

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Диамерид, 1 мг, таблетки

Диамерид, 2 мг, таблетки

Диамерид, 3 мг, таблетки

Диамерид, 4 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: глимепирид.

Диамерид, 1 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 1 мг глимепирида в пересчете на 100 %
вещество.

Диамерид, 2 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 2 мг глимепирида в пересчете на 100 %
вещество.

Диамерид, 3 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 3 мг глимепирида в пересчете на 100 %
вещество.

Диамерид, 4 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 4 мг глимепирида в пересчете на 100 %
вещество.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Диамерид, 1 мг и Диамерид, 3 мг

Плоскоцилиндрические таблетки с фаской от светло-розового до розового с коричневатым оттенком цвета, допускаются незначительные вкрапления;

Диамерид, 2 мг и Диамерид, 4 мг

Плоскоцилиндрические таблетки с фаской от кремового до светло-желтого или желтого цвета, допускаются незначительные вкрапления.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению.

Диамерид показан для применения у взрослых.

Сахарный диабет 2 типа при неэффективности ранее назначенной диеты и физической нагрузки. При неэффективности монотерапии глимепиридом, возможно его применение в комбинированной терапии с метформином или инсулином.

4.2. Режим дозирования и способ применения.

Режим дозирования

Как правило, доза препарата Диамерид определяется целевой концентрацией глюкозы в крови. Должна применяться наименьшая доза, достаточная для достижения необходимого метаболического контроля. Во время лечения препаратом Диамерид необходимо регулярно определять концентрацию глюкозы в крови. Кроме этого, 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 Диамерид (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 один раз в день. При необходимости суточная доза может быть постепенно (с интервалами в 1-2 недели) увеличена. Рекомендуется увеличение дозы проводить под регулярным контролем концентрации глюкозы в крови и в соответствии со следующим шагом повышения дозы: 1 мг - 2 мг - 3 мг - 4 мг - 6 мг (- 8 мг).

Диапазон доз у пациентов с хорошо контролируемым сахарным диабетом

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

Режим дозирования

Время приема препарата Диамерид 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 Диамерид в течение суток. Рекомендуется, чтобы в этом случае вся доза препарата Диамерид 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 препарата Диамерид 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 Диамерид. Состояния, при которых также может потребоваться коррекция дозы глимепирида:

- снижение массы тела у пациента;
- изменение образа жизни пациента (изменение диеты, времени приема пищи, количества физических нагрузок);
- возникновение других факторов, которые приводят к предрасположенности к развитию гипогликемии или гипергликемии (см. раздел 4.4.).

Продолжительность лечения

Лечение глимепиридом обычно проводится длительно.

Перевод пациента с приема другого перорального гипогликемического препарата на прием препарата Диамерид

Не существует точного соотношения между дозами препарата Диамерид и других гипогликемических средств для приема внутрь. Когда другое гипогликемическое средство для приема внутрь заменяется на препарат Диамерид, рекомендуется, чтобы процедура его назначения была такой же, как при первоначальном назначении препарата Диамерид, то есть лечение должно начинаться с начальной дозы 1 мг (даже в том случае, если пациента переводят на препарат Диамерид 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 или глимепирида или метформина может быть начато лечение комбинацией этих двух препаратов. При этом проводившееся ранее лечение или глимепиридом, или метформином продолжается на том же самом уровне доз, а дополнительный прием метформина или глимепирида начинают с низкой дозы, которая затем титруется в зависимости от целевого уровня метаболического контроля вплоть до максимальной суточной дозы. Комбинированная терапия должна начинаться под тщательным 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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Имеется ограниченное количество информации по применению глимепирида у пациентов с нарушением функции почек. Пациенты с нарушением функции почек могут быть более чувствительны к гипогликемическому эффекту глимепирида (см. разделы 4.3., 4.4., 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

Имеется ограниченное количество информации по применению препарата у пациентов с нарушением функции печени (см. разделы 4.3., 4.4.).

Дети

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

Способ применения

Таблетки препарата Диамерид принимают внутрь, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (около 0,5 стакана). (см. раздел 4.4.).

4.3. Противопоказания.

- гиперчувствительность к глимепириду, другим производным сульфонилмочевины, сульфаниламидам 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 приема препарата (повышенный риск развития гипогликемии); при наличии факторов риска развития гипогликемии; при изменении образа жизни пациентов (изменение диеты и времени приема

пищи, увеличение или уменьшение физической активности); при интеркуррентных заболеваниях и в восстановительном периоде организма после стрессовых ситуаций; недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; состояния, требующие перевода пациента на инсулинотерапию (обширные ожоги, тяжелые множественные травмы, большие хирургические вмешательства, а также нарушения всасывания пищи и лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте – кишечная непроходимость, парез желудка и т.д.).

Глимепирид следует принимать в рекомендуемых дозах и в назначенное время. Пациент должен немедленно информировать врача в случае приема слишком высокой дозы препарата. Развитие гипогликемии у пациента после приема 1 мг глимепирида в сутки означает возможность контроля гликемии исключительно при помощи диеты. При достижении компенсации сахарного диабета 2 типа повышается чувствительность к инсулину. В связи с этим в процессе лечения может снизиться потребность в глимепириде. Во избежание развития гипогликемии необходимо временно уменьшить дозу или отменить глимепирид. Коррекция дозы должна проводиться также при изменении массы тела пациента, его образа жизни, или при появлении других факторов, способствующих повышению риска развития гипо- или гипергликемии. Адекватная диета, регулярные и достаточные физические упражнения и, при необходимости, снижение массы тела имеют такое же важное значение для достижения оптимального контроля концентрации глюкозы в крови, как и регулярный прием глимепирида. Клиническими симптомами *гипергликемии* являются: увеличение частоты мочеиспусканий, сильная жажда, сухость во рту и сухость кожных покровов. В первые недели лечения может повыситься риск развития гипогликемии, что требует особо тщательного наблюдения за пациентом. На фоне лечения глимепиридом при нерегулярном приеме пищи или пропуске приема пищи может развиваться *гипогликемия*.

К факторам, способствующим развитию гипогликемии, относятся:

- нежелание или (особенно в пожилом возрасте) недостаточная способность пациента к сотрудничеству с врачом;
- неполноценное, нерегулярное питание, пропуск приемов пищи, голодание, изменение привычной диеты;
- дисбаланс между физической нагрузкой и потреблением углеводов;
- употребление алкоголя, особенно в сочетании с пропуском приема пищи;
- нарушение функции почек;
- тяжелое нарушение функции печени;
- передозировка глимепирида;
- некоторые декомпенсированные заболевания эндокринной системы, оказывающие влияние на углеводный обмен (например, нарушения функции щитовидной железы и переднего отдела гипофиза или недостаточность коры надпочечников);
- одновременное применение некоторых других лекарственных средств (см. раздел 4.5.).

Врач должен быть информирован об указанных выше факторах и об эпизодах гипогликемии, поскольку они требуют особо строгого наблюдения за пациентом. При наличии таких факторов, повышающих риск развития гипогликемии, следует скорректировать дозу глимепирида или всю схему лечения. Это необходимо сделать также в случае интеркуррентного заболевания или изменения образа жизни пациента. Симптомы гипогликемии могут быть сглажены или совсем отсутствовать у пожилых, у пациентов с вегетативной нейропатией или получающих одновременное лечение β -адреноблокаторами, клонидином, резерпином, гуанетидином. Гипогликемия почти всегда может быть быстро купирована немедленным приемом углеводов (глюкозы или сахара, например, в виде 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. Из опыта применения других препаратов сульфонилмочевины известно, что несмотря на начальный успех купирования гипогликемии, возможен ее рецидив. В связи с этим, необходимо непрерывное и тщательное наблюдение за пациентом. Тяжелая гипогликемия требует немедленного лечения под наблюдением врача, а при определенных обстоятельствах и госпитализации пациента. 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. 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. Во время лечения глимепиридом требуется проведение регулярного контроля функции печени и картины периферической крови (особенно количества лейкоцитов и тромбоцитов).

В стрессовых ситуациях (например, при травме, хирургическом вмешательстве, инфекционных заболеваниях, сопровождающихся лихорадкой) может возникнуть необходимость во временном переводе пациента на инсулинотерапию. Отсутствует опыт применения глимепирида у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени и почек или пациентов, находящихся на гемодиализе. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек и печени показан перевод на инсулинотерапию.

Во время лечения глимепиридом необходим регулярный контроль концентрации глюкозы в крови, а также концентрации гликозилированного

гемоглобина. Отдельные побочные действия (тяжелая гипогликемия, серьезные изменения картины крови, тяжелые аллергические реакции, печеночная недостаточность), могут при определенных обстоятельствах представлять собой угрозу для жизни пациента. 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.

Одновременное применение глимепирида с некоторыми лекарственными препаратами может вызвать как усиление, так и ослабление гипогликемического действия препарата.

Поэтому другие лекарственные препараты можно принимать только после согласования с врачом.

Усиление гипогликемического действия

Усиление гипогликемического действия и, связанное с этим, возможное развитие гипогликемии может наблюдаться при одновременном применении глимепирида с инсулином, метформином или другими пероральными гипогликемическими препаратами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), аллопуринолом, анаболическими стероидами и мужскими половыми гормонами, хлорамфениколом, производными кумарина, циклофосфамидом, трифосфамидом и изофосфамидом, дизопирамидом, фенфлурамином, фибратами, флуоксетином, симпатолитиками (гуанетидином), ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), миконазолом, пентоксифиллином (при парентеральном введении в высоких дозах), фенилбутазоном, азапропазоном,

оксифенбутазоном, пробенецидом, хинолоновыми антибиотиками, салицилатами и аминосалициловой кислотой, сульфинпиразоном, кларитромицином, некоторыми сульфаниламидами пролонгированного действия, тетрациклинами, тритоквалином, флуконазолом.

Ослабление гипогликемического действия

Ослабление гипогликемического действия, и связанное с этим, повышение концентрации глюкозы в крови может наблюдаться при одновременном применении глимепирида с ацетазоламидом, барбитуратами, глюкокортикостероидами, диазоксидом, салуретиками, тиазидными диуретиками, эпинефрином и другими симпатомиметическими средствами, глюкагоном, слабительными средствами (при длительном применении), никотиновой кислотой (в высоких дозах) и ее производными, эстрогенами и прогестагенами, производными фенотиазина, в том числе хлорпромазином, фенитоином, рифампицином, гормонами щитовидной железы, солями лития. Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, клонидин и резерпин способны как потенцировать, так и ослаблять гипогликемическое действие глимепирида. Под действием β -адреноблокаторов, клонидина, гуанетидина и резерпина, возможно ослабление или отсутствие клинических признаков гипогликемии.

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

При одновременном применении с лекарственными средствами, угнетающими костномозговое кроветворение, увеличивается риск миелосупрессии.

Однократное или хроническое употребление алкоголя может как усиливать, так и ослаблять гипогликемическое действие глимепирида. Секвестранты желчных кислот: колесевелам связывается с глимепиридом и уменьшает всасывание глимепирида из желудочно-кишечного тракта. В случае применения глимепирида, по крайней мере, за 4 часа до приема

колесевелама, никакого взаимодействия не наблюдается. Поэтому глимепирид необходимо принимать, по крайней мере, за 4 часа до приема колесевелама.

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

Так как глимепирид проникает в грудное молоко, препарат противопоказан в период грудного вскармливания. Следует прекратить грудное вскармливание при приеме препарата Диамерид или перевести пациентку на инсулинотерапию.

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

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 ($<0,01\%$), частота неизвестна (по имеющимся данным частоту определить не представляется возможным).

Нарушения со стороны обмена веществ

Гипогликемия

В результате гипогликемического действия препарата Диамерид 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, 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.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

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

Российская Федерация

Адрес: 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

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

Факс +7(495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Сайт: <http://www.roszdravnadzor.ru/>

4.9. Передозировка.

После приема внутрь большой дозы глимепирида возможно развитие гипогликемии, продолжительностью от 12 до 72 часов, которая может повториться после первоначального восстановления концентрации глюкозы в крови.

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

Симптомы гипогликемии: усиление потоотделения, чувство тревоги, тахикардия, повышение артериального давления, ощущение сердцебиения, боль в области сердца, аритмия, головная боль, головокружение, резкое повышение аппетита, тошнота, рвота, апатия, сонливость, беспокойство, агрессивность, нарушение концентрации внимания, депрессия, тремор, парезы, нарушение чувствительности, судороги центрального генеза. Кроме того, могут возникать такие симптомы как холодный липкий пот, поверхностное дыхание, брадикардия, речевые и зрительные расстройства, афазия, делирий, нарушение самоконтроля, бдительности и скорости реакций, нарушения сознания или потеря сознания, вплоть до комы. Иногда клиническая картина гипогликемии может напоминать инсульт.

Лечение: гипогликемия может быть купирована немедленным приемом углеводов (глюкоза или кусочек сахара, сладкий фруктовый сок или чай). В большинстве случаев рекомендуется наблюдение в условиях стационара. Лечение включает индукцию рвоты, обильное питье с активированным углем (адсорбентом) и натрия пикосульфатом (слабительным). При приеме

большого количества препарата показано промывание желудка, с последующим приемом натрия пикосульфата и активированного угля. Как можно скорее начинают введение декстрозы, при необходимости в виде внутривенного струйного введения 50 мл 40 % раствора, с последующим инфузионным введением 10 % раствора, с тщательным мониторингом концентрации глюкозы в крови. В качестве альтернативы взрослым возможно внутривенное, подкожное или внутримышечное введение глюкагона в дозе 0,5-1 мг. В дальнейшем лечение должно быть симптоматическим. При лечении гипогликемии вследствие случайного приема глимепирида младенцами или детьми младшего возраста доза вводимой декстрозы должна тщательно корректироваться с точки зрения возможности возникновения опасной гипергликемии; введение декстрозы должно проводиться под постоянным контролем концентрации глюкозы в крови. 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 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

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).

Фармакодинамические эффекты

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 килodalтон (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 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 плазматических мембранах мышечных клеток и адипоцитах. Повышение поступления внутрь клеток глюкозы приводит к активации гликозилфосфатидилинозитол-специфической фосфолипазы C. В результате этого внутриклеточная концентрация 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 α -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 минимально 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.

Клиническая эффективность и безопасность

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 может быть достигнут достаточный метаболический контроль в течение 24 часов при однократном приеме препарата. У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 4-79 мл/мин) также может быть 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 препаратов в отдельности.

Комбинированная терапия с инсулином.

У пациентов с недостаточным метаболическим контролем при применении максимальных доз глимепирида, может быть начата одновременная терапия инсулином. В двух исследованиях при применении этой комбинации было достигнуто такое же улучшение метаболического 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 часа и составляет 432 нг/мл. При приеме внутрь глимепирида его биодоступность составляет около 100 %. Прием пищи не оказывает существенного влияния на всасывание, за исключением незначительного замедления скорости абсорбции.

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.

Препарат плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация и элиминация

В моче и кале были выявлены два метаболита, образующиеся в результате метаболизма в печени (главным образом с помощью CYP2C9), один из них является гидроксипроизводным, а другой – карбоксипроизводным. После приема внутрь глимепирида терминальный период полувыведения этих метаболитов составлял 3-5 часов и 5-6 часов, соответственно.

Период полувыведения при плазменных концентрациях препарата в сыворотке, соответствующих многократному режиму дозирования, составляет 5-8 часов. После приема высоких доз период полувыведения несколько увеличивается. После однократного приема внутрь дозы глимепирида почками выводится 58 % и через кишечник – 35 %. Неизмененное вещество в моче не обнаруживалось.

Линейность (нелинейность)

Существует линейное соотношение между дозой и C_{max} , а также между дозой и AUC (площадь под кривой «концентрация-время»).

Пациенты с нарушением 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 белками плазмы. Таким образом, у данной категории пациентов не имеется дополнительного риска кумуляции препарата.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических исследованиях наблюдались эффекты лишь при воздействии лекарственного препарата в дозах, существенно превосходящих максимальные, что является клинически незначимым.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

лактозы моногидрат,
повидон (тип К 25),
полоксамер,
кроскармеллоза натрия;
целлюлоза микрокристаллическая,
магния стеарат,
краситель железа оксид красный;
краситель железа оксид желтый.

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения).

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении.

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки.

Таблетки 1 мг, 2 мг, 3 мг и 4 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или комбинированного трехслойного материала для упаковки лекарственных средств и фольги алюминиевой печатной лакированной.

3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация,

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»),

142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03.

info@akrikhin.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация,

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат
«АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»),

142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна,
ул. Кирова, д. 29.

Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03.

info@akrikhin.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Диамерид доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства – члена Евразийского союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://grls.rosminzdrav.ru> и (или) на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancommission.org>.