетки

Глимепирид, 3 мг, таблетки

Глимепирид, 4 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: глимепирид.

Глимепирид, 1 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 1 мг глимепирида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (сахар молочный) - 79,30 мг.

Глимепирид, 2 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 2 мг глимепирида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (сахар молочный) - 78,30 мг.

Глимепирид, 3 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 3 мг глимепирида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (сахар молочный) - 117,45 мг.

Глимепирид, 4 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 4 мг глимепирида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (сахар молочный) - 156,60 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки белого или почти белого цвета: дозировка 1 мг – круглые двояковыпуклые с риской с одной стороны; дозировки 2 мг, 3 мг, 4 мг – круглые плоскоцилиндрические с риской с одной стороны и фасками.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Глимепирид показан к применению у взрослых старше 18 лет.

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 Глимепирид определяется целевой концентрацией глюкозы в крови. Должна применяться наименьшая доза, достаточная для достижения необходимого метаболического контроля.

Во время лечения препаратом Глимепирид необходимо регулярно определять концентрацию глюкозы в крови. Кроме этого, рекомендуется регулярный контроль гликированного 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 (в частности при пропуске приема очередной дозы или 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.

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

Диапазон доз у пациентов с хорошо контролируемым сахарным диабетом

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

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 препарата 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 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 Глимепирид.

Состояния, при которых также может потребоваться коррекция дозы препарата:

- снижение массы тела;
- изменения образа жизни (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 препаратом Глимепирид обычно проводится длительно.

Перевод пациента с приема другого гипогликемического средства

Не существует точного соотношения между дозами препарата Глимепирид и других гипогликемических средств для приема внутрь. Когда другое гипогликемическое средство для приема внутрь заменяется на препарат Глимепирид, рекомендуется, чтобы его начальная доза была такой же, как при первоначальном назначении препарата Глимепирид, т.е. лечение должно начинаться с низкой дозы 1 мг (даже в том случае, если пациента переводят на препарат Глимепирид с максимальной дозы другого гипогликемического препарата для приема внутрь). Любое повышение дозы следует проводить поэтапно с учетом эффективности глимепирида 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.

При необходимости таблетки могут быть разделены вдоль риски на две равные части.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Имеется ограниченное количество информации по применению глимепирида у пациентов с почечной недостаточностью. Пациенты с нарушением функции почек могут быть более чувствительны к гипогликемическому эффекту глимепирида (см. разделы 4.3 и 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Дети

Данных по применению препарата у детей недостаточно.

Безопасность и эффективность препарата Глимепирид у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены.

Способ применения

Таблетки препарата Глимепирид принимают внутрь, целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (около 0,5 стакана).

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к глимепириду, к другим производным сульфонилмочевины, к сульфаниламидным препаратам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома;
- тяжелые нарушения функции печени (отсутствие опыта клинического применения);
- тяжелые нарушения функции почек, в т.ч. у пациентов, находящихся на гемодиализе (недостаточность опыта клинического применения);

- непереносимость лактозы, недостаточность лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- беременность;
- грудное вскармливание;
- 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, 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 (ЖКТ) (кишечная непроходимость, парез кишечника).

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.

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

К факторам, способствующим риску развития гипогликемии, относятся:

- нежелание или неспособность пациента (наиболее часто наблюдающиеся 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 глимепирида при отсутствии показаний к его применению.

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.

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.

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, пациентов с нейропатией вегетативной нервной системы или пациентов, получающих бета-адреноблокаторы, клонидин, резерпин, гуанетидин и другие симпатолитические средства. Гипогликемия может быть быстро устранена при немедленном приеме быстро усваивающихся углеводов (глюкозы или сахарозы).

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

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

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

Поскольку отдельные побочные действия, такие как тяжелая гипогликемия, серьезные

изменения картины крови, тяжелые аллергические реакции, печеночная недостаточность, могут при определенных обстоятельствах представлять собой угрозу для жизни, в случае развития нежелательных или тяжелых реакций пациенту необходимо сразу же информировать о них лечащего врача и ни в коем случае не продолжать прием препарата без его рекомендации.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 следующих 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, фенираמידол, фибраты, флуоксетин, гуанетидин, ифосфамид, ингибиторы моноаминоксидазы, флуконазол, пара-аминосалициловая кислота, пентоксифиллин (высокие парентеральные дозы), фенилбутазон, азапропазон, оксифенбутазон, пробенецид, хинолоны, салицилаты, сульфинпиразон, кларитромицин, сульфаниламиды, тетрациклины, тритоквалин, трофосфамид.

Ослабление гипогликемического действия и связанное с этим повышение концентрации глюкозы в крови может наблюдаться при сочетании с одним из следующих препаратов: ацетазоламид, барбитураты, глюкокортикостероиды, диазоксид, диуретики, эпинефрин и другие симпатомиметические средства, глюкагон, слабительные средства (при длительном применении), никотиновая кислота (в высоких дозах), эстрогены и прогестагены, фенотиазины, фенитоин, рифампицин, йодсодержащие 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 глимепирида может наблюдаться усиление или ослабление действия производных кумарина.

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

Секвестранты желчных кислот: колесевелам связывается с глимепиридом и уменьшает всасывание глимепирида из ЖКТ. 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 к применению у беременных женщин. В случае планируемой беременности или при наступлении беременности женщину следует перевести на инсулинотерапию.

Лактация

Глимепирид проникает в грудное молоко, поэтому его нельзя принимать в период грудного вскармливания. В этом случае необходимо перейти на инсулинотерапию или прекратить грудное вскармливание.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В случае развития гипогликемии или гипергликемии, особенно в начале лечения или после изменения лечения, или когда препарат не принимается регулярно, возможно снижение внимания и скорости психомоторных реакций. Это может нарушить способность пациента управлять транспортными средствами или другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Критерии оценки частоты нежелательных реакций: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$); редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко – тромбоцитопения.

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

При пострегистрационном применении препарата сообщалось о случаях тяжелой

тромбоцитопении с количеством тромбоцитов менее 10000/мкл тромбоцитопенической пурпуре.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко - аллергические и псевдоаллергические реакции, такие как зуд, крапивница, кожная сыпь.

Такие реакции почти всегда носят легкую форму, однако могут перейти в тяжелые реакции с одышкой, резким снижением артериального давления (АД), которые иногда прогрессируют вплоть до анафилактического шока. При появлении симптомов крапивницы следует немедленно обратиться к врачу. Возможна перекрестная аллергия с другими производными сульфонилмочевины, сульфаниламидами или подобными им веществами.

Частота неизвестна - аллергический васкулит.

Нарушения метаболизма и питания

Частота неизвестна – гипогликемия.

В результате гипогликемического действия препарата Глимепирид может развиваться гипогликемия, которая, как и при применении других производных сульфонилмочевины, может быть продолжительной.

Симптомами гипогликемии являются: головная боль, острое чувство голода, тошнота, рвота, чувство усталости, сонливость, нарушение 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 АД, стенокардия, ощущение сердцебиения и нарушения сердечного ритма.

Клиническая картина тяжелой гипогликемии может быть похожа на инсульт. Симптомы гипогликемии почти всегда исчезают после ее устранения.

Частота неизвестна – увеличение массы тела.

При приеме глимепирида, как и других производных сульфонилмочевины, возможно увеличение массы тела.

Нарушения со стороны органа зрения

Частота неизвестна - во время лечения (особенно в его начале) могут наблюдаться транзиторные нарушения зрения, обусловленные изменением концентрации глюкозы в

крови. Их причиной является временное изменение 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 эпигастрии, боли в животе, диарея.

Частота неизвестна – дисгевзия (нарушения вкуса).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Частота неизвестна - 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 кожи и подкожных тканей

Частота неизвестна – фотосенсибилизация, алоpecia.

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна – гипонатриемия.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Факс: +7 (495) 698-15-73

E-mail: pharm@roszdravnadzor.ru

www.roszdravnadzor.ru/people

4.9. Передозировка

Симптомы

Острая передозировка, а также длительное лечение слишком высокими дозами глимепирида могут 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, необходимо тщательное медицинское наблюдение пациента. Гипогликемия может возобновиться после первоначального восстановления концентрации глюкозы в крови.

Если пациента с сахарным диабетом лечат разные врачи (например, во время пребывания в больнице после несчастного случая, при заболевании в выходные дни), он должен обязательно сообщить им о своем заболевании и 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 (в/в) концентрированного раствора декстрозы (глюкозы) (у 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 глимепирида может потребоваться проведение промывания желудка и прием активированного угля.

После быстрого восстановления концентрации глюкозы в крови необходимо проведение в/в инфузии раствора декстрозы в более низкой концентрации для предотвращения возобновления гипогликемии. Концентрация глюкозы в крови у таких пациентов должна постоянно контролироваться в течение 24 ч. В тяжелых случаях с затяжным течением гипогликемии опасность снижения концентрации 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 кДа, находящимся в мембранах бета-клеток поджелудочной железы. Это взаимодействие глимепирида со связывающимся с ним белком регулирует открытие или закрытие АТФ-чувствительных калиевых каналов.

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

Глимепирид гораздо быстрее и, соответственно, чаще вступает в связь и высвобождается из связи со связывающимся с ним белком, чем глибенкламид. Предполагается, что это свойство высокой скорости обмена глимепирида со связывающимся с ним белком обуславливает его выраженный эффект 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 содержание малонового альдегида в крови, что ведет к значительному снижению перекисного окисления липидов. У животных глимепирид приводит к значимому уменьшению образования атеросклеротических бляшек.

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

Сердечно-сосудистые эффекты

Через АТФ-чувствительные калиевые каналы (см. 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. 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.

Дети

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

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).

Биотрансформация

Глимепирид метаболизируется в печени (главным образом при участии изофермента CYP2C9) с образованием двух метаболитов - гидроксилированного и карбоксилированного производных, которые обнаруживаются в моче и в кале.

Элиминация

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

Средний период полувыведения ($T_{1/2}$), определяемый по сывороточным концентрациям в условиях многократного приема препарата, составляет приблизительно 5–8 ч. После приема высоких доз, отмечается незначительное увеличение $T_{1/2}$.

Средний $T_{1/2}$ гидроксилированного и карбоксилированного метаболитов глимепирида составляет 3–5 и 5–6 ч, соответственно.

Глимепирид проникает в грудное молоко и через плацентарный барьер.

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

Фармакокинетические параметры сходны у пациентов разного пола и различных возрастных групп.

Почечная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек (с низким клиренсом креатинина) наблюдается тенденция к увеличению клиренса глимепирида и 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Глимепирид, 1 мг, таблетки

Лактозы моногидрат (сахар молочный), целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101 Премиум), карбоксиметилкрахмал натрия, повидон-K25, магния стеарат, полисорбат-80.

Глимепирид, 2 мг, таблетки

Лактозы моногидрат (сахар молочный), целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101 Премиум), карбоксиметилкрахмал натрия, повидон-К25, магния стеарат, полисорбат-80.

Глимепирид, 3 мг, таблетки

Лактозы моногидрат (сахар молочный), целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101 Премиум), карбоксиметилкрахмал натрия, повидон-К25, магния стеарат, полисорбат-80.

Глимепирид, 4 мг, таблетки

Лактозы моногидрат (сахар молочный), целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101 Премиум), карбоксиметилкрахмал натрия, повидон-К25, магния стеарат, полисорбат-80.

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 содержание первичной упаковки

По 10, 25, 30 или 50 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 или 120 таблеток в банки из полиэтилентерефталата для лекарственных средств или полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия или крышками полипропиленовыми с системой «нажать-повернуть», или крышками из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия.

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

Российская Федерация

ООО «Атолл»

445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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