

## **Состав**

*действующее вещество:* глимепирид (glimepiride);

1 таблетка содержит глимепирида 2 мг;

*вспомогательные вещества (таблетки по 2 мг):* лактоза, натрия крахмала (тип А), повидон К-30, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, железа оксид желтый (Е 172).

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки по 2 мг: светло-желтые круглые плоские таблетки с линией разлома с одной стороны и гладкие с другой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Гипогликемические средства, за исключением инсулинов. Сульфаниламиды, производные мочевины. Код АТХ А10В 12.

## **Фармакодинамика**

Глимепирид - это гипогликемическое вещество, активное при пероральном применении, которая относится к группе сульфонилмочевины. Его можно применять при сахарном диабете II типа.

Глимепирид действует преимущественно путем стимуляции высвобождения инсулина из бета-клеток поджелудочной железы.

Как и в случае других препаратов сульфонилмочевины, такой эффект основывается на повышении чувствительности клеток поджелудочной железы к физиологической стимуляции глюкозой. Кроме этого, глимепирид оказывает выраженное позапанкреатическое действие, также характерна и для других препаратов сульфонилмочевины.

*Высвобождение инсулина.* Препараты сульфонилмочевины регулируют секрецию инсулина путем закрытия АТФ-зависимого калиевого канала, расположенного в мембране бета-клетки поджелудочной железы. Закрытие калиевого канала вызывает деполяризацию бета-клетки и путем открытия кальциевых каналов, приводит к увеличению притока кальция в клетку, что, в свою очередь, приводит к высвобождению инсулина путем экзоцитоза.

Глимепирид с высокой скоростью замещения связывается с белком мембраны бета-клеток, связанным с АТФ-зависимым калиевым каналом, однако расположение его места связывания отличается от обычного места связывания препаратов сульфонилмочевины.

*Позапанкреатичная активность.* К позапанкреатичным эффектам относятся, например, улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину и уменьшения утилизации инсулина печенью.

Утилизация глюкозы крови периферическими тканями (мышечной и жировой) происходит с помощью специальных транспортных белков, расположенных в клеточной мембране. Транспортировка глюкозы в эти ткани ограничена скоростью этапа утилизации глюкозы. Глимепирид очень быстро увеличивает количество активных молекул, которые транспортируют глюкозу, на плазматических мембранах клеток мышечной и жировой ткани, что приводит к стимуляции захвата глюкозы.

Глимепирид увеличивает активность гликозилфосфатидилинозитолспецифической фосфолипазы С, с которой в изолированных мышечных и жировых клетках может коррелировать вызванный препаратом липогенез и гликогенез.

Глимепирид подавляет выработку глюкозы в печени путем увеличения внутриклеточных концентраций фруктозо-2,6-бисфосфата, который, в свою очередь, подавляет глюконеогенез.

*Общие характеристики.* У здоровых лиц минимальная эффективная пероральная доза составляет примерно 0,6 мг. Влияние глимепирида является дозозависимым и воспроизводимым. Физиологическая реакция на острые физические нагрузки, то есть уменьшение секреции инсулина, в условиях действия глимепирида сохраняется.

Не было выявлено достоверной разницы в действии глимепирида при применении препарата за 30 минут до еды или непосредственно перед приемом пищи. У пациентов с сахарным диабетом надлежащий метаболический контроль в течение 24 часов обеспечивался при применении препарата 1 раз в сутки.

Хотя гидроксированный метаболит вызывает незначительное, но достоверное снижение уровня глюкозы крови у здоровых лиц, это лишь незначительная составляющая общего действия препарата.

*Применение в комбинации с метформином.* В одном исследовании было продемонстрировано улучшение метаболического контроля при сопутствующей терапии глимепиридом по сравнению с монотерапией метформином у пациентов,

диабет у которых должным образом не контролируется при применении максимальных доз метформина.

*Применение в комбинации с инсулином.* Данные по применению препарата в комбинации с инсулином ограничены. Для пациентов, диабет у которых должным образом не контролируется при применении максимальных доз глимепирида, можно начать сопутствующее лечение инсулином. В двух исследованиях благодаря этой комбинации удалось достичь такого же улучшения метаболического контроля, как и при монотерапии инсулином; однако при комбинированной терапии требуется меньше средняя доза инсулина.

## **Фармакокинетика**

*Всасывание.* После приема внутрь глимепирид имеет 100% биодоступность. Прием пищи не оказывает значительного влияния на всасывание, а лишь несколько замедляет его скорость. Максимальные концентрации в сыворотке крови (C<sub>max</sub>) достигается через 2,5 часа после перорального применения препарата (средний показатель составляет 0,3 мкг/мл при приеме многократной суточной дозы 4 мг). Существует линейное соотношение между дозой и C<sub>max</sub>, а также дозой и AUC (площадь под кривой «концентрация - время»).

*Распределение.* Глимепирид имеет очень низкий объем распределения (около 8,8 л), что примерно равно объему распределения альбумина, высокая степень связывания с белками плазмы (более 99%) и низкий клиренс (около 48 мл/мин).

У животных глимепирид проникает в грудное молоко. Глимепирид проникает через плаценту. Проникновение через гематоэнцефалический барьер является низким.

*Метаболизм и выведение.* Средний основной период полувыведения при концентрациях препарата в плазме крови, соответствующие многократном режима дозирования, составляет примерно от 5 до 8 часов. После применения больших доз наблюдалось незначительное увеличение периода полувыведения.

После приема однократной дозы глимепирида, меченного радиоактивным изотопом, 58% радиоактивного вещества оказывалось в моче и 35% - в кале. Неизмененное вещество в моче не проявлялась. В моче и кале обнаруживаются два метаболита, которые, скорее всего, образуются в результате метаболизма в печени (главный фермент CYP2C9), один из которых гидроксипроизводных, а другой - карбоксипроизводных. После приема внутрь глимепирида терминальные период полувыведения этих метаболитов составляли от 3 до 6 и от 5 до 6 часов соответственно.

Сравнение фармакокинетики после однократного применения и многократного приема препарата один раз в сутки не выявило достоверных различий. Межиндивидуальная вариабельность была очень низкой. Кумуляция, которая имела важное значение, не наблюдалась.

### Особые категории пациентов.

Фармакокинетические параметры у мужчин и женщин, так же как и у молодых и лиц пожилого возраста (от 65 лет), были подобными. У пациентов со сниженным клиренсом креатинина наблюдалась тенденция к увеличению клиренса глимепирида и снижению его средних концентраций в плазме крови, что, скорее всего, обусловлено быстрым выводом вследствие меньшей степени связывания с белками. Выведение обоих метаболитов поднимался. Всего в этих пациентов не ожидается дополнительного риска кумуляции препарата.

Фармакокинетические показатели у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство на желчевыводящих путях, были подобны у здоровых добровольцев.

*Дети, в том числе подростки.* Исследование, в котором изучали фармакокинетику, безопасность и переносимость после однократного применения 1 мг глимепирида в сытом состоянии у детей (в возрасте 10-17 лет) с сахарным диабетом II типа показало, что средние показатели AUC (0-last), C<sub>max</sub> и t<sub>1/2</sub> были подобны тем, что ранее наблюдались у взрослых.

*Доклинические данные по безопасности.* Эффекты, которые наблюдались во время доклинических исследований, возникавшие при уровнях экспозиции, которые намного превышали максимальные уровни экспозиции у человека, указывает на их незначительную ценность для клинической практики, или же были вызваны фармакодинамическим действием препарата (гипогликемией). Эти результаты были получены в рамках традиционных фармакологических исследований по безопасности, исследований токсичности при введении повторных доз, тестов на генотоксичность, онкогенный потенциал и репродуктивной токсичности. Побочные эффекты, выявленные в ходе последних (которые охватывали изучение эмбриотоксичности, тератогенности и токсического воздействия на развитие организма), считались следствием гипогликемических эффектов, вызванных препаратом у самок и у детенышей.

### **Показания**

Сахарный диабет II типа у взрослых, если уровень сахара в крови нельзя поддерживать только диетой, физическими упражнениями и снижением массы тела.

## **Противопоказания**

Препарат предназначен для лечения инсулинозависимого сахарного диабета I типа, диабетического кетоацидоза, диабетической комы. Применение препарата противопоказано больным с тяжелыми нарушениями функции почек или печени. В случае тяжелых нарушений функции почек или печени нужно перевести пациента на инсулин.

Препарат нельзя принимать больным с повышенной чувствительностью к глимепирида или к любому вспомогательного ингредиента, входящего в состав препарата, к производным сульфонилмочевины или других сульфаниламидных препаратов (риск развития реакций гиперчувствительности).

Период беременности и кормления грудью (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Одновременный прием препарата Глимакс с определенными лекарственными средствами может вызывать как снижение, так и усиление гипогликемического действия глимепирида. Поэтому другие препараты следует принимать только с согласия (или назначению) врача. Глимепирид метаболизируется с помощью цитохрома P450 2C9 (CYP2C9). Известно, что в результате одновременного приема индукторов (например рифампицина) или ингибиторов CYP2C9 (например флуконазола) этот метаболизм может изменяться. Результаты исследования взаимодействия *in vivo* показали, что флуконазол, один из самых сильных ингибиторов CYP2C9, увеличивает AUC глимепирида приблизительно вдвое. О существовании этих типов взаимодействий свидетельствует опыт применения глимепирида и других производных сульфонилмочевины.

Потенцирование эффекта снижения уровня глюкозы в крови, а, следовательно, в некоторых случаях и гипогликемия может возникать в случае одновременного применения с глимепиридом таких препаратов как: фенилбутазон, азапропазон и оксифенбутазон, сульфинпиразон, инсулин и пероральные противодиабетические препараты, некоторые сульфаниламиды длительного действия, метформин, тетрациклин, салицилаты и p-аминосалициловая кислота, ингибиторы MAO, анаболические стероиды и мужские половые гормоны, хинолоновые антибиотики и кларитромицин, хлорамфеникол, пробенецид, непрямых антикоагулянтов, миконазол, фенфлурамин, дизопирамид, пентоксифиллин (высокие дозы парентерально), фибраты, тритоквалин, ингибиторы АПФ, флуконазол, флуоксетин, аллопуринол, симпатолитики, цикло-

тро- и ифосфамиды.

Ослабление эффекта снижения уровня глюкозы в крови и, соответственно, увеличение этого уровня может наблюдаться, если больной одновременно принимает такие лекарственные средства как: эстрогены и прогестагены; салуретики, тиазидные диуретики препараты, которые стимулируют функцию щитовидной железы, глюкокортикоиды, производные фенотиазина, хлорпромазин, адреналин и симпатомиметики; никотиновая кислота (высокие дозы) и его производные; слабительные средства (длительное применение) фенитоин, диазоксид; глюкагон, барбитураты и рифампицин; ацетозоламид.

Антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов, бета-блокаторы, клонидин и резерпин могут приводить как к потенцированию, так и к ослаблению эффекта снижения уровня глюкозы в крови.

Под влиянием симпатолитиков, таких как бета-блокаторы, клонидин, гуанетидин и резерпин, проявления адренергической гипогликемии могут уменьшаться или исчезать.

Употребление алкоголя может усиливать или ослаблять гипогликемическое действие глимепирида непредсказуемым образом.

Глимепирид может как увеличивать, так и уменьшать влияние производных кумарина.

Колесевелам связывается с глимепиридом и уменьшает всасывание последнего из желудочно-кишечного тракта. Никаких взаимодействий не наблюдалось, если глимепирид принимался минимум за 4 часа до применения колесевелама. В связи с этим глимепирид следует принимать не менее чем за 4 часа до применения колесевелама.

## **Особенности применения**

Глимакс следует принимать незадолго до или во время еды.

В первые недели лечения может существовать повышенный риск развития гипогликемии, поэтому необходимо осуществлять особенно тщательное наблюдение.

В случае нерегулярного питания или пропуска приема пищи лечения Глимакс может вызвать гипогликемию. К возможным симптомам гипогликемии относятся головная боль, сильное чувство голода, тошнота, рвота, усталость, апатия, сонливость, нарушения сна, повышение двигательной активности, агрессия, нарушение концентрации, тревожность и задержка времени реакции,

депрессивное состояние, спутанность сознания, нарушение речи и зрительные расстройства, афазия, тремор, парез, сенсорные нарушения, головокружение, беспомощность, потеря самоконтроля, делирий, мозговые судороги, сонливость и потеря сознания вплоть до комы, поверхностное дыхание и брадикардия. Кроме того, могут присутствовать признаки адренергической контррегуляции, такие как потливость, холодная и влажная кожа, тревожность, тахикардия, артериальная гипертензия, тахикардия, стенокардия и аритмия.

Клиническая картина тяжелого приступа гипогликемии может напоминать клиническую картину инсульта.

Симптомы гипогликемии почти всегда можно быстро устранить немедленным употреблением углеводов (сахар). Искусственные подсластители неэффективны.

Из опыта применения других производных сульфонилмочевины известно, что, несмотря на первоначальную эффективность мер по устранению гипогликемии, она может возникнуть вновь.

Тяжелая или длительная гипогликемия, которая только временно устраняется обычными количествами сахара, требует немедленного лечения, иногда - госпитализации.

К факторам, способствующим развитию гипогликемии, относятся:

- нежелание или (особенно в пожилом возрасте) неспособность пациента к сотрудничеству с врачом;
- недоедания, нерегулярное питание или пропуск приема пищи или период голодания;
- нарушение диеты;
- несоответствие между физической нагрузкой и потреблением углеводов;
- употребление алкоголя, особенно в сочетании с пропуском приема пищи;
- нарушение функции почек;
- тяжелое нарушение функции печени;
- передозировки препаратом Глимакс;
- определенные декомпенсированные заболевания эндокринной системы, которые влияют на углеводный обмен или контррегуляции гипогликемии (например, некоторые нарушения функции щитовидной железы и недостаточность функции передней доли гипофиза или коры надпочечников);
- одновременное применение других лекарственных средств (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Лечение препаратом Глимакс требует регулярного контроля уровня глюкозы в крови и моче. Кроме того, рекомендуется определять содержание гликозилированного гемоглобина.

Во время лечения Глимакс необходимо регулярно контролировать показатели функции печени и гематологические показатели (особенно количество лейкоцитов и тромбоцитов).

В стрессовых ситуациях (например, травма, незапланированные хирургические вмешательства, инфекции, сопровождающиеся повышением температуры тела) может быть показано временный перевод пациента на инсулин.

Опыт применения препарата Глимакс пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени или пациентов, находящихся на диализе, отсутствует. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек или печени показан перевод на инсулин.

Лечение пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы препаратами сульфонилмочевины может привести к развитию гемолитической анемии. Поскольку глимепирид относится к классу препаратов сульфонилмочевины, его следует с осторожностью назначать пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Им следует назначать альтернативные препараты, не содержащие сульфонилмочевины.

Глимакс содержит лактоза. Если у пациента установлена непереносимость некоторых сахаров, следует проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать этот препарат.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Исследование влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводили.

Способность к концентрации и скорость реакции могут снижаться вследствие гипогликемии или гипергликемии или, например, из-за ухудшения зрения. Это может создавать риск в ситуациях, когда такая способность является особенно важной (например, управление автомобилем или работа с механизмами).

Пациентов следует предупреждать, что они не должны допускать развития у себя гипогликемии во время управления транспортным средством. Это особенно касается тех лиц, которые плохо или совсем не могут распознавать у себя симптомы-предвестники гипогликемии, и тех, у кого приступы гипогликемии



частыми. Необходимо серьезно взвесить, стоит ли при таких обстоятельствах садиться за руль или работать с механизмами.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### *Беременность.*

Риск, связанный с диабетом. Отклонение от нормальных уровней глюкозы в крови во время беременности могут быть причиной увеличения вероятности возникновения врожденных пороков развития и перинатальной летальности. Поэтому следует тщательно контролировать количество глюкозы в крови беременной женщины для того, чтобы избежать тератогенного риска.

Беременную больную сахарным диабетом необходимо перевести на инсулин. Женщинам, страдающим сахарным диабетом, следует информировать своего врача о запланированной беременности для коррекции лечения и перехода на инсулин.

Риск, связанный с глимепиридом. Нет данных относительно применения глимепирида беременным женщинам. Данные доклинических исследований показали, что препарат имеет репродуктивную токсичность, связанную, вероятно, с фармакологическим действием глимепирида (гипогликемией). Поэтому в течение всего периода беременности женщине глимепирид применять нельзя (см. Раздел «Противопоказания»).

Если пациентка, которая принимает глимепирид, планирует беременность или забеременела, ее как можно скорее следует перевести на терапию инсулином.

### *Период кормления грудью.*

Во избежание попадания глимепирида вместе с грудным молоком в организм ребенка и возможного вредного воздействия на нее, препарат Глимакс не следует принимать кормящим грудью. Если необходимо, пациентка должна перейти на применение инсулина или полностью отказаться от кормления грудью (см. Раздел «Противопоказания»).

## **Способ применения и дозы**

Успешное лечение сахарного диабета зависит от соблюдения больным соответствующего рациона питания, регулярной физической активности, а также постоянного контроля уровня глюкозы в крови и моче. Несоблюдение больным диеты не может быть компенсировано приемом таблеток или инсулина.

Дозировка зависит от результатов анализов содержания глюкозы в крови и моче.

### *Монотерапия.*

Начальная доза составляет 1 мг (½ таблетки по 2 мг) глимепирида в сутки. Если такая доза позволяет достичь контроля заболевания, ее следует применять для поддерживающей терапии.

Если гликемический контроль не является оптимальным, дозу нужно увеличивать до 2 или 3, или 4 мг глимепирида в сутки поэтапно (с интервалами в 1-2 недели).

Доза, большая 4 мг в сутки, дает лучшие результаты только в отдельных случаях. Максимальная рекомендованная доза - 6 мг Глимакс в сутки.

### *Комбинация с метформином*

Если максимальная суточная доза метформина не обеспечивает достаточного гликемического контроля, можно начать сопутствующую терапию пациента глимепиридом.

Не меняя предварительного дозирования метформина, прием глимепирида следует начать с низкой дозы, которую потом можно постепенно повышать до максимальной суточной дозы, ориентируясь на желаемый уровень метаболического контроля. Комбинированную терапию необходимо проводить под наблюдением врача.

### *Комбинация с инсулином*

Если максимальная суточная доза Глимакс не обеспечивает достаточного гликемического контроля, при необходимости можно начать сопутствующую терапию инсулином. Не меняя предварительного дозирования глимепирида, лечение инсулином следует начать с низкой дозы, которую потом можно повышать, ориентируясь на желаемый уровень метаболического контроля.

Комбинированную терапию следует проводить под наблюдением врача.

Обычно 1 доза глимепирида в сутки достаточно. Ее рекомендуется принимать незадолго до или во время сытного завтрака, либо - если завтрака нет, - незадолго до или во время первого основного приема пищи. Ошибки в применении препарата, например пропуск приема очередной дозы, никогда нельзя исправлять путем последующего приема более высокой дозы. Таблетку следует глотать не разжевывая, запивая жидкостью.

Если у больного наблюдается гипогликемическая реакция на прием глимепирида в дозе 1 мг в сутки, это означает, что сахарный диабет может контролироваться только с помощью соблюдения диеты.

Улучшение контроля диабета сопровождается повышением чувствительности к инсулину, поэтому во время курса лечения потребность в глимепириде может уменьшаться. Во избежание гипогликемии следует постепенно уменьшать дозу или вообще прервать терапию. Необходимость в пересмотре дозирования также может возникнуть, если у больного изменяется масса тела или образ жизни или действуют другие факторы, повышающие риск гипо- или гипергликемии.

#### Переход с пероральных противодиабетических средств на препарат Глимакс.

Обычно можно перевести из других пероральных противодиабетических средств на Глимакс. Во время такого перехода следует учитывать эффективность и период полувыведения предыдущего средства. В некоторых случаях, особенно если противодиабетический препарат имеет длительный период полувыведения (например хлорпропамид), перед началом применения препарата Глимакс рекомендуется подождать несколько дней. Это позволит уменьшить риск гипогликемических реакций вследствие аддитивного действия двух лекарственных средств.

Рекомендованная начальная доза - 1 мг глимепирида в сутки. Как отмечалось выше, доза может быть поэтапно увеличена с учетом реакций на препарат.

#### Переход с инсулина на препарат Глимакс.

В исключительных случаях больным сахарным диабетом II типа, принимающих инсулин, может быть показана замена его на Глимакс. Такой переход следует проводить под наблюдением врача.

### **Дети**

Существующих данных о безопасности и эффективности препарата у детей недостаточно, поэтому его не рекомендуется применять этой категории пациентов.

### **Передозировка**

Передозировка может привести к гипогликемии, которая длится от 12 до 72 часов и после первого облегчения может появляться повторно. Симптомы могут проявиться через 24 часа после всасывания препарата. Как правило, для таких больных рекомендуется наблюдение в клинике. Могут возникать тошнота, рвота и боль в эпигастральной области. Гипогликемия часто может сопровождаться неврологическими симптомами, такими как беспокойство, тремор, расстройства зрения, нарушение координации, сонливость, кома и судороги.

*Лечение передозировки.* Лечение заключается, в первую очередь, в препятствовании абсорбции. Для этого необходимо вызвать рвоту, а затем выпить воды или лимонада с активированным углем (адсорбент) и сульфатом натрия (слабительное). Если принять большое количество глимепирида, промывание желудка, после чего - применение активированного угля и сульфата натрия. В случае тяжелой передозировки необходима госпитализация в отделение реанимации. Как можно скорее следует начать введение глюкозы: при необходимости - сначала одноразовая внутривенная инъекция 50 мл 50% раствора, а затем - вливание 10% раствора, постоянно контролируя уровень глюкозы в крови. Дальнейшее лечение - симптоматическое.

При лечении гипогликемии, вызванной случайным приемом препарата Глимакс, у младенцев и детей младшего возраста дозу глюкозы нужно особенно тщательно корректировать с учетом возможности возникновения опасной гипергликемии, а ее контроль осуществлять путем внимательного наблюдения за уровнем глюкозы в крови.

### **Побочные реакции**

*Со стороны крови:* тромбоцитопения, лейкопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, эритроцитопения, гемолитическая анемия, панцитопения.

*Со стороны иммунной системы:* умеренные аллергические реакции (могут иногда перерасти в серьезные реакции с развитием одышка, артериальной гипотензии, шока), лейкопластический васкулит, перекрестная чувствительность с препаратами сульфонилмочевины или группы сульфаниламидам или с родственными соединениями.

*Метаболические нарушения:* гипогликемия.

*Со стороны органа зрения:* преходящие нарушения зрения.

*Со стороны пищеварительного тракта:* тошнота, рвота, диарея, ощущение давления или переполнения желудка, боль в животе.

*Со стороны пищеварительной системы:* повышение уровня печеночных ферментов, патология со стороны печени (холестаз и желтуха), гепатит, печеночная недостаточность.

*Со стороны кожи и подкожной ткани:* аллергические реакции, включая зуд, сыпь, крапивница, фотосенсибилизация.

*Лабораторные показатели:* снижение уровня натрия в сыворотке крови.

**Срок годности**

3 года.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной упаковке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

ООО «Кусум Фарм».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

40020, Украина, Сумская область, м. Суми, ул. Скрябина, 54.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).