

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Глимепирид – ВЕРТЕКС, 1 мг, таблетки.

Глимепирид – ВЕРТЕКС, 2 мг, таблетки.

Глимепирид – ВЕРТЕКС, 3 мг, таблетки.

Глимепирид – ВЕРТЕКС, 4 мг, таблетки.

Глимепирид – ВЕРТЕКС, 6 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: глимепирид.

Глимепирид – ВЕРТЕКС, 1 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 1 мг глимепирида.

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

Глимепирид – ВЕРТЕКС, 2 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 2 мг глимепирида.

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

Глимепирид – ВЕРТЕКС, 3 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 3 мг глимепирида.

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

Глимепирид – ВЕРТЕКС, 4 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 4 мг глимепирида.

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

Глимепирид – ВЕРТЕКС, 6 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 6 мг глимепирида.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Глимепирид – ВЕРТЕКС, 1 мг, таблетки

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

Глимепирид – ВЕРТЕКС, 2 мг, таблетки

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

Глимепирид – ВЕРТЕКС, 3 мг, таблетки

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

Глимепирид – ВЕРТЕКС, 4 мг, таблетки

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

Глимепирид – ВЕРТЕКС, 6 мг, таблетки

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Глимепирид – ВЕРТЕКС показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при сахарном диабете 2 типа в дополнение к диете, физической нагрузке и снижению массы тела (в монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформином или с инсулином).

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Во время лечения препаратом Глимепирид – ВЕРТЕКС необходимо регулярно определять концентрацию глюкозы в крови. Кроме этого, рекомендуется регулярный контроль за уровнем гликированного гемоглобина.

Время приема препарата Глимепирид – ВЕРТЕКС 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 Глимепирид – ВЕРТЕКС в течение суток.

Рекомендуется, чтобы вся доза препарата Глимепирид – ВЕРТЕКС 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 Глимепирид – ВЕРТЕКС не пропускать прием пищи.

Так как улучшение метаболического контроля ассоциируется с повышением чувствительности к инсулину, в ходе лечения может снижаться потребность в глимепириде. Для того чтобы избежать развития гипогликемии необходимо своевременно снижать дозы или прекращать прием препарата Глимепирид – ВЕРТЕКС.

Состояния, при которых также может потребоваться коррекция дозы глимепирида:

- изменение массы тела 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 4.3).

Режим дозирования

Начальная доза и подбор дозы

Начальная доза составляет 1 мг глимепирида 1 раз в сутки.

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

Диапазон доз у пациентов с хорошо контролируемым сахарным диабетом

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

Продолжительность лечения

Лечение глимепиридом обычно проводится длительно.

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

Не существует точного соотношения между дозами препарата Глимепирид – ВЕРТЕКС и других гипогликемических средств для приема внутрь. Когда другое гипогликемическое средство для приема внутрь заменяется на препарат Глимепирид – ВЕРТЕКС, рекомендуется, чтобы процедура его назначения была такой же, как при первоначальном назначении препарата Глимепирид – ВЕРТЕКС, то есть лечение должно начинаться с начальной дозы 1 мг (даже в том случае, если пациента переводят на препарат Глимепирид – ВЕРТЕКС 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 временное 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 в той же дозе, а дополнительный прием метформина или глимепирида начинают с минимальной дозы, которая затем титруется в зависимости от целевого уровня метаболического контроля вплоть до максимальной суточной дозы. Комбинированная терапия должна начинаться под строгим медицинским наблюдением.

Применение в комбинации с инсулином

Пациентам с недостаточно контролируемым сахарным диабетом при приеме максимальных суточных доз глимепирида может быть одновременно назначено введение инсулина. В этом случае, 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.

Пропуск приема препарата, ошибки при приеме препарата

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 Глимепирид – ВЕРТЕКС (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.

Особые группы пациентов

Пациентов с нарушением функции почек

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

Пациентов с нарушением функции печени

Имеется ограниченное количество информации по использованию препарата Глимепирид – ВЕРТЕКС при печеночной недостаточности (см. раздел 4.3).

Дети

Данных по применению препарата Глимепирид – ВЕРТЕКС у детей недостаточно.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к глимепириду, другим производным сульфонилмочевины, другим сульфаниламидным препаратам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома;
- тяжелые нарушения функции печени (отсутствие клинического опыта применения);
- тяжелые нарушения функции почек, в том числе, у пациентов, находящихся на гемодиализе (недостаточность опыта клинического применения);
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- детский возраст (недостаточность опыта клинического применения).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью:

- в первые недели лечения (повышенный риск развития гипогликемии);
- при наличии факторов риска развития гипогликемии (может потребоваться коррекция дозы глимепирида или всей терапии);
- при интеркуррентных заболеваниях во время лечения или при изменении образа жизни пациентов (изменение диеты и времени приема пищи, увеличение или уменьшение физической активности);
- при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- при нарушениях всасывания пищи и лекарственных средств в желудочно-кишечном тракте (кишечная непроходимость, парез кишечника).

Особые указания

Контроль эффективности лечения

Эффективность любой гипогликемической терапии следует контролировать путем периодического контроля концентрации глюкозы и гликированного гемоглобина в крови. Целью лечения является нормализация этих показателей. Концентрация гликированного гемоглобина позволяет проводить оценку эффективности гликемического контроля.

В особых клинических стрессовых состояниях, таких как травма, хирургические вмешательства, инфекции, протекающие с фебрильной температурой, возможно ухудшение гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом, что может потребовать временного перевода пациентов на инсулинотерапию для поддержания адекватного гликемического контроля.

В первые недели лечения может возрастать риск развития гипогликемии, и поэтому в это время требуется особенно тщательный контроль концентрации глюкозы в крови. К факторам, способствующим риску развития гипогликемии, относятся:

- нежелание или неспособность пациента (чаще всего наблюдающиеся у пациентов пожилого возраста) к сотрудничеству с врачом;
- недоедание, нерегулярный прием пищи или пропуски приема пищи;
- дисбаланс между физическими нагрузками и потреблением углеводов;
- изменение диеты;
- употребление алкоголя, особенно в сочетании с пропусками приема пищи;
- почечная недостаточность тяжелой степени;
- печеночная недостаточность тяжелой степени (у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени 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 глимепирида при отсутствии показаний к его применению.

Лечение производными сульфонилмочевины, к которым относится и глимепирид, может привести к развитию гемолитической анемии, поэтому у пациентов с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы следует соблюдать особую осторожность при назначении

глимепирида, и лучше применять гипогликемические средства, не являющиеся производными сульфонилмочевины.

В случае наличия вышеперечисленных факторов риска 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, у пациентов с вегетативной нейропатией или у пациентов, получающих бета-адреноблокаторы, клонидин, резерпин, гуанетидин и другие симпатолитические средства.

Гипогликемия может быть быстро устранена при немедленном приеме быстроусваиваемых 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

Лекарственный препарат Глимепирид – ВЕРТЕКС содержит лактозу.

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактозы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Лекарственные средства, усиливающие 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: инсулином и другими пероральными гипогликемическими средствами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), анаболическими стероидами и мужскими половыми гормонами, хлорамфениколом, производными кумарина, циклофосфамидом, дизопирамидом, фенфлурамином, фенираמידолом, фибратами, флуоксетином, гуанетидином, ифосфамидом, ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), флуконазолом, парааминосалициловой кислотой, пентоксифиллином (высокие парентеральные дозы), фенилбутазоном, азапропазоном, оксифенбутазоном, пробенецидом, хинолонами, салицилатами, сульфинпиразоном, кларитромицином, сульфаниламидами, тетрациклинами, тритоквалином, трофосфамидом.

Лекарственные средства, ослабляющие гипогликемическое действие глимепирида

Ослабление гипогликемического действия и связанное с этим повышение концентрации глюкозы в крови может наблюдаться при сочетании с одним из перечисленных ниже препаратов: ацетазоламидом, барбитуратами, глюкокортикостероидами, диазоксидом, диуретиками, эпинефрином и другими симпатомиметическими средствами, глюкагоном, слабительными средствами (при длительном применении), никотиновой кислотой (в высоких дозах), эстрогенами и прогестагенами, фенотиазинами, фенитоином, рифампицином, йодсодержащими гормонами 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 таких симпатолитических средств, как бета-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.

Этанол (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 не менее чем за 4 ч до приема колесевелама.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение глимепирида во время беременности противопоказано. При планировании беременности или диагностировании беременности на фоне применения глимепирида, прием препарата Глимепирид – ВЕРТЕКС следует прекратить и перевести пациентку на инсулинотерапию.

Лактация

Глимепирид проникает в грудное молоко, поэтому его нельзя принимать в период грудного вскармливания. В данный период следует перевести женщину 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 или после коррекции терапии, или когда препарат не принимается регулярно, возможно снижение внимания и скорости психомоторных реакций. Это может влиять на способность пациента управлять транспортными средствами или другими механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Классификация частоты развития нежелательных реакций согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто $\geq 1/10$;

часто $\geq 1/100$, но $< 1/10$;
нечасто $\geq 1/1000$, но $< 1/100$;
редко $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$;
очень редко $< 1/10000$,

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 глимепирида может развиваться гипогликемия, которая, как и при применении других производных сульфонилмочевины, может быть продолжительной. Симптомами гипогликемии являются: головная боль, чувство голода, тошнота, рвота, чувство усталости, сонливость, нарушения сна, беспокойство, агрессивность, нарушение концентрации внимания и скорости психомоторных реакций, депрессия, спутанность сознания, речевые расстройства, афазия, зрительные расстройства, тремор, парез, сенсорные нарушения, 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

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

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 эпигастрии, боли в животе, диарея.

Частота неизвестна – дисгевзия (нарушение 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 – фотосенсибилизация, алопеция.

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 (Росздравнадзор):

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

Телефон: 8 (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 могут приводить к развитию тяжелой угрожающей жизни гипогликемии.

Лечение

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

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

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

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

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

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 и введение декстрозы должно проводиться под постоянным контролем концентрации глюкозы в крови.

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

После быстрого восстановления концентрации глюкозы в крови 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: 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 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 глимепирида в низких дозах 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, имеющим молекулярную массу 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 чувствительность периферических тканей к инсулину.

Инсулиномиметический эффект

Глимепирид оказывает действие, подобное действию инсулина в отношении поглощения глюкозы периферическими тканями и транспорт глюкозы из печени. Поглощение глюкозы периферическими тканями осуществляется путем ее транспорта внутрь мышечных клеток и адипоцитов. Глимепирид непосредственно увеличивает количество транспортирующих глюкозу молекул в плазмменных мембранах мышечных клеток и адипоцитах. Повышение поступления внутрь клеток глюкозы приводит к активации гликозилфосфатидилинозитол-специфической фосфолипазы C. В результате этого внутриклеточная концентрация кальция снижается, вызывая уменьшение активности протеинкиназы A, что в свою очередь приводит к стимуляции метаболизма глюкозы.

Глимепирид ингибирует выход глюкозы из печени за счет увеличения концентрации фруктозо-2,6-бифосфата, 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 адгезии тромбоцитов.

Антиатерогенное действие препарата

Глимепирид способствует нормализации концентрации 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 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 связывающимся с ним белком АТФ-чувствительных калиевых каналов.

Эффект глимепирида является дозозависимым и воспроизводимым. Физиологическая реакция на физическую нагрузку (снижение секреции инсулина) при приеме глимепирида сохраняется.

У здоровых добровольцев эффективная доза глимепирида составляет 0,6 мг.

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 может быть достигнут адекватный гликемический контроль 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 адекватный гликемический контроль.

Комбинированная терапия с метформином

При недостаточном гликемическом контроле при применении максимальной дозы глимепирида возможно проведение комбинированной терапии глимепиридом и метформином. В двух исследованиях при проведении комбинированной терапии было доказано улучшение гликемического контроля по сравнению с таковым при лечении каждым из этих препаратов в отдельности.

Комбинированная терапия с инсулином

При недостаточном гликемическом контроле при приеме максимальных доз глимепирида возможно проведение комбинированной терапии глимепиридом и инсулином.

По результатам двух исследований при применении этой комбинации достигается такое же улучшение адекватного гликемического контроля, как и при применении только одного инсулина; однако, при комбинированной терапии требуется более низкая доза инсулина.

Дети

Имеется недостаточно данных по долгосрочной эффективности и безопасности 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 часа и составляет 309 нг/мл. Существует линейное соотношение между дозой и максимальной плазменной концентрацией глимепирида ($C_{\max}$), а также между дозой и площадью под кривой «концентрация – время» (AUC). При приеме внутрь глимепирида его абсолютная

биодоступность является полной. Прием пищи не оказывает существенного влияния на абсорбцию, за исключением незначительного замедления ее скорости.

Распределение

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

Биотрансформация

Глимепирид метаболизируется в печени (главным образом при участии изофермента CYP2C9) с образованием двух метаболитов – гидроксилированного и карбоксилированного производных, которые обнаруживаются в моче и 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 часов. После приема высоких доз отмечается незначительное увеличение $T_{1/2}$.

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

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 снижению его средних концентраций в сыворотке крови, что, по всей вероятности, обусловлено более быстрым выведением препарата вследствие более низкого связывания его с белком. Таким образом, у данной категории пациентов отсутствует дополнительный риск кумуляции препарата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Карбоксиметилкрахмал натрия (натрия крахмал гликолят)

Повидон К-30

Магния стеарат

Полисорбат 80

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

Таблетки 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг и 6 мг.

10, 15, 20 или 30 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

30 или 60 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности.

3 или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 15 таблеток, 3 контурные ячейковые упаковки по 20 таблеток, 1 или 2 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток или одна банка вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

АО «ВЕРТЕКС»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А

Телефон: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: vertex@vertex.spb.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

АО «ВЕРТЕКС»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д.62, лит. А

Телефон: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: pharmacovigilance@vertex.spb.ru.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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