

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Инстолит, 1 мг, таблетки

Инстолит, 2 мг, таблетки

Инстолит, 3 мг, таблетки

Инстолит, 4 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: глимепирид

Инстолит, 1 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 1 мг глимепирида

Инстолит, 2 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 2 мг глимепирида

Инстолит, 3 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 3 мг глимепирида

Инстолит, 4 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 4 мг глимепирида

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

Инстолит, 1 мг, таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Инстолит, 2 мг, таблетки

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета с фаской.

Инстолит, 3 мг, таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета с риской на одной стороне. Таблетку можно разделить на равные дозы.

Инстолит, 4 мг, таблетки

Круглые двояковыпуклые таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- Лечение сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов в качестве 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. Следует применять наименьшую дозу, достаточную для достижения адекватного гликемического контроля.

Во время терапии препаратом Инстолит необходимо регулярно определять концентрацию глюкозы в крови. Кроме того, следует проводить регулярный контроль содержания гликированного гемоглобина в плазме крови. Нарушения режима дозирования препарата, например, пропуск приема очередной дозы, никогда не должен восполняться путем последующего приема более высокой дозы глимепирида.

Действия пациента в случае ошибок приема препарата (в частности, при пропуске приема очередной дозы или приема пищи) или в ситуациях, когда нет возможности принять препарат, должны обговариваться врачом и пациентом заблаговременно.

Начальная доза и подбор дозы

Начальная доза составляет 1 мг глимепирида 1 раз в сутки.

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

Диапазон доз у пациентов с хорошо контролируемым сахарным диабетом

Обычно ежедневная доза у пациентов с хорошо контролируемым сахарным диабетом составляет 1 - 4 мг глимепирида. Ежедневная доза более 6 мг является более эффективной только у небольшого количества пациентов. Время приема препарата Инстолит и распределение доз в течение дня устанавливается врачом в зависимости от образа жизни пациента в данное время (время приема пищи, объем физической нагрузки). Обычно, достаточно однократного приема препарата в течение суток.

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

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;
- изменение образа жизни (коррекция диеты, изменение времени приема пищи, объема физических нагрузок);
- возникновение других факторов, которые приводят к предрасположенности к развитию гипогликемии или гипергликемии (см. раздел 4.4).

Продолжительность терапии

Лечение глимепиридом обычно проводится длительно.

Перевод пациента с приема другого гипогликемического препарата для перорального применения на прием глимепирида

Не существует точного соотношения между дозами глимепирида и других гипогликемических средств для перорального применения (ГППП). При переводе пациента с другого ГППП глимепирид рекомендуется, чтобы начальная доза препарата Инстолит была такой же, как при первоначальном назначении глимепирида, т.е. лечение должно начинаться с 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 эффективности проводимой терапии глимепиридом в соответствии с приведенными выше рекомендациями. Необходимо учитывать выраженность и продолжительность действия предшествующего ГППП. Может потребоваться перерыв в терапии во избежание какой-либо суммации фармакологического действия, которая может увеличить риск развития гипогликемии.

Применение в комбинации с метформином

У пациентов с неадекватно контролируемым СД2 на фоне приема максимальной суточной дозы глимепирида или метформина может быть начата терапия их комбинацией. При этом проводившееся ранее лечение глимепиридом или метформином продолжается в той же дозе, а дополнительный прием метформина или глимепирида начинают с низкой дозы, которая затем титруется в зависимости от целевого показателя концентрации глюкозы в крови, вплоть до максимальной суточной дозы. Комбинированная терапия должна начинаться под строгим врачебным наблюдением.

Применение в комбинации с инсулином

У пациентов с неадекватно контролируемым СД2 при приеме максимальной суточной дозы глимепирида возможно одновременное проведение инсулинотерапии. В этом случае, последняя применяемая доза глимепирида остается неизменной. Терапия инсулином начинается с низких доз, которые постепенно повышаются под контролем концентрации глюкозы в крови. Комбинированная терапия требует тщательного врачебного наблюдения.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

Имеется ограниченное количество данных по применению глимепирида у пациентов с почечной недостаточностью. Пациенты с нарушением функции почек могут быть более чувствительны к гипогликемическому действию глимепирида (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушениями функции печени

Имеется ограниченное количество данных по применению глимепирида у пациентов с печеночной недостаточностью (см. раздел 4.3).

Дети

Применение препарата Инстолит у детей и подростков в возрасте до 18 лет противопоказано (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности в данной возрастной популяции).

Способ применения

Для приема внутрь.

Таблетки препарата Инстолит принимают целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (около 0,5 стакана). При необходимости таблетки могут быть разделены вдоль риски на 2 равные части.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к глимепириду или к любому из вспомогательных веществ препарата, перечисленных в разделе 6.1, или к другим производным сульфонилмочевины или к другим сульфаниламидным препаратам;
- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома;
- печеночная недостаточность тяжелой степени (в связи с отсутствием опыта клинического применения);
- почечная недостаточность тяжелой степени, в том числе у пациентов на гемодиализе (в связи с недостаточными клиническими данными).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

В особых клинических стрессовых состояниях, таких как травма, хирургические вмешательства, инфекции, протекающие с лихорадкой, возможно ухудшение гипогликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом, и им может потребоваться временный перевод на инсулинотерапию для поддержания целевых показателей гликемии.

В первые недели лечения может возрастать риск развития гипогликемии, в связи с чем необходим особо тщательный контроль концентрации глюкозы в крови.

К факторам, способствующим риску развития гипогликемии, относятся:

- нежелание или неспособность пациента (наиболее часто наблюдающиеся у пациентов пожилого возраста) к сотрудничеству с врачом;
- недоедание, нерегулярный прием пищи или пропуски приема пищи;
- дисбаланс между физическими нагрузками и употреблением углеводов;
- изменение диеты;
- употребление алкоголя, особенно в сочетании с пропусками приема пищи;
- почечная недостаточность тяжелой степени (следует перевести пациента на инсулинотерапию);
- печеночная недостаточность тяжелой степени (таким пациентам показан перевод на инсулинотерапию);
- передозировка глимепирида;
- некоторые декомпенсированные заболевания эндокринной системы, нарушающие углеводный обмен или адренергическую контррегуляцию в ответ на гипогликемию (например, некоторые заболевания щитовидной железы, передней доли гипофиза и надпочечниковая недостаточность);
- одновременный прием некоторых лекарственных средств (см. раздел 4.5);
- прием глимепирида при отсутствии показаний к его применению.

Лечение производными сульфонилмочевины, к которым относится и глимепирид, может привести к развитию гемолитической анемии, поэтому у пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы следует соблюдать особую осторожность при применении глимепирида, целесообразно рассмотреть возможность терапии другими гипогликемическими препаратами, не являющимися производными сульфонилмочевины.

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

Симптомы гипогликемии, которые отражают адренергическую контррегуляцию организма в ответ на гипогликемию (см. раздел 4.8), могут быть слабо выраженными или отсутствовать

при постепенном развитии гипогликемии, у пациентов пожилого возраста, пациентов с нейропатией вегетативной нервной системы или пациентов, получающих бета-адреноблокаторы, клонидин, резерпин, гуанетидин и другие симпатолитические средства.

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

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

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

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

Поскольку отдельные 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 или тяжелых реакций пациенту необходимо сразу же информировать о них лечащего врача и ни в коем случае не продолжать прием препарата без его рекомендации.

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Индукторы или ингибиторы CYP2C9

Глимепирид метаболизируется изоферментом CYP2C9 системы цитохрома P450, что должно учитываться при его одновременном применении с индукторами (например, рифампицин) или ингибиторами (например, флуконазол) CYP2C9.

Препараты, potenziрующие гипогликемическое действие

Потенцирование гипогликемического действия и в некоторых случаях связанное с этим возможное развитие гипогликемии может наблюдаться при сочетании с одним из следующих препаратов: инсулин и другие гипогликемические препараты для перорального применения (ГППП), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), анаболические стероиды и мужские половые гормоны, хлорамфеникол, производные кумарина,

циклофосфамид, дизопирамид, фенфлурамин, фенирамаидол, фибраты, флуоксетин, гуанетидин, ифосфамид, ингибиторы моноаминооксидазы, флуконазол, пара-аминосалициловая кислота, пентоксифиллин (высокие парентеральные дозы), фенилбутазон, азапропазон, оксифенбутазон, пробенецид, хинолоны, салицилаты, сульфинпиразон, кларитромицин, сульфаниламиды, тетрациклины, тритоквалин, трофосфамид.

Препараты, ослабляющие гипогликемическое действие

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

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, β-адреноблокаторы, клонидин и резерпин

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

Симпатолитические средства

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

Производные кумарина

На фоне приема глимепирида 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 (ЖКТ). 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

Применение глимепирида во время беременности противопоказано.

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

Лактация

Данных о проникновении глимепирида в грудное молоко у человека нет, такие сведения имеются в отношении других производных сульфонилмочевины. В доклинических исследованиях на животных было выявлено, что глимепирид проникает в молоко лактирующих крыс. В связи с чем, прием глимепирида в период грудного вскармливания противопоказан. В этом случае необходимо перейти на инсулинотерапию или прекратить грудное вскармливание.

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

В случае развития гипогликемии или гипергликемии, особенно в начале лечения или после изменения режима дозирования препарата, или когда препарат применяется нерегулярно, возможно снижение концентрации внимания и скорости психомоторных реакций, что может отрицательно влиять на способность управлять транспортными средствами, механизмами и выполнять потенциально опасные виды деятельности. При появлении описанных нежелательных реакций следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко: тромбоцитопения, лейкопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, эритропения, гемолитическая анемия и панцитопения, которые обычно обратимы после прекращения приема препарата.

Частота неизвестна: тяжелая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов менее 10 000/мкл и тромбоцитопеническая пурпура.

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: лейкоцитокластический васкулит; реакции гиперчувствительности почти всегда легкой степени, однако могут перейти в реакции тяжелой степени с одышкой, резким снижением АД, которые иногда прогрессируют вплоть до анафилактического шока. При появлении симптомов крапивницы следует немедленно обратиться к врачу.

Частота неизвестна: возможна аллергия с другими производными сульфонилмочевины, сульфаниламидами или подобными им веществами.

Нарушения метаболизма и питания

Редко: гипогликемия, которая, как и при применении других производных сульфонилмочевины, может быть продолжительной; повышение массы тела. Симптомами гипогликемии являются: головная боль, чувство голода, тошнота, рвота, чувство усталости, сонливость, нарушение сна, беспокойство, агрессивность, нарушение концентрации внимания, бдительности и скорости реакций, депрессия, ощущение беспомощности, спутанность сознания, речевые расстройства, афазия, зрительные расстройства, тремор, парез, нарушения чувствительности, головокружение, потеря самоконтроля, делирий, церебральные судороги, сомноленция или потеря сознания, вплоть до комы, поверхностное дыхание, брадикардия. Кроме этого, могут возникать проявления адренергической контррегуляции в ответ на гипогликемию, такие как появление холодного липкого пота, беспокойство, тахикардия, повышение артериального давления (АД), стенокардия, ощущение сердцебиения и нарушения сердечного ритма. Клиническая картина тяжелой гипогликемии может быть похожа на инсульт.

Нарушения со стороны органа зрения

Частота неизвестна: во время лечения (особенно в его начале) могут наблюдаться транзиторные нарушения зрения, обусловленные изменением концентрации глюкозы в крови. Их причиной является временное изменение набухания хрусталика, зависящее от концентрации глюкозы в крови, и за счет этого — изменение показателя преломления хрусталика.

Желудочно-кишечные нарушения

Редко: дисгевзия.

Очень редко: тошнота, рвота, диарея, вздутие живота, ощущение дискомфорта в животе и боли в животе, которые редко приводят к прекращению терапии глимепиридом.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Частота неизвестна: повышение активности «печеночных» ферментов

Очень редко: нарушение функции печени (например, при холестазах и желтухе), гепатит могут прогрессировать до угрожающей жизни печеночной недостаточности.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Редко: алопеция.

Частота неизвестна: фотосенсибилизация, кожный зуд, кожная сыпь, крапивница.

Лабораторные и инструментальные данные

Очень редко: снижение концентрации натрия в плазме крови».

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного

препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых
нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения
о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

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

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.ru

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон/факс: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан»

Адрес: 010017, г. Астана, пр. Мангилик Ел, д. 20

Телефон: 8 (7172)78-98-28;

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Интернет-сайт: www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: г. Бишкек, 720044, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Интернет-сайт: www.pharm.kg

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0001, г. Ереван, пр. Комитаса 49/4

Телефон: (+374 10) 20 05 05, (+374 96) 22 05 05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Интернет-сайт: <http://www.pharm.am>

4.9. Передозировка

Симптомы

Острая передозировка, а также длительное лечение слишком высокими дозами глимепирида может приводить к развитию тяжелой угрожающей жизни гипогликемии (см. раздел 4.8).

Лечение

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

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

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

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

В случае бессознательного состояния пациента необходимо внутривенное введение (в/в) концентрированного раствора декстрозы (глюкозы) (у взрослых – начиная с 40 мл 20% раствора). В качестве альтернативы взрослым возможно в/в, подкожное или внутримышечное введение глюкагона, например, в дозе 0,5-1 мг.

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

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: A10BB12

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Глимепирид снижает концентрацию глюкозы в крови, главным образом за счет стимуляции высвобождения инсулина из β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Его гипогликемическое действие связано преимущественно с улучшением способности β -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 экстрапанкреатического гипогликемического действия (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 β -клеток. В отличие от других производных сульфонилмочевины, глимепирид избирательно связывается с белком с молекулярной массой 65 кДа в мембранах β -клеток островков Лангерганса 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 β -клеток и приводит к открытию вольтажчувствительных 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 β -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 действием, подобным действию 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 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 A₂, важного эндогенного фактора агрегации тромбоцитов.

Антиатерогенное действие глимепирида

Глимепирид способствует нормализации концентрации липидов, снижает содержание малонового альдегида в крови, что ведет к значительному снижению перекисного окисления липидов.

Снижение выраженности окислительного стресса, который постоянно присутствует у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2).

Глимепирид повышает концентрацию эндогенного α -токоферола, активность каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Через АТФ-чувствительные калиевые каналы (см. выше) производные сульфонилмочевины также оказывают воздействие на сердечно-сосудистую систему. По сравнению с традиционными производными сульфонилмочевины, глимепирид оказывает достоверно меньший эффект на сердечно-сосудистую систему, что может объясняться специфической

природой его взаимодействия со связывающимися с ним белком АТФ-чувствительных калиевых каналов.

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

Гипогликемическое действие не зависит от времени приема препарата - за 30 мин до еды или непосредственно перед едой. У пациентов с СД2 можно достигать адекватного гликемического контроля в течение 24 ч при однократном приеме препарата. В клиническом исследовании у 12 из 16 пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 4-79 мл/мин) также был достигнут достаточный гликемический контроль.

Комбинированная терапия с метформином

При недостаточном гликемическом контроле на фоне приема максимальной дозы глимепирида, может быть начата комбинированная терапия глимепиридом и метформином. В двух клинических исследованиях при проведении комбинированной терапии было доказано улучшение гликемического контроля в сравнении с таковым при применении монопрепаратов глимепирида и метформина.

Комбинированная терапия с инсулином

При недостаточном гликемическом контроле на фоне приема максимальной дозы глимепирида возможно проведение комбинированной терапии глимепирида с инсулином. По результатам 2-х клинических 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.

Дети

Имеется недостаточное количество клинических данных по эффективности и безопасности применения глимепирида у детей и подростков до 18 лет.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Распределение

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

Биотрансформация

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

Элиминация

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

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

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

Глимепирид проникает в грудное молоко и через плацентарный барьер.

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

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

У пациентов с нарушением функции почек (с низким клиренсом креатинина) наблюдается тенденция к увеличению клиренса глимепирида и снижению его средних концентраций в плазме крови, что, по всей вероятности, обусловлено более быстрым выведением глимепирида вследствие более низкого связывания его с белком. Таким образом, у данной популяции отсутствует дополнительный риск кумуляции препарата.

6. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (200)

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Повидон К30

Полисорбат 80 (твин 80)

Натрия стеарилфумарат.

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте 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.

По 30, 60, 90, 100 или 120 таблеток в банку полимерную из полиэтилена с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной, или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

По 3, 6, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары.

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

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2

Тел.: +7 (3452) 69-45-10

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2

Тел.: 8-800-100-1550

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к местному представителю держателя регистрационного удостоверения:

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

Адрес: 625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2

Телефон: 8-800-100-1550

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

Республика Беларусь

ОЧУ ДПО «Институт междисциплинарной медицины»

Адрес: 220131, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Гамарника 30/395

Моб (24 часа): +37529-55-12-510

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Республика Казахстан

ОЧУ ДПО «Институт междисциплинарной медицины»

Адрес: 050057, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 23, оф. 202

Тел: +(727)-269-54-59, +(727)-269-54-18

Моб (24 часа): +7-(701)-217-24-57

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz; b.satova@adalan.kz

Кыргызская Республика

ОЧУ ДПО «Институт междисциплинарной медицины»

Адрес: 720016, Кыргызская Республика, г. Бишкек, с. Орто-Сай, ул. Иманалиева 52

Моб (24 часа): +9965-55262680

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Республика Армения

ТОО «Registrarius»

Адрес: 0088, Республика Армения, г. Ереван, сообщество Ваагни, ул. Раздан 13

Тел: +374-96-30-30-00

Моб (24 часа): +7-701-746-04-21

Адрес электронной почты: info@registrarius.org

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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