

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Глимепирид, 2 мг, таблетки

Глимепирид, 3 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Глимепирид, 2 мг, таблетки

Действующее вещество: глимепирид.

Каждая таблетка содержит 2,0 мг глимепирида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат.

Глимепирид, 3 мг, таблетки

Действующее вещество: глимепирид.

Каждая таблетка содержит 3,0 мг глимепирида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, краситель солнечный закат желтый (Е110).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Глимепирид, 2 мг, таблетки

Плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с фаской и риской.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Глимепирид, 3 мг, таблетки

Плоскоцилиндрические таблетки светло-желтого цвета с фаской и риской.

Линия разлома (риска) предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Сахарный диабет 2 типа (в монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформином или инсулином) в дополнение к диете, физической нагрузке и снижению массы тела.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Начальная доза и подбор дозы

Начальная доза составляет 1 мг глимепирида 1 раз в день. В период подбора дозы необходимо применять препарат глимепирида в соответствующей дозировке. При необходимости суточная доза может быть постепенно (с интервалами в 1-2 недели) увеличена. Рекомендуется увеличение дозы проводить под регулярным контролем концентрации глюкозы в крови и в соответствии со следующим шагом повышения дозы: 1 мг - 2 мг - 3 мг - 4 мг - 6 мг (- 8 мг).

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 дозы или прекращать прием препарата.

Состояния, при которых также может потребоваться коррекция дозы препарата:

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

Продолжительность лечения

Лечение глимепиридом обычно проводится длительно.

Диапазон доз у пациентов с хорошо контролируемым сахарным диабетом

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

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

Не существует точного соотношения между дозами глимепирида и других гипогликемических средств для приема внутрь. Когда другое гипогликемическое средство для приема внутрь заменяется на глимепирид, рекомендуется, чтобы процедура его назначения была такой же, как при первоначальном назначении глимепирида, то есть

лечение должно начинаться с начальной дозы 1 мг (даже в том случае, если пациента переводят на глимепирид с максимальной дозы другого гипогликемического препарата для приема внутрь). Любое повышение дозы следует проводить поэтапно, с учетом реакции на глимепирид, в соответствии с приведенными выше рекомендациями.

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

Применение в комбинации с метформином

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

При этом проводившееся ранее лечение глимепиридом или метформином продолжается на том же самом уровне доз, а дополнительный прием метформина или глимепирида начинают с низкой дозы, которая затем титруется в зависимости от целевого уровня 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.

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

Имеются ограниченные данные по применению препарата у пациентов с нарушением функции почек.

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

Пациенты с нарушением функции печени

Имеются ограниченные данные по применению препарата у пациентов с нарушением функции печени (см. раздел 4.3).

Дети

Препарат Глимепирид противопоказан у детей в возрасте до 18 лет (см. раздел 4.3).
Безопасность и эффективность препарата Глимепирид у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Таблетки глимепирида принимают, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (около 0,5 стакана).

Таблетки глимепирида дозировкой 2 мг могут быть разделены вдоль риски на две равные части с целью получения дозировки препарата 1 мг.

Таблетка глимепирида 2 мг предназначена для доз: 1 мг (1/2 таблетки), 2 мг (1 таблетка), 3 мг (полторы таблетки), 4 мг (2 таблетки), 6 мг (3 таблетки) или 8 мг (4 таблетки) в сутки.

Таблетка глимепирида 3 мг предназначена для доз: 3 мг (1 таблетка) или 6 мг (2 таблетки) в сутки. Линия разлома (риски) предназначена лишь для разламывания с целью облегчения проглатывания, а не для деления на равные дозы.

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

Во время лечения препаратом необходимо регулярно определять концентрацию глюкозы в крови. Кроме того, рекомендуется регулярный контроль за уровнем гликозилированного гемоглобина.

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

Действия пациента при ошибках при приеме глимепирида (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.

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

Обычно достаточно однократного приема глимепирида в течение суток.

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

Очень важно после приема таблеток глимепирида не пропускать прием пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к глимепириду или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Гиперчувствительность к производным сульфонилмочевины или другим сульфаниламидным препаратам.
- Сахарный диабет 1 типа.
- Диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома.
- Тяжелые нарушения функции печени (отсутствие клинического опыта применения).
- Тяжелые нарушения функции почек, в том числе, у больных, находящихся на гемодиализе (недостаточность опыта клинического применения).
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет (недостаточность опыта клинического применения).
- Редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, дефицит лактазы лопарей или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

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.
- 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).

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.

Гипогликемия

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 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 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 приему.

Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

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

Коррекция дозы

В случае наличия вышеперечисленных факторов риска для развития гипогликемии может потребоваться коррекция дозы глимепирида или всей терапии. Это также относится к возникновению интеркуррентных заболеваний во время лечения или изменению образа жизни пациентов.

Те симптомы гипогликемии, которые отражают адренергическую контррегуляцию организма в ответ на гипогликемию (см. раздел 4.8), могут быть слабо выраженными или отсутствовать при постепенном развитии гипогликемии, у пациентов пожилого возраста, у пациентов с нейропатией вегетативной нервной системы или у пациентов, получающих

бета-адреноблокаторы, клонидин, резерпин, гуанетидин и другие симпатолитические средства.

Гипогликемия может быть быстро устранена при немедленном приеме быстро усваивающихся углеводов (глюкозы или сахарозы).

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

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

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

Поскольку отдельные нежелательные явления, такие как: тяжелая гипогликемия, серьезные изменения картины крови, тяжелые аллергические реакции, печеночная недостаточность, могут при определенных обстоятельствах представлять собой угрозу для жизни, в случае развития нежелательных или тяжелых реакций больному необходимо сразу же информировать о них лечащего врача и ни в коем случае не продолжать прием препарата без его рекомендации.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Данный препарат содержит лактозу. При редко встречающейся наследственной непереносимости галактозы, дефиците лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбции применять этот препарат не следует (см. раздел 4.3.).

Краситель солнечный закат желтый (E110)

Препарат Глимепирид, таблетки, 3 мг содержит краситель солнечный закат желтый (E110). Может вызывать аллергические реакции (см. раздел 4.8.). Противопоказан для применения у детей (см. раздел 4.3.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение с индукторами или ингибиторами CYP2C9

Глимепирид метаболизируется цитохромом P4502C9 (CYP2C9), что должно учитываться при его одновременном применении с индукторами (например, рифампицин) или ингибиторами (например, флуконазол) CYP2C9.

Одновременное применение с препаратами, усиливающими гипогликемическое действие глимепирида

Потенцирование гипогликемического действия и в некоторых случаях связанное с этим возможное развитие гипогликемии может наблюдаться при сочетании с одним из перечисленных ниже препаратов:

инсулин и другие гипогликемические средства для приема внутрь, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), анаболические стероиды и мужские половые гормоны, хлорамфеникол, производные кумарина, циклофосамид, 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, трфосфамид.

Ослабление гипогликемического действия

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

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, бета-адреноблокаторы, клонидин, резерпин

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, бета-адреноблокаторы, клонидин и резерпин способны, как усиливать, так и ослаблять гипогликемическое действие глимепирида.

Бета-адреноблокаторы, клонидин, гуанетидин и резерпин

Под влиянием симпатолитических средств, таких как бета-адреноблокаторы, клонидин, гуанетидин и резерпин, признаки адренергической контррегуляции в ответ на гипогликемию могут уменьшаться или отсутствовать.

Производные кумарина

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

Алкоголь

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

Секвестранты желчных кислот

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Риск, связанный с сахарным диабетом

Во время беременности концентрация глюкозы в крови, отличная от нормы, связана с более высокой частотой врожденных аномалий и перинатальной смертностью. Поэтому во время беременности необходимо тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови, чтобы избежать тератогенного риска. При наступлении беременности пациентка должна быть переведена на инсулинотерапию. При планировании беременности пациентка должна сообщить об этом своему лечащему врачу.

Риск, связанный с глимепиридом

Отсутствуют достаточные данные о применении глимепирида у беременных женщин. Исследования на животных показали наличие репродуктивной токсичности, которая, вероятно, была связана с фармакологическим (гипогликемическим) действием глимепирида.

Глимепирид не следует применять во время всей беременности (см. раздел 4.3).

В случае лечения глимепиридом, если пациентка планирует забеременеть или при наступлении беременности, следует как можно скорее перейти на инсулинотерапию.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли глимепирид в грудное молоко человека. Исследования на животных показали, что глимепирид проникает в молоко лактирующих крыс. Поскольку другие производные сульфонилмочевины выделяются в грудное молоко человека и существует риск развития гипогликемии у детей, находящихся на грудном вскармливании, во время лечения глимепиридом рекомендуется прекратить кормление грудью.

Фертильность

Данные о фертильности отсутствуют.

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 профиля безопасности

Указанные ниже нежелательные реакции представлены в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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 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.

Частота неизвестна: аллергический васкулит.

Нарушения метаболизма и питания

Гипогликемия

В результате гипогликемического действия препарата Глимепирид редко 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.

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

Очень редко: 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: алопеция, фотосенсибилизация.

Лабораторные и инструментальные данные

Частота неизвестна: 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Как только будет обнаружена передозировка, необходимо немедленно сообщить об этом врачу. Гипогликемия почти всегда может быть быстро купирована немедленным приемом углеводов (глюкозы или кусочка сахара, сладкого фруктового сока или чая). В связи с этим пациент должен всегда иметь при себе не менее 20 г глюкозы (4 кусочка сахара). Сахарозаменители неэффективны в лечении гипогликемии.

До того момента, пока врач не решит, что пациент находится вне опасности, пациенту необходимо тщательное медицинское наблюдение. Следует помнить, что гипогликемия может возобновиться после первоначального восстановления концентрации глюкозы в крови.

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

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

В случае бессознательного состояния пациента необходимо внутривенное введение концентрированного раствора декстрозы (глюкозы) (для взрослых, начиная с 40 мл 20 %

раствора). В качестве альтернативы взрослым возможно внутривенное, подкожное или внутримышечное введение глюкагона, например, в дозе 0,5-1 мг.

При лечении гипогликемии вследствие случайного приема препарата младенцами или детьми младшего возраста доза вводимой декстрозы должна тщательно корректироваться с точки зрения возможности возникновения опасной гипергликемии и введение декстрозы должно проводиться под постоянным контролем концентрации глюкозы в крови.

При передозировке препарата может потребоваться проведение промывания желудка и прием активированного угля.

После быстрого восстановления концентрации глюкозы в крови обязательно необходимо проведение внутривенной инфузии раствора декстрозы в более низкой концентрации для предотвращения возобновления гипогликемии. Концентрация глюкозы в крови у таких пациентов должна постоянно контролироваться в течение 24 часов. В тяжелых случаях с затяжным течением гипогликемии опасность снижения концентраций глюкозы в крови до гипогликемического уровня может сохраняться в течение нескольких дней.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения сахарного диабета; гипогликемические средства, кроме инсулинов; производные сульфонилмочевины.

Код АТХ: A10BB12

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Глимепирид снижает концентрацию глюкозы в крови, главным образом за счет стимуляции высвобождения инсулина из бета-клеток поджелудочной железы. Его эффект преимущественно связан с улучшением способности бета-клеток поджелудочной железы реагировать на физиологическую стимуляцию глюкозой. По сравнению с глибенкламидом прием низких доз глимепирида вызывает высвобождение меньшего количества инсулина при достижении приблизительно одинакового снижения концентрации глюкозы в крови. Этот факт свидетельствует в пользу наличия у глимепирида экстрапанкреатических гипогликемических эффектов (повышение чувствительности тканей к инсулину и инсулиномиметический эффект).

Секреция инсулина

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

(kDa), находящимся в мембранах бета-клеток поджелудочной железы. Это взаимодействие глимепирида со связывающимся с ним белком регулирует открытие или закрытие АТФ-чувствительных калиевых каналов.

Глимепирид закрывает калиевые каналы. Это вызывает деполяризацию бета-клеток и приводит к открытию 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 адипоцитов. 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

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 (смотри выше), производные сульфонилмочевины также оказывают воздействие на сердечно-сосудистую систему. По сравнению с традиционными производными сульфонилмочевины, глимепирид оказывает достоверно меньший эффект на сердечно-сосудистую систему, что может объясняться специфической природой его взаимодействия со связывающимся с ним белком АТФ-чувствительных калиевых каналов.

У здоровых добровольцев минимальная эффективная доза глимепирида составляет 0,6 мг. Эффект глимепирида является дозозависимым и воспроизводимым. Физиологическая реакция на физическую нагрузку (снижение секреции инсулина) при приеме глимепирида сохраняется.

Отсутствуют достоверные различия в эффекте в зависимости от того, был принят препарат за 30 минут до еды или непосредственно перед едой. У пациентов с сахарным диабетом можно достигать достаточного метаболического контроля в течение 24 часов при однократном приеме препарата. Более того, в клиническом исследовании у 12 из 16 пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 4-79 мл/мин) также был достигнут достаточный метаболический контроль.

Комбинированная терапия с метформином

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

Комбинированная терапия с инсулином

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

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

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

Биотрансформация

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

Глимепирид выделяется с грудным молоком и проникает через плацентарный барьер.

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.

Пол и возраст

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

Почечная недостаточность

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

Глимепирид, 2 мг, таблетки

лактозы моногидрат
целлюлоза микрокристаллическая
крахмал прежелатинизированный
натрия лаурилсульфат
магния стеарат

Глимепирид, 3 мг, таблетки

лактозы моногидрат
целлюлоза микрокристаллическая
крахмал прежелатинизированный
натрия лаурилсульфат
магния стеарат
краситель солнечный закат желтый (E110)
краситель хинолиновый желтый (E104)

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

3, 6 или 10 контурных упаковок вместе с инструкцией по применению в пачку из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Лексредства»

(ОАО «Фармстандарт-Лексредства»)

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

Телефон/факс: (4712) 34-03-13

Электронная почта: leksredstva@pharmstd.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Лексредства»

(ОАО «Фармстандарт-Лексредства»)

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

Телефон/факс: (4712) 34-03-13

Электронная почта: leksredstva@pharmstd.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000441)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 22 ноября 2021 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.08.2024 № 17917
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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