

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Глимепирид, 1 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: глимепирид.

Каждая таблетка содержит 1 мг глимепирида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, натрий (см. разделы 4.3; 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые, плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета, с фаской и риской.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Глимепирид показан к применению у взрослых пациентов в возрасте старше 18 лет для терапии сахарного диабета 2 типа в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформином или инсулином.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Во время лечения препаратом необходимо регулярно определять концентрацию глюкозы в крови. Кроме этого, рекомендуется регулярный контроль показателя гликированного гемоглобина.

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

Действия пациента при ошибках приема препарата (в частности, при пропуске приема очередной дозы или приема пищи) или в ситуациях, когда нет возможности принять препарат, должны быть разъяснены пациенту заблаговременно.

Начальная доза и подбор дозы

Начальная доза глимепирида составляет 1 мг 1 раз в сутки. При необходимости суточная доза может быть постепенно увеличена с интервалом в 1-2 недели. Увеличение дозы рекомендуется 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

Как правило, 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.

Продолжительность терапии

Лечение глимепиридом обычно проводится длительно.

Перевод пациента с приема другого гипогликемического препарата для перорального применения (ГППП)

Не существует точного соотношения между дозами глимепирида и других ГППП. При переходе с другого ГППП на глимепирид, рекомендуется, чтобы алгоритм его назначения был такой же, как при первоначальном применении глимепирида, то есть лечение должно начинаться с начальной дозы глимепирида 1 мг (даже в том случае, если пациента переводят на глимепирид с максимальной дозы другого ГППП). Любое повышение дозы следует проводить поэтапно, с учетом реакции на глимепирид, в соответствии с приведенными выше рекомендациями.

Необходимо учитывать выраженность и продолжительность действия, предшествующего ГППП. 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 гликемического контроля вплоть до максимальной суточной дозы.

Комбинированная терапия должна начинаться под строгим медицинским наблюдением.

Применение в комбинации с инсулином

Пациентам с недостаточно контролируемым сахарным диабетом при приеме максимальных суточных доз глимепирида может быть одновременно назначено введение инсулина. В этом случае последняя назначенная пациенту доза глимепирида остается неизменной.

Терапия инсулином начинается с низких доз, которые постепенно повышаются под контролем концентрации глюкозы в крови. Комбинированная терапия требует тщательного медицинского наблюдения.

Так как улучшение гликемического контроля ассоциируется с повышением чувствительности к инсулину, в ходе лечения может снижаться потребность в глимепириде. Для того чтобы избежать развития гипогликемии необходимо своевременно снижать дозу глимепирида 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, объема физической нагрузки);
- возникновение других факторов, которые приводят к предрасположенности к развитию гипогликемии или гипергликемии.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Имеются ограниченные данные по применению глимепирида у пациентов с почечной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции почек могут быть более чувствительны к гипогликемическому действию глимепирида.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Имеются ограниченные данные по применению глимепирида при печеночной недостаточности.

Дети

Применение препарата Глимепирид противопоказано у детей и подростков в возрасте до 18 лет, в связи с отсутствием достаточных клинических данных по эффективности и безопасности глимепирида в данной возрастной популяции (см. раздел 4.3).

Способ применения

Таблетки принимают внутрь, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (около 0,5 стакана). Время приема препарата и распределение доз в течение дня устанавливается врачом в зависимости от образа жизни пациента в данное время (времени приема пищи, объема физической нагрузки). Обычно бывает достаточно однократного

приема глимепирида в течение суток. Рекомендуется, чтобы в этом случае вся доза препарата принималась непосредственно перед полноценным завтраком или в случае, если же она не была принята в это время – непосредственно перед первым основным приемом пищи. Очень важно после приема препарата Глимепирид не пропускать прием пищи.

4.3. Противопоказания

- Сахарный диабет 1 типа.
- Диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома.
- Гиперчувствительность к глимепириду, или к другим производным сульфонилмочевины, или к сульфаниламидным препаратам (риск развития реакций гиперчувствительности), и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени (отсутствие клинического опыта применения).
- Почечная недостаточность тяжелой степени, в том числе, у пациентов, находящихся на гемодиализе (недостаточность опыта клинического применения).
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (в связи с недостаточными клиническими данными по эффективности и безопасности глимепирида у детей и подростков до 18 лет).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

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 4.4, 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 указания

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

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

К факторам, способствующим риску развития гипогликемии относятся:

- нежелание или неспособность пациента (более часто наблюдающаяся у пациентов пожилого возраста) к сотрудничеству с врачом;
- недоедание, нерегулярный прием пищи или пропуски приема пищи;
- дисбаланс между физическими нагрузками и употреблением углеводов;
- изменение диеты;
- употребление алкоголя, особенно в сочетании с пропусками приема пищи;
- почечная недостаточность тяжелой степени;
- печеночная недостаточность тяжелой степени (у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени показан перевод на инсулинотерапию, по крайней мере, до достижения гликемического контроля);
- передозировка глимепирида;
- некоторые декомпенсированные эндокринные расстройства, нарушающие углеводный обмен или адренергическую контррегуляцию в ответ на гипогликемию (например, некоторые нарушения функции щитовидной железы и переднего отдела гипофиза, недостаточность коры надпочечников);
- одновременный прием некоторых лекарственных средств (см. раздел 4.5);
- прием препарата 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.

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 реакции, 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 реакций, особенно тяжелой степени, 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, 1 мг содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат (см. раздел 4.3).

Данный препарат содержит от 0,3 до 0,4 мг натрия в 1 таблетке, что необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Глимепирид метаболизируется изоферментом CYP2C9 системы цитохрома P450, 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 ГППП, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), анаболические стероиды и мужские половые гормоны, хлорамфеникол, производные кумарина, циклофосфамид, дизопирамид, фенфлурамин, фенираמידол, фибраты, флуоксетин, гуанетидин, ифосфамид, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), 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 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, 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 препарата может наблюдаться усиление или ослабление действия производных кумарина.

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

Секвестранты желчных кислот: колесевелам связывается с глимепиридом и уменьшает всасывание глимепирида из желудочно-кишечного тракта. В случае применения глимепирида, по крайней мере за 4 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

Применение глимепирида в период беременности противопоказано. 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 грудного вскармливания. В таком случае необходимо перейти на инсулинотерапию или прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Отсутствуют данные по влиянию глимепирида на фертильность.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, возможные при применении глимепирида, распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения 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 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 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 им веществами.

В отдельных случаях: аллергический васкулит.

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 тяжёлой гипогликемии может быть похожа на инсульт.

Симптомы гипогликемии почти всегда исчезают после ее устранения.

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 кожи и подкожных тканей

В отдельных случаях: фотосенсибилизация.

Частота неизвестна: алопеция.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Увеличение массы тела

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

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.

Российская Федерация

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

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

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

В случае бессознательного состояния пациента необходимо внутривенное введение концентрированного раствора декстрозы (глюкозы) (для взрослых, начиная с 40 мл 20 % раствора). В качестве альтернативы возможно подкожное или внутримышечное введение глюкагона взрослым 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 гипогликемическое действие связано преимущественно с улучшением способности бета-клеток поджелудочной железы реагировать на физиологическую стимуляцию глюкозой. По сравнению с глибенкламидом прием низких доз глимепирида вызывает высвобождение меньшего количества инсулина при достижении приблизительно одинакового снижения концентрации глюкозы в крови. Этот факт свидетельствует в пользу наличия у глимепирида экстрапанкреатических гипогликемических эффектов (повышение чувствительности тканей к инсулину и инсулиномиметический эффект).

Секреция инсулина

Как и все другие производные сульфонилмочевины, глимепирид регулирует секрецию инсулина за счет взаимодействия с АТФ-чувствительными калиевыми каналами на мембранах бета-клеток. В отличие от других производных сульфонилмочевины глимепирид избирательно связывается с белком с молекулярной массой 65 килодальтон (kDa), находящимся в мембранах бета-клеток поджелудочной железы.

Это взаимодействие глимепирида со связывающимся с ним белком регулирует открытие или закрытие АТФ-чувствительных калиевых каналов.

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

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

Эффект повышения чувствительности тканей к инсулину

Глимепирид усиливает действие инсулина в отношении поглощения глюкозы периферическими тканями.

Инсулиномиметический эффект

Глимепирид обладает эффектами, подобным действием инсулина в отношении поглощения 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 концентрации 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 альфа-токоферола, активность каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

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 глимепирид за 30 мин до еды или непосредственно перед едой. У пациентов с сахарным диабетом можно достигать достаточного гликемического 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 гликемический контроль.

Комбинированная терапия с метформином

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

Комбинированная терапия с инсулином

У пациентов с недостаточным гликемическим контролем при применении максимальной дозы глимепирида возможно проведение комбинированной терапии глимепирида с инсулином. По результатам двух исследований при применении этой комбинации достигается такое же улучшение гликемического контроля, как и при применении только одного инсулина; однако, при комбинированной терапии требуется более низкая доза инсулина.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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). 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).

Глимепирид проникает в грудное молоко и через плацентарный барьер.

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 плазменным концентрациям в условиях многократного приема препарата, составляет приблизительно 5-8 ч. После приема высоких доз глимепирида отмечается незначительное увеличение $T_{1/2}$. Средний $T_{1/2}$ гидроксилированного и карбоксилированного метаболитов глимепирида составляет 3-5 и 5-6 ч, соответственно. 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.

Фармакокинетика в особых клинических группах пациентов.

Пол

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

Нарушение функции почек

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (целлюлоза микрокристаллическая 101)

Крахмал прежелатинизированный

Натрия лаурилсульфат (натрия додецилсульфат)

Магния стеарат

Карбоксиметилкрахмал натрия (натрия гликолят крахмал)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

3, 6 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению 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

Российская Федерация

Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Лексредства"

(ОАО "Фармстандарт-Лексредства"),

305022, Курская обл., г. Курск ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18,

тел.: (4712) 34-03-13,

факс: (4712) 34-03-13,

www.pharmstd.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителя направлять по адресу:

Российская Федерация

Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Лексредства"

(ОАО "Фармстандарт-Лексредства"),

305022, Курская обл., г. Курск ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18,

тел.: (4712) 34-03-13,

факс: (4712) 34-03-13,

www.pharmstd.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» <http://eec.eaeunion.org/>