

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. Руководитель Департамента
Государственного контроля
лекарственных средств и
медицинской техники
Минздрава РФ

«12 сентября 2004 г.

А.А.Топорков

Одобрено
Фармакологическим
комитетом
Минздрава РФ
«17» апреля 2003 г.
Протокол № 18

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению
препарата Амарил (Amaryl)

Регистрационный номер: ПН 015530/01

Торговое название: Амарил (Amaryl).

Международное непатентованное название (МНН): глимепирид / glimepiride.

Лекарственная форма: таблетки.

Состав

В одной таблетке Амарила 1,0 мг содержится:

Активное вещество - 1 мг глимепирида.

Вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, натрия крахмал гликолат, поливидон 25000, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, железа оксид красный (E172).

В одной таблетке Амарила 2,0 мг содержится:

Активное вещество - 2 мг глимепирида.

Вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, натрия крахмал гликолат, поливидон 25000, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, железа оксид желтый (E172), индигокармин.

В одной таблетке Амарила 3,0 мг содержится:

Активное вещество - 3 мг глимепирида.

Вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, натрия крахмал гликолат, поливидон 25000, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, железа оксид желтый (E172).

В одной таблетке Амарила 4,0 мг содержится:

Активное вещество - 4 мг глимепирида.

Вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, натрия крахмал гликолат, поливидон 25000, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, индигокармин.

Описание: продолговатые плоские таблетки с разделительной риской на обеих сторонах, розового цвета с гравировкой «NMK/логотип компании» на двух сторонах (1 мг), зеленого цвета с гравировкой «NMM/логотип компании» на двух сторонах (2 мг), бледно-желтого цвета с гравировкой «NMN/логотип компании» на двух сторонах (3 мг) и голубого цвета с гравировкой «NMO/логотип компании» на двух сторонах (4 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Гипогликемическое средство для перорального применения группы сульфонилмочевины III поколения.

Код АТХ: A10BB12.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Глимепирид, активное вещество Амарила, представляет собой гипогликемический (сахароснижающий) препарат для перорального применения - производное сульфонилмочевины новой (третьей) генерации.

Глимепирид стимулирует секрецию и высвобождение инсулина из бета-клеток поджелудочной железы (панкреатическое действие), улучшает чувствительность периферических тканей (мышечной и жировой) к действию собственного инсулина (внепанкреатическое действие).

- Высвобождение инсулина

Производные сульфонилмочевины регулируют секрецию инсулина путем закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов, расположенных в цитоплазматической мембране бета-клеток поджелудочной железы. Закрывая калиевые каналы, они вызывают деполяризацию бета-клеток, что способствует открытию кальциевых каналов и увеличению поступления кальция внутрь клеток. Глимепирид с высокой замещающей скоростью соединяется и отсоединяется от белка бета-клеток поджелудочной железы (мол.масса 65 кД / SURX), который ассоциируется с АТФ-зависимыми калиевыми каналами, но отличается от обычного места связывания традиционных производных сульфонилмочевины (белок мол.массой 140 кД / SUR1). Указанный процесс приводит к высвобождению инсулина путем экзоцитоза, при этом количество секретируемого инсулина значительно меньше, чем при действии традиционных сульфонилмочевин. Наименьшее стимулирующее влияние глимепирида на секрецию инсулина обеспечивает и меньший риск развития гипогликемии.

- Экстрапанкреатическая активность

Кроме того, были показаны выраженные экстрапанкреатические эффекты глимепирида (уменьшение инсулинорезистентности, меньшее воздействие на сердечно-сосудистую систему, антиатерогенное, антиагрегационное и антиоксидантное действие), которыми также обладают и традиционные производные сульфонилмочевины, но в значительно меньшей степени.

Усиление утилизации глюкозы из крови периферическими тканями (мышечной и жировой) происходит с помощью специальных транспортных протеинов (ГЛЮТ1 и ГЛЮТ4), расположенных в клеточных мембранах. Транспорт глюкозы в эти ткани при сахарном диабете типа 2 является ограниченным по скорости этапом утилизации глюкозы. Глимепирид очень быстро увеличивает количество и активность молекул, транспортирующих глюкозу (ГЛЮТ1 и ГЛЮТ4), что приводит к *увеличению усвоения глюкозы периферическими тканями*

Глимепирид оказывает более слабое ингибирующее влияние на K_{ATP} каналы кардиомиоцитов. При приеме глимепирида сохраняется способность метаболической адаптации миокарда к ишемии.

Глимепирид увеличивает активность гликозил-фосфатидилинозитол-специфической фосфолипазы C, с которой в изолированных мышечных и жировых клетках могут коррелировать *вызываемые препаратом липогенез и гликогенез*.

Глимепирид ингибирует продукцию глюкозы в печени путем увеличения внутриклеточных концентраций фруктозо-2,6-бисфосфата, который в свою очередь *ингибирует глюконеогенез*.

Глимепирид избирательно ингибирует циклооксигеназу и снижает превращение арахидоновой кислоты в тромбоксан A₂, который способствует агрегации тромбоцитов, таким образом оказывая *антитромботическое действие*.

Глимепирид способствует нормализации содержания липидов, снижает уровень малового альдегида в крови, что ведет к значительному снижению перекисного окисления липидов, это способствует *антиатерогенному действию* препарата.

Глимепирид повышает уровень эндогенного α -токоферола, активность каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутаза, что способствует *снижению*

выраженности окислительного стресса в организме больного, который постоянно присутствует при сахарном диабете типа 2.

Фармакокинетика

При многократном приеме глимепирида в суточной дозе 4 мг максимальная концентрация в сыворотке крови (C_{max}) достигается примерно через 2,5 час и составляет 309 нг/мл; существует линейное соотношение между дозой и C_{max} , а также между дозой и AUC (площадь под кривой «концентрация - время»). При приеме внутрь глимепирида его биодоступность является полной. Прием пищи не оказывает существенного влияния на всасывание, за исключением незначительного замедления скорости абсорбции. 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).

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

В моче и фекалиях выявляются два неактивных метаболита образующиеся в результате метаболизма в печени, один из них является гидроксипроизводным, а другой - карбоксипроизводным. После приема внутрь глимепирида терминальный период полувыведения этих метаболитов составляет 3-5 часов и 5-6 часов, соответственно.

Глимепирид выделяется с грудным молоком и проникает через плацентарный барьер. Препарат плохо проникает через гемато-энцефалический барьер.

Сравнение однократного и многократного (2 раза/сутки) приема глимепирида не выявило достоверных различий в фармакокинетических показателях, и наблюдалась их очень низкая вариабельность между разными пациентами. Значимое накопление препарата отсутствовало.

Фармакокинетические параметры сходны у пациентов разного пола и различных возрастных групп. У пациентов с нарушениями функции почек (с низким клиренсом креатинина) наблюдалась тенденция к увеличению клиренса глимепирида и к снижению его средних концентраций в сыворотке крови, что по всей вероятности, обусловлено более быстрым выведением препарата вследствие более низкого связывания его с белком. Таким образом, у данной категории пациентов не имеется дополнительного риска кумуляции препарата.

Показания к применению

Сахарный диабет типа 2 (в монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформином или с инсулином).

Противопоказания

- сахарный диабет типа 1;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома;
- повышенная чувствительность к глимепириду или к какому-либо неактивному компоненту препарата, к другим производным сульфонилмочевины или к сульфаниламидным препаратам (риск развития реакций гиперчувствительности);
- тяжелые нарушения функции печени;
- тяжелые нарушения функции почек (в т.ч. больные, находящиеся на гемодиализе);

- беременность и лактация.

С осторожностью

Следует обращать особое внимание на состояния требующие *перевод больного на инсулинотерапию*: обширные ожоги, тяжелую множественную травму, большие хирургические вмешательства, а также на нарушения всасывания пищи и лекарственных средств в ЖКТ (кишечная непроходимость, парез кишечника и т.д.).

Применение в период беременности и лактации

Глимепирид противопоказан к применению у беременных женщин. В случае планируемой беременности или при наступлении беременности женщину следует перевести на инсулинотерапию.

Так как глимепирид, по видимому, проникает в грудное молоко, то его не следует назначать женщинам в период лактации. В таком случае, необходимо перейти на инсулинотерапию или прекратить кормление грудью.

Способ применения и дозы

Начальная доза и подбор дозы

В начале лечения назначают по 1 мг Амарила 1 раз в день. При необходимости суточная доза может быть поэтапно увеличена под регулярным контролем концентрации глюкозы в крови (с интервалами в 1-2 недели) и в следующем порядке: 1 мг - 2 мг - 3 мг - 4 мг – 6 мг Амарила в сутки. Максимальная рекомендованная суточная доза - 6 мг.

Время и кратность приема суточной дозы определяется врачом с учетом образа жизни больного. Как правило, достаточно назначение суточной дозы в 1 прием непосредственно перед или во время обильного завтрака или, если суточная доза не была принята, непосредственно перед или во время первого обильного приема пищи. Таблетки Амарила принимают целиком, не разжевывая, с достаточным количеством жидкости (около 0,5 стакана). Очень важно не пропускать прием пищи после приема Амарила.

Продолжительность лечения

Как правило, лечение Амарилом бывает длительным.

Применение в комбинации с метморфином

В случае недостаточной стабилизации концентрации глюкозы в крови у больных, принимающих метморфин, может быть начата сопутствующая терапия Амарилом. При сохранении дозы метформина на прежнем уровне лечение Амарилом начинается с минимальной дозы в 1 мг, а затем его доза постепенно увеличивается в зависимости от желаемого уровня гликемического контроля, вплоть до максимальной суточной дозы в 6 мг. Комбинированная терапия должна проводиться под тщательным медицинским наблюдением.

Применение в комбинации с инсулином

В случаях, когда не удается достигнуть нормализации концентрации глюкозы в крови приемом максимальной дозы Амарила в монотерапии или в комбинации с максимальной дозой метформина, возможна комбинация глимепирида с инсулином. В этом случае последняя, назначенная больному доза Амарила, остается неизменной. При этом лечение инсулином начинается с минимальной дозы, с возможным последующим постепенным увеличением дозы инсулина под контролем концентрации глюкозы в крови. Комбинированное лечение требует обязательного врачебного контроля. При поддержании длительного контроля гликемии данная комбинированная терапия может снизить потребность в инсулине почти на 40%.

Перевод больного с другого перорального гипогликемического препарата на Амарил

Не существует точного соотношения между дозами Амарила и других пероральных гипогликемических препаратов. При переводе с таких препаратов на Амарил начальная суточная доза последнего должна составлять 1 мг (даже в том случае, если больного переводят на Амарил с максимальной дозы другого перорального гипогликемического препарата). Любое повышение дозы Амарила следует проводить поэтапно с учетом ответа на глимепирид в соответствии с приведенными выше рекомендациями. Необходимо принимать во внимание используемую дозу и продолжительность эффекта предшествующего гипогликемического средства. В некоторых случаях, особенно при приеме гипогликемических препаратов с большим периодом полувыведения (например, хлорпропамида) может возникнуть необходимость во временном (в течение нескольких дней) прекращении лечения во избежание аддитивного эффекта, повышающего риск развития гипогликемии.

Перевод больного с инсулина на Амарил

В исключительных случаях, если пациенты с сахарным диабетом типа 2 получают инсулинотерапию, то при компенсации заболевания и при сохранной секреторной функции β -клеток поджелудочной железы им может быть показан перевод на Амарил. Перевод должен проводиться под тщательным наблюдением врача. При этом перевод больного на Амарил начинают с минимальной дозы глимепирида в 1 мг.

Применение при почечной и печеночной недостаточности
(См. раздел “Противопоказания”).

Побочное действие

Со стороны обмена веществ:

в редких случаях возможно развитие гипогликемических реакций. Эти реакции, главным образом, возникают вскоре после приема препарата, и их не всегда удается легко купировать. Могут возникать головная боль, чувство голода, тошнота, рвота, чувство усталости, сонливость, нарушения сна, беспокойство, агрессивность, нарушения концентрации, внимания и реакции, депрессия, спутанность сознания, речевые и зрительные расстройства, афазия, тремор, парез, сенсорные нарушения, головокружение, зрительные расстройства, нарушения координации, беспомощное состояние, потеря самоконтроля, делирий, церебральные судороги, спутанность или потеря сознания, включая коматозное состояние, поверхностное дыхание, брадикардия. Кроме этого, в результате адренергического механизма обратной связи могут возникать такие симптомы как холодный, липкий пот, беспокойство, тахикардия, артериальная гипертензия, стенокардия и нарушения сердечного ритма.

Со стороны органов зрения:

во время лечения (особенно в его начале) могут наблюдаться транзиторные нарушения зрения, обусловленные изменением концентрации глюкозы в крови.

Со стороны системы органов пищеварения:

иногда могут отмечаться тошнота, рвота, ощущение тяжести или дискомфорта в эпигастрии, боли в животе, диарея; очень редко приводящие к прекращению лечения, в редких случаях - повышение активности печеночных ферментов, холестаза, желтуха, гепатит (вплоть до развития печеночной недостаточности).

Со стороны системы кроветворения:

редко возможна тромбоцитопения (от умеренной до тяжелой), лейкопения, гемолитическая или апластическая анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз и панцитопения.

Аллергические реакции:

инсулином или другими пероральными гипогликемическими препаратами, метформином, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, аллопуринолом, анаболическими стероидами и мужскими половыми гормонами, хлорамфениколом, производными кумарина, цикло-, тро- и изофосфамидами, фенфлурамином, фибратами, флуоксетином, симпатолитиками (гуанетидином), ингибиторами моноаминоксидазы, миконазолом, пентоксифиллином (при парентеральном введении в высоких дозах), фенилбутазоном, азапропазоном, оксифенбутазоном, пробеницидом, хинолонами, салицилатами и аминосалициловой кислотой, сульфинпиразоном, некоторыми сульфаниламидами длительного действия, тетрациклинами, тритоквалином.

Ослабление гипогликемического действия и связанное с этим повышение концентрации глюкозы в крови может наблюдаться при одновременном применении глимепирида с ацетазоламидом, барбитуратами, глюкокортикостероидами, диазоксидом, сальуретиками, тиазидными диуретиками, эпинефрином и другими симпатомиметическими средствами, глюкагоном, слабительными средствами (при длительном применении), никотиновой кислотой (в высоких дозах) и производными никотиновой кислоты, эстрогенами и прогестогенами, фенотиазинами, хлорпромазином, фенитоином, рифампицином, гормонами щитовидной железы, солями лития.

Блокаторы H_2 -рецепторов, клонидин и резерпин способны как усиливать, так и ослаблять гипогликемическое действие глимепирида.

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

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

Особые указания

- Комбинированная терапия с метформином

У пациентов с недостаточно контролируемым сахарным диабетом типа 2 при применении в монотерапии максимальных доз метформина наблюдается значительное улучшение метаболического контроля при присоединении к лечению глимепирида (комбинированная терапия с метформином).

- Комбинированная терапия с инсулином

У пациентов с недостаточно контролируемым сахарным диабетом типа 2 при приеме максимальных доз глимепирида и метформина, может быть начата комбинированная терапия: глимепирид + инсулин. При использовании этой комбинации достигается улучшение метаболического контроля.

В первые недели лечения при нерегулярном приеме пищи или пропуске приема пищи может повыситься риск развития *гипогликемии*, что требует особо тщательного наблюдения за больным.

К факторам, способствующим развитию *гипогликемии*, относятся:

- нежелание или (особенно в пожилом возрасте) недостаточная способность больного к сотрудничеству с врачом;
- неполноценное, нерегулярное питание, пропуск приемов пищи, голодание, изменения привычной диеты;
- дисбаланс между физической нагрузкой и потреблением углеводов;
- употребление алкоголя, особенно в сочетании с пропуском приема пищи;
- нарушение функции почек;
- тяжелое нарушение функции печени;

- передозировка Амарила;
- некоторые некомпенсированные заболевания эндокринной системы, оказывающие влияние на углеводный обмен (например, нарушения функции щитовидной железы, гипопизарная недостаточность или недостаточность коры надпочечников);
- одновременное применение некоторых других лекарственных средств (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Врач должен быть информирован об указанных выше факторах и об эпизодах гипогликемии, поскольку они требуют особо строгого наблюдения за больным. При наличии таких факторов, повышающих риск развития гипогликемии, следует скорректировать дозу глимепирида или всю схему лечения. Это необходимо сделать также в случае интеркуррентного заболевания или изменения образа жизни больного.

Глимепирид следует принимать в рекомендуемых дозах и в назначенное время. Ошибки в применении препарата, например, пропуск приема, никогда нельзя устранять посредством последующего приема более высокой дозы. Врач и больной должны заранее обговорить меры, которые следует принимать в случае таких ошибок (например, пропуск приема препарата или приема пищи) или в ситуациях, когда невозможен прием очередной дозы препарата в установленное время. Больной должен немедленно информировать врача в случае приема слишком высокой дозы препарата.

Если у пациента развилась гипогликемическая реакция при приеме 1 мг глимепирида в сутки, это указывает на то, что у этого пациента нормализация уровня глюкозы в крови может достигаться с помощью одной диеты.

Коррекция дозы

При достижении компенсации сахарного диабета типа 2 повышается чувствительность к инсулину. В связи с этим в процессе лечения может снизиться потребность в глимепириде. Во избежание развития гипогликемии необходимо временно уменьшить дозу или отменить глимепирид. Коррекция дозы должна проводиться также при изменении массы тела больного, при изменении его образа жизни, или при появлении других факторов, способствующих повышению риска развития гипо- или гипергликемии.

Адекватная диета, регулярные и достаточные физические упражнения и, при необходимости, снижение массы тела имеют такое же важное значение для достижения оптимального контроля уровня глюкозы в крови, как и регулярный прием глимепирида. Регулярный контроль уровня глюкозы в крови и гликозилированного гемоглобина помогает обнаружению первичной или вторичной резистентности к препарату.

Клиническими симптомами *гипергликемии* (недостаточного снижения уровня глюкозы в крови) являются: увеличение частоты мочеиспусканий, сильная жажда, сухость во рту и сухость кожных покровов.

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

Отсутствует опыт применения глимепирида у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени и почек или пациентов, находящихся на гемодиализе. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек и печени показан перевод на инсулинотерапию.

В стрессовых ситуациях (например, при травме, хирургическом вмешательстве, инфекционных заболеваниях, сопровождающихся лихорадкой) может

возникнуть необходимость во временном переводе больного на инсулинотерапию.

В начале лечения, при переходе с одного лекарственного средства на другое, или при нерегулярном приеме глимепирида может иметь место обусловленное гипо- или гипергликемией снижение концентрации внимания и скорости психомоторных реакций больного. Это может отрицательно сказаться на способности к вождению автотранспорта или к управлению различными машинами и механизмами.

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

Форма выпуска

Таблетки, содержащие 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг глимепирида.

По 15 таблеток в блистере. По 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Список Б.

При температуре не выше +25°C, в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Производится компанией Авентис Фарма Дойчланд ГмбХ, Германия.

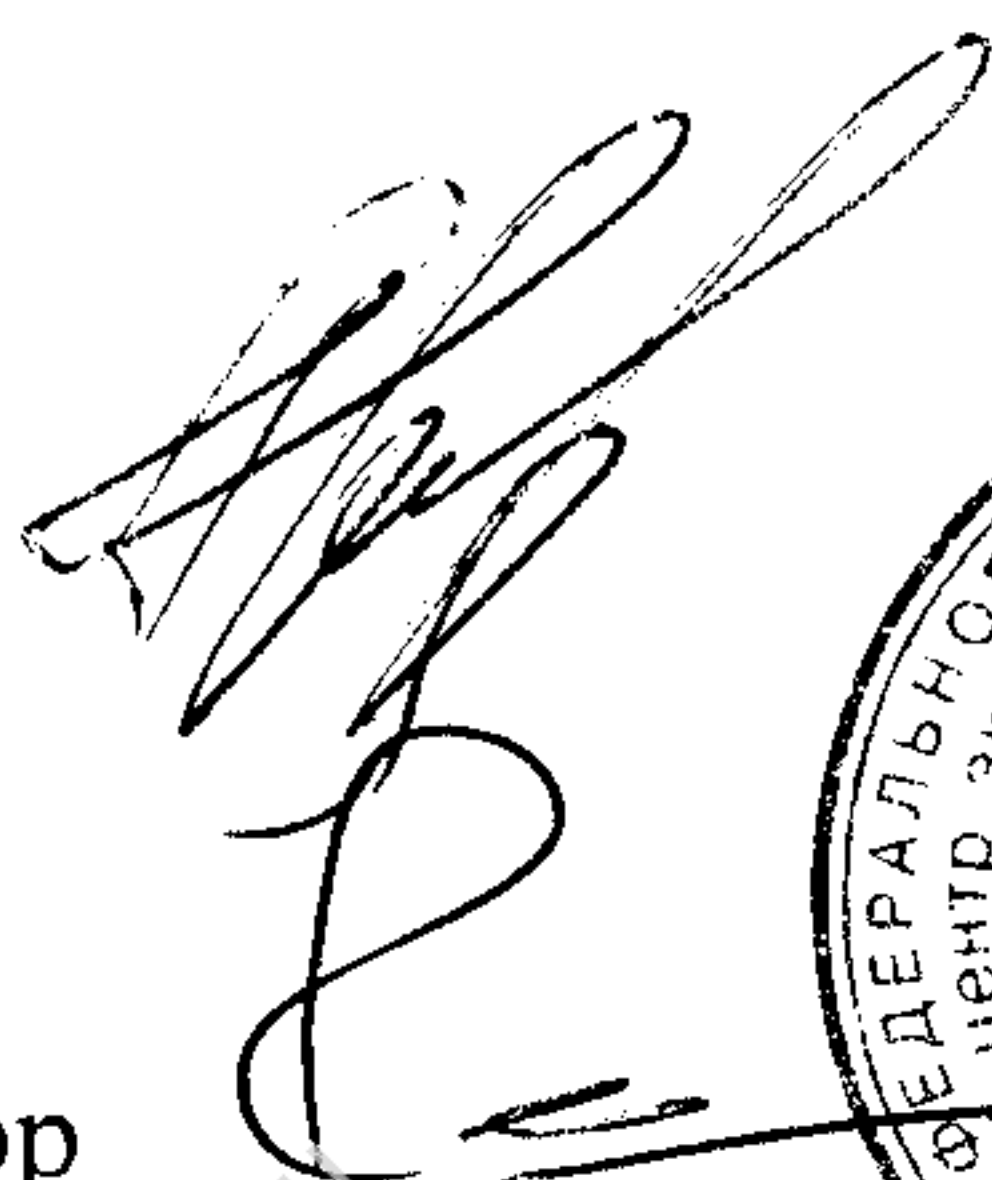
Адрес представительства компании в России:

101000 Москва, Уланский пер., 5.

Телефон: (095) 926-57-11. Факс: (095) 926-57-10.

Представитель компании

Директор ИДКЭЛС, профессор



ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению
препарата Амарил® (Amaryl®)

Регистрационный номер: П №015530/01 от 12.04.2004

Торговое название: Амарил (Amaryl)

Международное непатентованное название (МНН): глимепирид / glimepiride.

Лекарственная форма: таблетки.

Состав

В одной таблетке Амарила 1,0 мг содержится:

Активное вещество - 1 мг глимепирида.

Вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, натрия крахмал гликолат, поливидон 25000, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, железа оксид красный (E172).

В одной таблетке Амарила 2,0 мг содержится:

Активное вещество - 2 мг глимепирида.

Вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, натрия крахмал гликолат, поливидон 25000, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, железа оксид желтый (E172), индигокармин.

В одной таблетке Амарила 3,0 мг содержится:

Активное вещество - 3 мг глимепирида.

Вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, натрия крахмал гликолат, поливидон 25000, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, железа оксид желтый (E172).

В одной таблетке Амарила 4,0 мг содержится:

Активное вещество - 4 мг глимепирида.

Вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, натрия крахмал гликолат, поливидон 25000, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, индигокармин.

Описание: продолговатые плоские таблетки с разделительной риской на обеих сторонах, розового цвета с гравировкой «NMK/логотип компании» на двух сторонах (1 мг), зеленого цвета с гравировкой «NMM/логотип компании» на двух сторонах (2 мг), бледно-желтого цвета с гравировкой «NMN/логотип компании» на двух сторонах (3 мг) и голубого цвета с гравировкой «NMO/логотип компании» на двух сторонах (4 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Гипогликемическое средство для перорального применения группы сульфонилмочевины III поколения.

Код АТХ: A10BB12.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Глимепирид, активное вещество Амарила, представляет собой гипогликемический (сахароснижающий) препарат для перорального применения - производное сульфонилмочевины новой (III) генерации.

Глимепирид стимулирует секрецию и высвобождение инсулина из бета-клеток поджелудочной железы (панкреатическое действие), улучшает чувствительность периферических тканей (мышечной и жировой) к действию собственного инсулина (внепанкреатическое действие).

- Высвобождение инсулина

Производные сульфонилмочевины регулируют секрецию инсулина путем закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов, расположенных в цитоплазматической мембране бета-клеток поджелудочной железы. Закрывая калиевые каналы, они вызывают деполяризацию бета-клеток, что способствует открытию кальциевых каналов и увеличению поступления кальция внутрь клеток. Глимепирид с высокой замещающей скоростью соединяется и отсоединяется от белка бета-клеток поджелудочной железы (мол.масса 65 кД / SURX), который ассоциируется с АТФ-зависимыми калиевыми каналами, но отличается от обычного места связывания традиционных производных сульфонилмочевины (белок мол.массой 140 кД / SUR1). Указанный процесс приводит к высвобождению инсулина путем экзоцитоза, при этом качество секретируемого инсулина значительно меньше, чем при действии традиционных сульфонилмочевин. Наименьшее стимулирующее влияние глимепирида на секрецию инсулина обеспечивает и меньший риск развития гипогликемии.

- Экстрапанкреатическая активность

Кроме того, были показаны выраженные экстрапанкреатические эффекты глимепирида (уменьшение инсулинорезистентности, меньшее воздействие на сердечно-сосудистую систему, антиатерогенное, антиагрегационное и антиоксидантное действие), которыми также обладают и традиционные производные сульфонилмочевины, но в значительно меньшей степени.

Усиление утилизации глюкозы из крови периферическими тканями (мышечной и жировой) происходит с помощью специальных транспортных протеинов (ГЛЮТ1 и ГЛЮТ4), расположенных в клеточных мембранах. Транспорт глюкозы в эти ткани при сахарном диабете типа 2 является ограниченным по скорости этапом утилизации глюкозы. Глимепирид очень быстро увеличивает количество и активность молекул, транспортирующих глюкозу (ГЛЮТ1 и ГЛЮТ4), что приводит к *увеличению усвоения глюкозы периферическими тканями*.

Глимепирид оказывает более слабое ингибирующее влияние на K_{ATP} каналы кардиомиоцитов. При приеме глимепирида сохраняется способность метаболической адаптации миокарда к ишемии.

Глимепирид увеличивает активность гликозил-фосфатидилинозитол-специфической фосфолипазы C, с которой в изолированных мышечных и жировых клетках могут коррелировать *вызываемые препаратом липогенез и гликогенез*.

Глимепирид ингибирует продукцию глюкозы в печени путем увеличения внутриклеточных концентраций фруктозо-2,6-бисфосфата, который в свою очередь *ингибирует глюконеогенез*.

Глимепирид избирательно ингибирует циклооксигеназу и снижает превращение арахидоновой кислоты в тромбоксан A₂, который способствует агрегации тромбоцитов, таким образом оказывая *антитромботическое действие*.

Глимепирид способствует нормализации содержания липидов, снижает уровень малового альдегида в крови, что ведет к значительному снижению перекисного окисления липидов, это способствует *антиатерогенному действию препарата*.

Глимепирид повышает уровень эндогенного α -токоферола, активность каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы, что способствует *снижению*

выраженности окислительного стресса в организме больного, который постоянно присутствует при сахарном диабете типа 2.

Фармакокинетика

При многократном приеме глимепирида в суточной дозе 4 мг максимальная концентрация в сыворотке крови (C_{max}) достигается примерно через 2,5 час и составляет 309 нг/мл; существует линейное соотношение между дозой и C_{max} , а также между дозой и AUC (площадь под кривой «концентрация - время»). При приеме внутрь глимепирида его биодоступность является полной. Прием пищи не оказывает существенного влияния на всасывание, за исключением незначительного замедления скорости абсорбции. 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).

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

В моче и фекалиях выявляются два неактивных метаболита, образующиеся в результате метаболизма в печени, один из них является гидроксипроизводным, а другой - карбоксипроизводным. После приема внутрь глимепирида терминальный период полувыведения этих метаболитов составляет 3-5 часов и 5-6 часов, соответственно.

Глимепирид выделяется с грудным молоком и проникает через плацентарный барьер. Препарат плохо проникает через гемато-энцефалический барьер.

Сравнение однократного и многократного (2 раза в сутки) приема глимепирида не выявило достоверных различий в фармакокинетических показателях, и наблюдалась их очень низкая вариабельность между разными пациентами. Значимое накопление препарата отсутствовало.

Фармакокинетические параметры сходны у пациентов разного пола и различных возрастных групп. У пациентов с нарушениями функции почек (с низким клиренсом креатинина) наблюдалась тенденция к увеличению клиренса глимепирида и к снижению его средних концентраций в сыворотке крови, что по всей вероятности, обусловлено более быстрым выведением препарата вследствие более низкого связывания его с белком. Таким образом, у данной категории пациентов не имеется дополнительного риска кумуляции препарата.

Показания к применению

Сахарный диабет типа 2 (в монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформином или с инсулином).

Противопоказания

- сахарный диабет типа 1;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома;
- повышенная чувствительность к глимепириду или к какому-либо неактивному компоненту препарата, к другим производным сульфонилмочевины или к сульфаниламидным препаратам (риск развития реакций гиперчувствительности);
- тяжелые нарушения функции печени;
- тяжелые нарушения функции почек (в т.ч. больные, находящиеся на гемодиализе);

- беременность и лактация.

С осторожностью

Следует обращать особое внимание на состояния, требующие *перевода больного на инсулинотерапию*: обширные ожоги, тяжелая множественная травма, большие хирургические вмешательства, а также на нарушения всасывания пищи и лекарственных средств в ЖКТ (кишечная непроходимость, парез кишечника и т.д.).

Применение в период беременности и лактации

Глимепирид противопоказан к применению у беременных женщин. В случае планируемой беременности или при наступлении беременности женщину следует перевести на инсулинотерапию.

Так как глимепирид, по видимому, проникает в грудное молоко, то его не следует назначать женщинам в период лактации. В таком случае необходимо перейти на инсулинотерапию или прекратить кормление грудью.

Способ применения и дозы

Начальная доза и подбор дозы

В начале лечения назначают по 1 мг Амарила 1 раз в день. При необходимости суточная доза может быть поэтапно увеличена под регулярным контролем концентрации глюкозы в крови (с интервалами в 1-2 недели) и в следующем порядке: 1 мг - 2 мг - 3 мг - 4 мг - 6 мг Амарила в сутки. Максимальная рекомендованная суточная доза - 6 мг.

Время и кратность приема суточной дозы определяется врачом с учетом образа жизни больного. Как правило, достаточно назначение суточной дозы в 1 прием непосредственно перед или во время обильного завтрака или, если суточная доза не была принята, непосредственно перед или во время первого обильного приема пищи. Таблетки Амарила принимают целиком, не разжевывая, с достаточным количеством жидкости (около 0,5 стакана). Очень важно не пропускать прием пищи после приема Амарила.

Продолжительность лечения

Как правило, лечение Амарилом бывает длительным.

Применение в комбинации с метформином

В случае недостаточной стабилизации концентрации глюкозы в крови у больных, принимающих метформин, может быть начата сопутствующая терапия Амарилом. При сохранении дозы метформина на прежнем уровне лечение Амарилом начинается с минимальной дозы в 1 мг, а затем его доза постепенно увеличивается в зависимости от желаемого уровня гликемического контроля, вплоть до максимальной суточной дозы в 6 мг. Комбинированная терапия должна проводиться под тщательным медицинским наблюдением.

Применение в комбинации с инсулином

В случаях, когда не удастся достигнуть нормализации концентрации глюкозы в крови приемом максимальной дозы Амарила в монотерапии или в комбинации с максимальной дозой метформина, возможна комбинация глимепирида с инсулином. В этом случае последняя, назначенная больному доза Амарила, остается неизменной. При этом лечение инсулином начинается с минимальной дозы, с возможным последующим постепенным увеличением дозы инсулина под контролем концентрации глюкозы в крови. Комбинированное лечение требует обязательного врачебного контроля. При поддержании длительного контроля гликемии данная комбинированная терапия может снизить потребность в инсулине почти на 40%.

Перевод больного с другого перорального гипогликемического препарата на Амарил

Не существует точного соотношения между дозами Амарила и других пероральных гипогликемических препаратов. При переводе с таких препаратов на Амарил начальная суточная доза последнего должна составлять 1 мг (даже в том случае, если больного переводят на Амарил с максимальной дозы другого перорального гипогликемического препарата). Любое повышение дозы Амарила следует проводить поэтапно с учетом ответа на глимепирид в соответствии с приведенными выше рекомендациями. Необходимо принимать во внимание используемую дозу и продолжительность эффекта предшествующего гипогликемического средства. В некоторых случаях, особенно при приеме гипогликемических препаратов с большим периодом полувыведения (например, хлорпропамида), может возникнуть необходимость во временном (в течение нескольких дней) прекращении лечения во избежание аддитивного эффекта, повышающего риск развития гипогликемии.

Перевод больного с инсулина на Амарил

В исключительных случаях, если пациенты с сахарным диабетом типа 2 получают инсулинотерапию, то при компенсации заболевания и при сохранной секреторной функции β -клеток поджелудочной железы им может быть показан перевод на Амарил. Перевод должен проводиться под тщательным наблюдением врача. При этом перевод больного на Амарил начинают с минимальной дозы глимепирида в 1 мг.

Применение при почечной и печеночной недостаточности
(См. раздел “Противопоказания”).

Побочное действие

Со стороны обмена веществ

В редких случаях возможно развитие гипогликемических реакций. Эти реакции, главным образом, возникают вскоре после приема препарата, и их не всегда удается легко купировать. Могут возникать: головная боль, чувство голода, тошнота, рвота, чувство усталости, сонливость, нарушения сна, беспокойство, агрессивность, нарушения концентрации, внимания и реакции, депрессия, спутанность сознания, речевые и зрительные расстройства, афазия, тремор, парез, сенсорные нарушения, головокружения, зрительные расстройства, нарушения координации, беспомощное состояние, потеря самоконтроля, делирий, церебральные судороги, спутанность или потеря сознания, включая коматозное состояние, поверхностное дыхание, брадикардия. Кроме этого, в результате адренергического механизма обратной связи могут возникать такие симптомы, как холодный, липкий пот, беспокойство, тахикардия, артериальная гипертензия, стенокардия и нарушения сердечного ритма.

Со стороны органов зрения

Во время лечения (особенно в его начале) могут наблюдаться транзиторные нарушения зрения, обусловленные изменением концентрации глюкозы в крови.

Со стороны системы органов пищеварения

Иногда могут отмечаться тошнота, рвота, ощущение тяжести или дискомфорта в эпигастрии, боли в животе, диарея; очень редко приводящие к прекращению лечения, в редких случаях - повышение активности печеночных ферментов, холестаз, желтуха, гепатит (вплоть до развития печеночной недостаточности).

Со стороны системы кроветворения

Редко возможна тромбоцитопения (от умеренной до тяжелой), лейкопения, гемолитическая или апластическая анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз и панцитопения.

Аллергические реакции

Иногда возможны зуд, крапивница, кожная сыпь. Такие реакции бывают, как правило, умеренно выраженными, но могут прогрессировать, сопровождаясь падением артериального давления, диспноэ, вплоть до развития анафилактического шока. При появлении симптомов крапивницы следует немедленно обратиться к врачу. Возможна перекрестная аллергия с другими производными сульфонилмочевины, сульфаниламидами, или подобными им веществами, также возможно развитие аллергического васкулита.

Прочие побочные действия

В исключительных случаях возможно развитие фотосенсибилизации, гипонатриемии. Если больной обнаруживает у себя какие-либо из вышеперечисленных побочных эффектов, другие нежелательные эффекты, ему следует посоветоваться с лечащим врачом.

Передозировка

После приема внутрь большой дозы глимепирида возможно развитие гипогликемии, продолжительностью от 12 до 72 часов, которая может повториться после первоначального восстановления концентрации глюкозы в крови. Гипогликемия почти всегда может быть быстро купирована немедленным приемом углеводов (глюкозы или сахара, например, в виде кусочка сахара, сладкого фруктового сока или чая). В связи с этим больной должен всегда иметь при себе не менее 20 г глюкозы (4 кусочка сахара). Сахарозаменители неэффективны в лечении гипогликемии. В большинстве случаев рекомендуется наблюдение в условиях стационара. Лечение включает индукцию рвоты, прием жидкости (вода или лимонад с активированным углем (адсорбентом) и сульфатом натрия (слабительным)). При приеме большого количества препарата показано промывание желудка, с последующим введением активированного угля и сульфата натрия. Клиническая картина тяжелой гипогликемии может быть похожа на клиническую картину ОНМК, поэтому она требует немедленного лечения под наблюдением врача, а при определенных обстоятельствах и госпитализации больного. Как можно скорее, начинают введение декстрозы, при необходимости в виде в/в струйного введения 50 мл 40% раствора, с последующим инфузионным введением 10% раствора с тщательным мониторингом концентрации глюкозы в крови. В дальнейшем лечение должно быть симптоматическим.

Симптомы гипогликемии могут быть сглажены или совсем отсутствовать у пожилых больных, у больных, страдающих вегетативной нейропатией или получающих одновременное лечение β -адреноблокаторами, клонидином, резерпином, гуанетидином или другими симпатолитическими средствами.

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

При лечении гипогликемии, развившейся вследствие нечаянного приема Амарила грудными или маленькими детьми, указанная доза декстрозы (50 мл 40% раствора) должна тщательно контролироваться для того, чтобы избежать опасной гипергликемии. В связи с этим необходимо непрерывное и тщательное мониторингирование концентрации глюкозы в крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Усиление гипогликемического действия и связанное с этим возможное развитие гипогликемии может наблюдаться при одновременном применении глимепирида с инсулином или другими пероральными гипогликемическими препаратами, метформином, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, аллопуринолом, анаболическими стероидами и мужскими половыми гормонами, хлорамфениколом, производными кумарина, цикло-, тро- и изофосфамидами, фенфлурамином, фибратами, флуоксетином, симпатолитиками (гуанетидином), ингибиторами моноаминоксидазы, миконазолом, пентоксифиллином (при парентеральном введении в высоких дозах), фенилбутазоном, азапропазоном, оксифенбутазоном, пробеницидом, хинолонами, салицилатами и аминосалициловой кислотой, сульфипиразоном, некоторыми сульфаниламидами длительного действия, тетрациклинами, тритоквалином.

Ослабление гипогликемического действия и связанное с этим повышение концентрации глюкозы в крови может наблюдаться при одновременном применении глимепирида с ацетазоламидом, барбитуратами, глюкокортикостероидами, диазоксидом, салуретиками, тиазидными диуретиками, эпинефрином и другими симпатомиметическими средствами, глюкагоном, слабительными средствами (при длительном применении), никотиновой кислотой (в высоких дозах) и производными никотиновой кислоты, эстрогенами и прогестогенами, фенотиазидами, хлорпромазином, фенитоином, рифампицином, гормонами щитовидной железы, солями лития.

Блокаторы H_2 -рецепторов, клонидин и резерпин способны как усиливать, так и ослаблять гипогликемическое действие глимепирида.

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

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

Особые указания

• Комбинированная терапия с метформином

У пациентов с недостаточно контролируемым сахарным диабетом типа 2 при применении в монотерапии максимальных доз метформина наблюдается значительное улучшение метаболического контроля при присоединении к лечению глимепирида (комбинированная терапия с метформином).

• Комбинированная терапия с инсулином

У пациентов с недостаточно контролируемым сахарным диабетом типа 2 при приеме максимальных доз глимепирида и метформина, может быть начата комбинированная терапия: глимепирид + инсулин. При использовании этой комбинации достигается улучшение метаболического контроля.

В первые недели лечения при нерегулярном приеме пищи или пропуске приема пищи может повыситься риск развития гипогликемии, что требует особо тщательного наблюдения за больным.

К факторам, способствующим развитию гипогликемии, относятся:

- нежелание или (особенно в пожилом возрасте) недостаточная способность больного к сотрудничеству с врачом;
- неполноценное, нерегулярное питание, пропуск приемов пищи, голодание, изменения привычной диеты;
- дисбаланс между физической нагрузкой и потреблением углеводов;

- употребление алкоголя, особенно в сочетании с пропуском приема пищи;
- нарушение функции почек;
- тяжелое нарушение функции печени;
- передозировка Амарила;
- некоторые некомпенсированные заболевания эндокринной системы, оказывающие влияние на углеводный обмен (например, нарушения функции щитовидной железы, гипопитарная недостаточность или недостаточность коры надпочечников);
- одновременное применение некоторых других лекарственных средств (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Врач должен быть информирован об указанных выше факторах и об эпизодах гипогликемии, поскольку они требуют особо строгого наблюдения за больным. При наличии таких факторов, повышающих риск развития гипогликемии, следует скорректировать дозу глимепирида или всю схему лечения. Это необходимо сделать также в случае интеркуррентного заболевания или изменения образа жизни больного.

Глимепирид следует принимать в рекомендуемых дозах и в назначенное время. Ошибки в применении препарата, например, пропуск приема никогда нельзя устранять посредством последующего приема более высокой дозы. Врач и больной должны заранее обговорить меры, которые следует принимать в случае таких ошибок (например, пропуск приема препарата или приема пищи) или в ситуациях, когда невозможен прием очередной дозы препарата в установленное время. Больной должен немедленно информировать врача в случае приема слишком высокой дозы препарата.

Если у пациента развилась гипогликемическая реакция при приеме 1 мг глимепирида в сутки, это указывает на то, что у этого пациента нормализация уровня глюкозы в крови может достигаться с помощью одной диеты.

Коррекция дозы

При достижении компенсации сахарного диабета типа 2 повышается чувствительность к инсулину. В связи с этим в процессе лечения может снизиться потребность в глимепириде. Во избежание развития гипогликемии необходимо временно уменьшить дозу или отменить глимепирид. Коррекция дозы должна проводиться также при изменении массы тела больного, при изменении его образа жизни, или при появлении других факторов, способствующих повышению риска развития гипо- или гипергликемии.

Адекватная диета, регулярные и достаточные физические упражнения и, при необходимости, снижение массы тела имеют такое же важное значение для достижения оптимального контроля уровня глюкозы в крови, как и регулярный прием глимепирида. Регулярный контроль уровня глюкозы в крови и гликозилированного гемоглобина помогает обнаружению первичной или вторичной резистентности к препарату.

Клиническими симптомами *гипергликемии* (недостаточного снижения уровня глюкозы в крови) являются: увеличение частоты мочеиспусканий, сильная жажда, сухость во рту и сухость кожных покровов.

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

Отсутствует опыт применения глимепирида у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени и почек или пациентов, находящихся на гемодиализе. Пациентам с

тяжелыми нарушениями функции почек и печени показан перевод на инсулинотерапию.

В стрессовых ситуациях (например, при травме, хирургическом вмешательстве, инфекционных заболеваниях, сопровождающихся лихорадкой) может возникнуть необходимость во временном переводе больного на инсулинотерапию.

В начале лечения, при переходе с одного лекарственного средства на другое, или при нерегулярном приеме глимепирида может иметь место обусловленное гипо- или гипергликемией снижение концентрации внимания и скорости психомоторных реакций больного. Это может отрицательно сказаться на способности к вождению автотранспорта или к управлению различными машинами и механизмами.

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

Форма выпуска

Таблетки, содержащие 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг глимепирида.

По 15 таблеток в блистере. По 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Список Б.

При температуре не выше +25°C в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производится компанией Авентис Фарма Дойчланд ГмбХ, Германия.

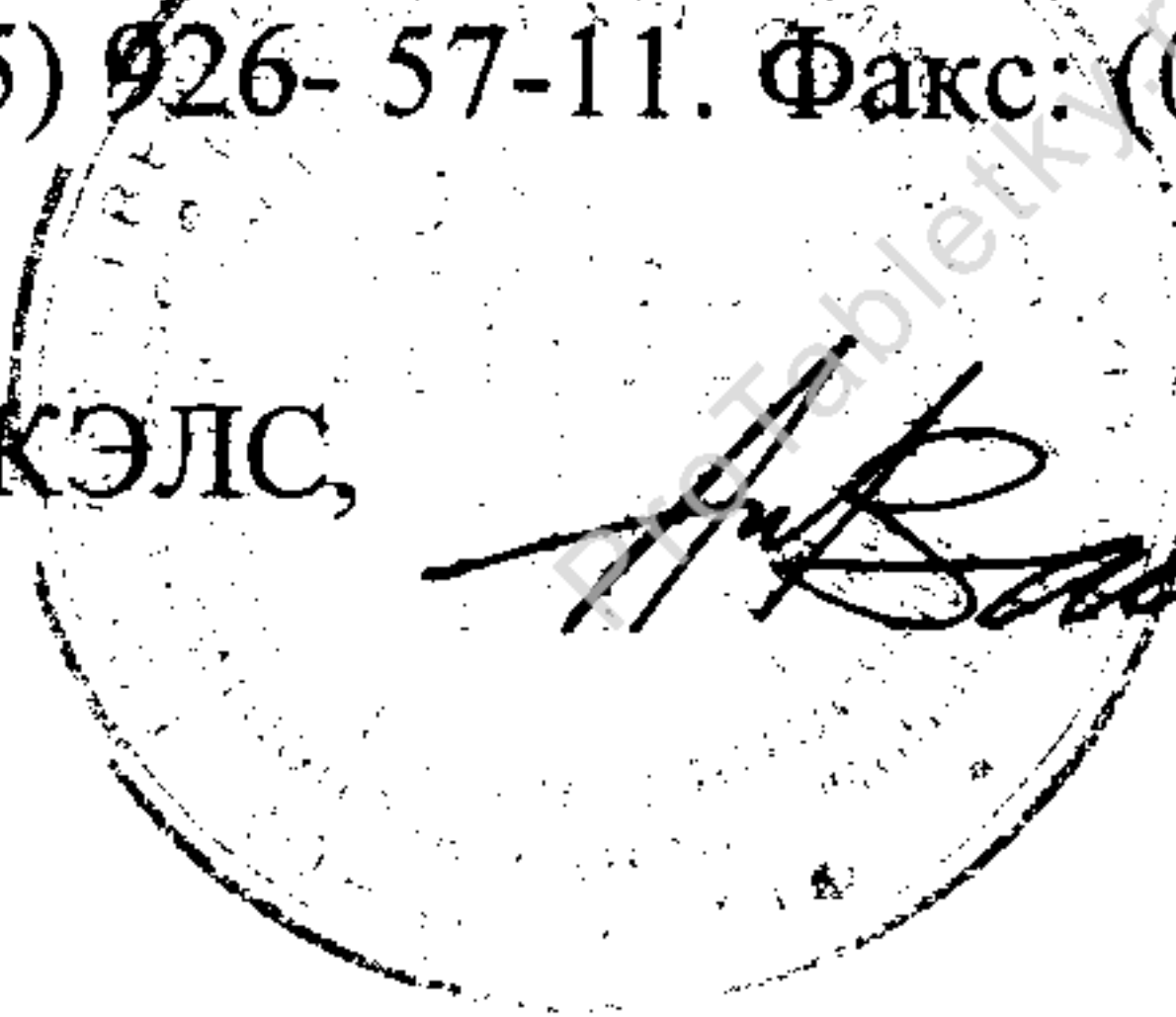
Брюнингштрассе, 50, Д-65926, Франкфурт-на-Майне, Германия.

Претензии потребителей направлять по адресу представительства компании в России:

101000, Москва, Уланский переулок, 5

Телефон: (095) 926- 57-11. Факс: (095) 926-57-10.

Директор ИДКЭЛС,
профессор



В.В.Чельцов

Представитель фирмы

А.Б.Раскуражев

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению
препарата Амарил® (Amaryl®)

Регистрационный номер и дата:

Торговое название: Амарил® (Amaryl®).

Международное непатентованное название (МНН): глимепирид / glimepiride.

Лекарственная форма: таблетки.

Состав

В одной таблетке Амарила 1,0 мг содержится:

активное вещество - 1 мг глимепирида.

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, карбоксиметилкрахмал натрия, повидон 25000, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, железа оксид красный (E172).

В одной таблетке Амарила 2,0 мг содержится:

активное вещество - 2 мг глимепирида.

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, карбоксиметилкрахмал натрия, повидон 25000, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, железа оксид желтый (E172), индигокармин.

В одной таблетке Амарила 3,0 мг содержится:

активное вещество - 3 мг глимепирида.

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, карбоксиметилкрахмал натрия, повидон 25000, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, железа оксид желтый (E172).

В одной таблетке Амарила 4,0 мг содержится:

активное вещество - 4 мг глимепирида.

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, карбоксиметилкрахмал натрия, повидон 25000, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, индигокармин.

Описание: продолговатые плоские таблетки с разделительной риской на обеих сторонах, розового цвета с гравировкой «NMK/логотип компании» на двух сторонах (1 мг), зеленого цвета с гравировкой «NMM/логотип компании» на двух сторонах (2 мг), бледно-желтого цвета с гравировкой «NMN/логотип компании» на двух сторонах (3 мг) и голубого цвета с гравировкой «NMO/логотип компании» на двух сторонах (4 мг).

Фармакотерапевтическая группа

Гипогликемическое средство для перорального применения группы сульфонилмочевины III поколения.

Код АТХ: A10BB12.

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Глимепирид, активное вещество Амарила, представляет собой гипогликемический (сахароснижающий) препарат для перорального применения - производное сульфонилмочевины новой (III) генерации.

Глимепирид стимулирует секрецию и высвобождение инсулина из бета-клеток поджелудочной железы (панкреатическое действие), улучшает чувствительность периферических тканей (мышечной и жировой) к действию собственного инсулина (внепанкреатическое действие).

Высвобождение инсулина

Производные сульфонилмочевины регулируют секрецию инсулина путем закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов, расположенных в цитоплазматической мембране бета-клеток поджелудочной железы. Закрывая калиевые каналы, они вызывают деполяризацию бета-клеток, что способствует открытию кальциевых каналов и увеличению поступления кальция внутрь клеток. Глимепирид с высокой замещающей скоростью соединяется и отсоединяется от белка бета-клеток поджелудочной железы (мол.масса 65 кД / SURX), который ассоциируется с АТФ-зависимыми калиевыми каналами, но отличается от обычного места связывания традиционных производных сульфонилмочевины (белок мол.массой 140 кД / SUR1). Указанный процесс приводит к высвобождению инсулина путем экзоцитоза, при этом качество секретируемого инсулина значительно меньше, чем при действии традиционных сульфонилмочевин. Наименьшее стимулирующее влияние глимепирида на секрецию инсулина обеспечивает и меньший риск развития гипогликемии.

• Экстрапанкреатическая активность

Кроме того, были показаны выраженные экстрапанкреатические эффекты глимепирида (уменьшение инсулинорезистентности, меньшее воздействие на сердечно-сосудистую систему, антиатерогенное, антиагрегационное и антиоксидантное действие), которыми также обладают и традиционные производные сульфонилмочевины, но в значительно меньшей степени.

Усиление утилизации глюкозы из крови периферическими тканями (мышечной и жировой) происходит с помощью специальных транспортных протеинов (ГЛЮТ1 и ГЛЮТ4), расположенных в клеточных мембранах. Транспорт глюкозы в эти ткани при сахарном диабете типа 2 является ограниченным по скорости этапом утилизации глюкозы. Глимепирид очень быстро увеличивает количество и активность молекул, транспортирующих глюкозу (ГЛЮТ1 и ГЛЮТ4), что приводит к увеличению усвоения глюкозы периферическими тканями.

Глимепирид оказывает более слабое ингибирующее влияние на K_{ATP} каналы кардиомиоцитов. При приеме глимепирида сохраняется способность метаболической адаптации миокарда к ишемии.

Глимепирид увеличивает активность гликозил-фосфатидилинозитол-специфической фосфолипазы C, с которой в изолированных мышечных и жировых клетках могут коррелировать вызываемые препаратом липогенез и гликогенез.

Фармакотерапевтическая группа

Гипогликемическое средство для перорального применения группы сульфонилмочевины III поколения.

Код АТХ: А10ВВ12.

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Глимепирид, активное вещество Амарила, представляет собой гипогликемический (сахароснижающий) препарат для перорального применения - производное сульфонилмочевины новой (III) генерации.

Глимепирид стимулирует секрецию и высвобождение инсулина из бета-клеток поджелудочной железы (панкреатическое действие), улучшает чувствительность периферических тканей (мышечной и жировой) к действию собственного инсулина (внепанкреатическое действие).

Высвобождение инсулина

Производные сульфонилмочевины регулируют секрецию инсулина путем закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов, расположенных в цитоплазматической мембране бета-клеток поджелудочной железы. Закрывая калиевые каналы, они вызывают деполяризацию бета-клеток, что способствует открытию кальциевых каналов и увеличению поступления кальция внутрь клеток. Глимепирид с высокой замещающей скоростью соединяется и отсоединяется от белка бета-клеток поджелудочной железы (мол.масса 65 кД / SURX), который ассоциируется с АТФ-зависимыми калиевыми каналами, но отличается от обычного места связывания традиционных производных сульфонилмочевины (белок мол.массой 140 кД / SUR1). Указанный процесс приводит к высвобождению инсулина путем экзоцитоза, при этом качество секретируемого инсулина значительно меньше, чем при действии традиционных сульфонилмочевин. Наименьшее стимулирующее влияние глимепирида на секрецию инсулина обеспечивает и меньший риск развития гипогликемии.

• Экстрапанкреатическая активность

Кроме того, были показаны выраженные экстрапанкреатические эффекты глимепирида (уменьшение инсулинорезистентности, меньшее воздействие на сердечно-сосудистую систему, антиатерогенное, антиагрегационное и антиоксидантное действие), которыми также обладают и традиционные производные сульфонилмочевины, но в значительно меньшей степени.

Усиление утилизации глюкозы из крови периферическими тканями (мышечной и жировой) происходит с помощью специальных транспортных протеинов (ГЛЮТ1 и ГЛЮТ4), расположенных в клеточных мембранах. Транспорт глюкозы в эти ткани при сахарном диабете типа 2 является ограниченным по скорости этапом утилизации глюкозы. Глимепирид очень быстро увеличивает количество и активность молекул, транспортирующих глюкозу (ГЛЮТ1 и ГЛЮТ4), что приводит к увеличению усвоения глюкозы периферическими тканями.

Глимепирид оказывает более слабое ингибирующее влияние на K_{ATP} каналы кардиомиоцитов. При приеме глимепирида сохраняется способность метаболической адаптации миокарда к ишемии.

Глимепирид увеличивает активность гликозил-фосфатидилинозитол-специфической фосфолипазы C, с которой в изолированных мышечных и жировых клетках могут коррелировать вызываемые препаратом липогенез и гликогенез.

Глимепирид ингибирует продукцию глюкозы в печени путем увеличения внутриклеточных концентраций фруктозо-2,6-бисфосфата, который в свою очередь *ингибирует глюконеогенез*.

Глимепирид избирательно ингибирует циклооксигеназу и снижает превращение арахидоновой кислоты в тромбоксан A₂, который способствует агрегации тромбоцитов, таким образом оказывая *антитромботическое действие*.

Глимепирид способствует нормализации содержания липидов, снижает уровень малонового альдегида в крови, что ведет к значительному снижению перекисного окисления липидов, это способствует *антиатерогенному действию препарата*.

Глимепирид повышает уровень эндогенного α -токоферола, активность каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы, что способствует *снижению выраженности окислительного стресса* в организме больного, который постоянно присутствует при сахарном диабете типа 2.

Фармакокинетика

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

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

В моче и фекалиях выявляются два неактивных метаболита, образующиеся в результате метаболизма в печени, один из них является гидроксипроизводным, а другой - карбоксипроизводным. После приема внутрь глимепирида терминальный период полувыведения этих метаболитов составляет 3-5 часов и 5-6 часов, соответственно.

Глимепирид выделяется с грудным молоком и проникает через плацентарный барьер. Препарат плохо проникает через гемато-энцефалический барьер.

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

Фармакокинетические параметры сходны у пациентов разного пола и различных возрастных групп. У пациентов с нарушениями функции почек (с низким клиренсом креатинина) наблюдалась тенденция к увеличению клиренса глимепирида и к снижению его средних концентраций в сыворотке крови, что по всей вероятности, обусловлено более быстрым выведением препарата вследствие более низкого связывания его с белком. Таким образом, у данной категории пациентов не имеется дополнительного риска кумуляции препарата.

Показания к применению

Сахарный диабет типа 2 (в монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформином или с инсулином).

Противопоказания

- сахарный диабет типа 1;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома;
- повышенная чувствительность к глимепириду или к какому-либо неактивному компоненту препарата, к другим производным сульфонилмочевины или к сульфаниламидным препаратам (риск развития реакций гиперчувствительности);
- тяжелые нарушения функции печени;
- тяжелые нарушения функции почек (в том числе, больные, находящиеся на гемодиализе);
- беременность и лактация.

С осторожностью

Следует обращать особое внимание на состояния, требующие *перевода больного на инсулинотерапию*: обширные ожоги, тяжелая множественная травма, большие хирургические вмешательства, а также на нарушения всасывания пищи и лекарственных средств в ЖКТ (кишечная непроходимость, парез кишечника и т.).

Применение в период беременности и лактации

Глимепирид противопоказан к применению у беременных женщин. В случае планируемой беременности или при наступлении беременности женщину следует перевести на инсулинотерапию.

Так как глимепирид, по видимому, проникает в грудное молоко, то его не следует назначать женщинам в период лактации. В таком случае необходимо перейти на инсулинотерапию или прекратить кормление грудью.

Способ применения и дозы*Начальная доза и подбор дозы*

В начале лечения назначают по 1 мг Амарила 1 раз в день. При необходимости суточная доза может быть поэтапно увеличена под регулярным контролем концентрации глюкозы в крови (с интервалами в 1-2 недели) и в следующем порядке: 1 мг- 2 мг- 3 мг- 4 мг- 6 мг Амарила в сутки. Максимальная рекомендованная суточная доза - 6 мг.

Время и кратность приема суточной дозы определяется врачом с учетом образа жизни больного. Как правило, достаточно назначение суточной дозы в 1 прием непосредственно перед или во время обильного завтрака или, если суточная доза не была принята, непосредственно перед или во время первого обильного приема пищи. Таблетки Амарила принимают целиком, не разжевывая, с достаточным количеством жидкости (около 0,5 стакана). Очень важно не пропускать прием пищи после приема Амарила.

Продолжительность лечения

Как правило, лечение Амарилем бывает длительным.

Применение в комбинации с метформином

В случае недостаточной стабилизации концентрации глюкозы в крови у больных, принимающих метформин, может быть начата сопутствующая терапия Амарилом. При сохранении дозы метформина на прежнем уровне лечение Амарилом начинается с минимальной дозы, а затем его доза постепенно увеличивается в зависимости от желаемого уровня гликемического контроля, вплоть до максимальной суточной дозы в 6 мг. Комбинированная терапия должна проводиться под тщательным медицинским наблюдением.

Применение в комбинации с инсулином

В случаях, когда не удастся достигнуть нормализации концентрации глюкозы в крови приемом максимальной дозы Амарила в монотерапии или в комбинации с максимальной дозой метформина, возможна комбинация глимепирида с инсулином. В этом случае последняя, назначенная больному доза Амарила, остается неизменной. При этом лечение инсулином начинается с минимальной дозы, с возможным последующим постепенным увеличением дозы инсулина под контролем концентрации глюкозы в крови. Комбинированное лечение требует обязательного врачебного контроля. При поддержании длительного контроля гликемии данная комбинированная терапия может снизить потребность в инсулине почти на 40%.

Перевод больного с другого перорального гипогликемического препарата на Амарил

Не существует точного соотношения между дозами Амарила и других пероральных гипогликемических препаратов. При переводе с таких препаратов на Амарил начальная суточная доза последнего должна составлять 1 мг (даже в том случае, если больного переводят на Амарил с максимальной дозы другого перорального гипогликемического препарата). Любое повышение дозы Амарила следует проводить поэтапно с учетом ответа на глимепирид в соответствии с приведенными выше рекомендациями. Необходимо принимать во внимание используемую дозу и продолжительность эффекта предшествующего гипогликемического средства. В некоторых случаях, особенно при приеме гипогликемических препаратов с большим периодом полувыведения (например, хлорпропамида), может возникнуть необходимость во временном (в течение нескольких дней) прекращении лечения во избежание аддитивного эффекта, повышающего риск развития гипогликемии.

Перевод больного с инсулина на Амарил

В исключительных случаях, если пациенты с сахарным диабетом типа 2 получают инсулинотерапию, то при компенсации заболевания и при сохранной секреторной функции β -клеток поджелудочной железы им может быть показан перевод на Амарил. Перевод должен проводиться под тщательным наблюдением врача. При этом перевод больного на Амарил начинают с минимальной дозы глимепирида в 1 мг.

Применение при почечной и печеночной недостаточности

Имеется в недостаточном объеме информация по использованию препарата у больных с почечной и печеночной недостаточностью (См. раздел "Противопоказания").

Побочное действие

Со стороны обмена веществ

В редких случаях возможно развитие гипогликемических реакций. Эти реакции, главным образом, возникают вскоре после приема препарата, и их не всегда удается легко купировать. Могут возникать: головная боль, чувство голода, тошнота, рвота, чувство усталости, сонливость, нарушения сна, беспокойство, агрессивность, нарушения концентрации, внимания и реакции, депрессия, спутанность сознания, речевые и зрительные расстройства, афазия, тремор, парез, сенсорные нарушения, головокружения, зрительные расстройства, нарушения координации, беспомощное состояние, потеря самоконтроля, делирий, церебральные судороги, спутанность и потеря сознания, включая коматозное состояние, поверхностное дыхание, брадикардия. Кроме этого, в результате адренергического механизма обратной связи могут возникать такие симптомы, как холодный, липкий пот, беспокойство, тахикардия, артериальная гипертензия, стенокардия и нарушения сердечного ритма.

Со стороны органов зрения

Во время лечения (особенно в его начале) могут наблюдаться транзиторные нарушения зрения, обусловленные изменением концентрации глюкозы в крови.

Со стороны системы органов пищеварения

Иногда могут отмечаться тошнота, рвота, ощущение тяжести или дискомфорта в эпигастрии, боли в животе, диарея; очень редко приводящие к прекращению лечения, в редких случаях - повышение активности печеночных ферментов, холестаза, желтуха, гепатит (вплоть до развития печеночной недостаточности).

Со стороны системы кроветворения

Редко возможна тромбоцитопения (от умеренной до тяжелой), лейкопения, гемолитическая или апластическая анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз и панцитопения.

Аллергические реакции

Иногда возможны зуд, крапивница, кожная сыпь. Такие реакции бывают, как правило, умеренно выраженными, но могут прогрессировать, сопровождаясь падением артериального давления, диспноэ, вплоть до развития анафилактического шока. При появлении симптомов крапивницы следует немедленно обратиться к врачу. Возможна перекрестная аллергия с другими производными сульфонилмочевины, сульфаниламидами, или подобными им веществами, также возможно развитие аллергического васкулита.

Прочие побочные действия

В исключительных случаях возможно развитие фотосенсибилизации, гипонатриемии. Если больной обнаруживает у себя какие-либо из вышеперечисленных побочных эффектов, другие нежелательные эффекты, ему следует посоветоваться с лечащим врачом.

Передозировка

После приема внутрь большой дозы глимепирида возможно развитие гипогликемии, продолжительностью от 12 до 72 часов, которая может повториться после первоначального восстановления концентрации глюкозы в крови. Гипогликемия почти всегда может быть быстро купирована немедленным приемом углеводов (глюкозы или сахара, например, в виде кусочка сахара, сладкого фруктового сока или чая). В связи с этим больной должен всегда иметь при себе не менее 20 г глюкозы (4 кусочка сахара). Сахарозаменители неэффективны в лечении гипогликемии. В большинстве случаев рекомендуется наблюдение в условиях стационара. Лечение включает индукцию рвоты, прием жидкости (вода или лимонад с активированным углем (адсорбентом) и сульфатом натрия (слабительным)). При приеме большого количества препарата показано промывание желудка, с

последующим введением активированного угля и сульфата натрия. Клиническая картина тяжелой гипогликемии может быть похожа на клиническую картину ОНМК, поэтому она требует немедленного лечения под наблюдением врача, а при определенных обстоятельствах и госпитализации больного. Как можно скорее, начинают введение декстрозы, при необходимости в виде в/в струйного введения 50 мл 40% раствора, с последующим инфузионным введением 10% раствора с тщательным мониторингом концентрации глюкозы в крови. В дальнейшем лечение должно быть симптоматическим.

Симптомы гипогликемии могут быть сглажены или совсем отсутствовать у пожилых больных, у больных, страдающих вегетативной нейропатией или получающих одновременное лечение β -адреноблокаторами, клонидином, резерпином, гуанетидином или другими симпатолитическими средствами.

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

При лечении гипогликемии, развившейся вследствие нечаянного приема Амарила грудными или маленькими детьми, указанная доза декстрозы (50 мл 40% раствора) должна тщательно контролироваться для того, чтобы избежать опасной гипергликемии. В связи с этим необходимо непрерывное и тщательное мониторирование концентрации глюкозы в крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Усиление гипогликемического действия и связанное с этим возможное развитие гипогликемии может наблюдаться при одновременном применении глимепирида с инсулином или другими пероральными гипогликемическими препаратами, метформином, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), аллопурином, анаболическими стероидами и мужскими половыми гормонами, хлорамфениколом, производными кумарина, цикло-, тро- и изофосаамидами, фенфлурамином, фибратами, флуоксетином, симпатолитиками (гуанетидином), ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), миконазолом, флуконазолом, пентоксифиллином (при парентеральном введении в высоких дозах), фенилбутазоном, азапропазоном, оксифенбутазоном, пробеницидом, хинолонами, салицилатами и аминсалициловой кислотой, сульфипиразоном, некоторыми сульфаниламидами длительного действия, тетрациклинами, тритоквалином.

Ослабление гипогликемического действия и связанное с этим повышение концентрации глюкозы в крови может наблюдаться при одновременном применении глимепирида с ацетазамидом, барбитуратами, глюкокортикостероидами, диазоксидом, сальуретиками, тиазидными диуретиками, эпинефрином и другими симпатомиметическими средствами, глюкагоном, слабительными средствами (при длительном применении), никотиновой кислотой (в высоких дозах) и производными никотиновой кислоты, эстрогенами и прогестогенами, фенотиазинами, хлорпромазином, фенитоином, рифампицином, гормонами щитовидной железы, солями лития.

Блокаторы H_2 -рецепторов, клонидин и резерпин способны как усиливать, так и ослаблять гипогликемическое действие глимепирида.

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

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

Особые указания

- **Комбинированная терапия с метформином**

У пациентов с недостаточно контролируемым сахарным диабетом типа 2 при применении в монотерапии максимальных доз метформина наблюдается значительное улучшение метаболического контроля при присоединении к лечению глимепирида (комбинированная терапия с метформином).

- **Комбинированная терапия с инсулином**

У пациентов с недостаточно контролируемым сахарным диабетом типа 2 при приеме максимальных доз глимепирида и метформина, может быть начата комбинированная терапия: глимепирид + инсулин. При использовании этой комбинации достигается улучшение метаболического контроля.

В первые недели лечения при нерегулярном приеме пищи или пропуске приема пищи может повыситься риск развития гипогликемии, что требует особо тщательного наблюдения за больным.

К факторам, способствующим развитию гипогликемии, относятся:

- нежелание или (особенно в пожилом возрасте) недостаточная способность больного к сотрудничеству с врачом;
- неполноценное, нерегулярное питание, пропуск приемов пищи, голодание, изменения привычной диеты;
- дисбаланс между физической нагрузкой и потреблением углеводов;
- употребление алкоголя, особенно в сочетании с пропуском приема пищи;
- нарушение функции почек;
- тяжелое нарушение функции печени;
- передозировка Амарила;
- некоторые некомпенсированные заболевания эндокринной системы, оказывающие влияние на углеводный обмен (например, нарушения функции щитовидной железы, гипофизарная недостаточность или недостаточность коры надпочечников);
- одновременное применение некоторых других лекарственных средств (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Врач должен быть информирован об указанных выше факторах и об эпизодах гипогликемии, поскольку они требуют особо строгого наблюдения за больным. При наличии таких факторов, повышающих риск развития гипогликемии, следует скорректировать дозу глимепирида или всю схему лечения. Это необходимо сделать также в случае интеркуррентного заболевания или изменения образа жизни больного.

Глимепирид следует принимать в рекомендуемых дозах и в назначенное время. Ошибки в применении препарата, например, пропуск приема никогда нельзя устранять посредством последующего приема более высокой дозы. Врач и больной должны заранее обговорить меры, которые следует принимать в случае таких ошибок (например, пропуск приема препарата или приема пищи) или в ситуациях, когда невозможен прием очередной дозы препарата в установленное время. Больной

должен немедленно информировать врача в случае приема слишком высокой дозы препарата.

Если у пациента развилась гипогликемическая реакция при приеме 1 мг глимепирида в сутки, это указывает на то, что у этого пациента нормализация уровня глюкозы в крови может достигаться с помощью одной диеты.

Коррекция дозы

При достижении компенсации сахарного диабета типа 2 повышается чувствительность к инсулину. В связи с этим в процессе лечения может снизиться потребность в глимепириде. Во избежание развития гипогликемии необходимо временно уменьшить дозу или отменить глимепирид. Коррекция дозы должна проводиться также при изменении массы тела больного, при изменении его образа жизни, или при появлении других факторов, способствующих повышению риска развития гипо- или гипергликемии.

Адекватная диета, регулярные и достаточные физические упражнения и, при необходимости, снижение массы тела имеют такое же важное значение для достижения оптимального контроля уровня глюкозы в крови, как и регулярный прием глимепирида. Регулярный контроль уровня глюкозы в крови и гликозилированного гемоглобина помогает обнаружению первичной или вторичной резистентности к препарату.

Клиническими симптомами *гипергликемии* (недостаточного снижения уровня глюкозы в крови) являются: увеличение частоты мочеиспусканий, сильная жажда, сухость во рту и сухость кожных покровов.

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

Отсутствует опыт применения глимепирида у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени и почек или пациентов, находящихся на гемодиализе. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек и печени показан перевод на инсулинотерапию.

В стрессовых ситуациях (например, при травме, хирургическом вмешательстве, инфекционных заболеваниях, сопровождающихся лихорадкой) может возникнуть необходимость во временном переводе больного на инсулинотерапию.

В начале лечения, при переходе с одного лекарственного средства на другое, или при нерегулярном приеме глимепирида может иметь место обусловленное гипо- или гипергликемией снижение концентрации внимания и скорости психомоторных реакций больного. Это может отрицательно сказаться на способности к вождению автотранспорта или к управлению различными машинами и механизмами.

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

Форма выпуска

Таблетки, содержащие 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг глимепирида.

По 15 таблеток в блистере. По 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше +25°C, в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Произведено компанией

Авентис Фарма Дойчланд ГмбХ (Германия), произведено Авентис Фарма С.п.А. (Италия).

Стабилименто ди Скоппито, Страда Статале 17 км 22, И-67019 Скоппито (Л'Аквила), Италия

Претензии потребителей направлять по адресу в России:

115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр.2.

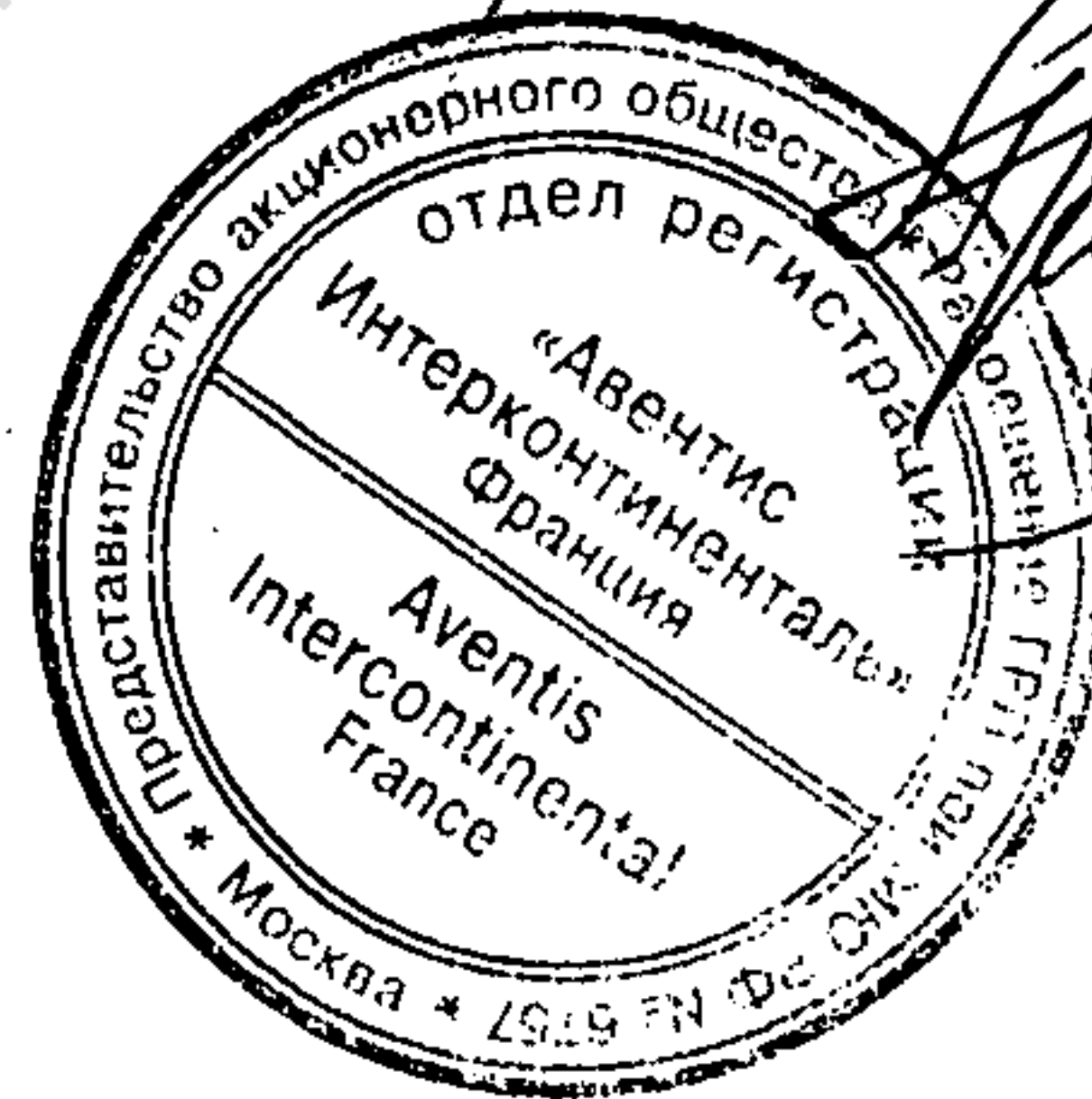
Телефон: (495) 721- 14-00. Факс: (495) 721-14-11.

Директор ИДКЭЛС, профессор



В.В. Чельцов

Представитель фирмы



А.Б. Раскуражев

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
АМАРИЛ®**

Регистрационный номер:

Торговое название: Амарил®

Международное непатентованное название (МНН): глимепирид.

Лекарственная форма: таблетки.

Состав

В одной таблетке Амарил® 1 мг содержится:

активное вещество - 1 мг глимепирида;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), повидон 25000, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, краситель железа оксид красный (Е 172).

В одной таблетке Амарил® 2 мг содержится:

активное вещество - 2 мг глимепирида;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), повидон 25000, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, краситель железа оксид желтый (Е 172), индигокармин (Е 132).

В одной таблетке Амарил® 3 мг содержится:

активное вещество - 3 мг глимепирида;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), повидон 25000, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, краситель железа оксид желтый (Е 172).

В одной таблетке Амарил® 4 мг содержится:

активное вещество - 4 мг глимепирида;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), повидон 25000, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, индигокармин (Е 132).

Описание

Амарил® 1 мг: таблетки розового цвета, продолговатые, плоские с разделительной риской на обеих сторонах. Гравировка NМК и стилизованная «h» на двух сторонах.

Амарил® 2 мг: таблетки зеленого цвета, продолговатые, плоские с разделительной риской на обеих сторонах. Гравировка NММ и стилизованная «h» на двух сторонах.

Амарил® 3 мг: таблетки бледно-желтого цвета, продолговатые, плоские с разделительной риской на обеих сторонах. Гравировка NMN и стилизованная «h» на двух сторонах.

Амарил® 4 мг: таблетки голубого цвета, продолговатые, плоские с разделительной риской на обеих сторонах. Гравировка NMO и стилизованная «h» на двух сторонах.

Фармакотерапевтическая группа

Гипогликемическое средство для приема внутрь группы сульфонилмочевины III поколения.

Код АТХ: A10BB12.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Секреция инсулина. Как и все другие производные сульфонилмочевины, глимепирид регулирует секрецию инсулина за счет взаимодействия с АТФ-чувствительными калиевыми каналами на мембранах бета-клеток. В отличие от других производных сульфонилмочевины глимепирид избирательно связывается с белком с молекулярной массой 65 килодальтон (kDa), находящимся в мембранах бета-клеток поджелудочной железы. Это взаимодействие глимепирида со связывающимся с ним белком регулирует открытие или закрытие АТФ-чувствительных калиевых каналов.

Глимепирид закрывает калиевые каналы. Это вызывает деполяризацию бета-клеток и приводит к открытию вольтаж-чувствительных кальциевых каналов и поступлению кальция внутрь клетки. В итоге, повышение внутриклеточной концентрации кальция активирует секрецию инсулина путем экзоцитоза.

Глимепирид гораздо быстрее и соответственно чаще вступает в связь и высвобождается из связи со связывающимся с ним белком, чем глибенкламид. Предполагается, что это свойство высокой скорости обмена глимепирида со связывающимся с ним белком обуславливает его выраженный эффект сенсibilизации бета-клеток к глюкозе и их защиту от десенсibilизации и преждевременного истощения.

Эффект повышения чувствительности тканей к инсулину. Глимепирид усиливает эффекты инсулина на поглощение глюкозы периферическими тканями.

Инсулиномиметический эффект. Глимепирид обладает эффектами, подобными эффектам инсулина на поглощение глюкозы периферическими тканями и выход глюкозы из печени.

Поглощение глюкозы периферическими тканями осуществляется путем ее транспорта внутрь мышечных клеток и адипоцитов. Глимепирид непосредственно увеличивает количество транспортирующих глюкозу молекул в плазменных

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 и образование атеросклеротических бляшек. Глимепирид уменьшает агрегацию тромбоцитов *in vitro* и *in vivo*. Этот эффект по-видимому, связан с селективным ингибированием циклооксигеназы, которая отвечает за образование тромбоксана A, важного эндогенного фактора агрегации тромбоцитов.

Антиатерогенное действие препарата. Глимепирид способствует нормализации содержания липидов, снижает уровень 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. Глимепирид повышает уровень эндогенного α -токоферола, активность каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы.

Сердечно-сосудистые эффекты. Через АТФ-чувствительные калиевые каналы (смотри выше), производные сульфонилмочевины также оказывают воздействие на сердечно-сосудистую систему. По сравнению с традиционными производными сульфонилмочевины, глимепирид оказывает достоверно меньший эффект на сердечно-сосудистую систему. Он снижает агрегацию тромбоцитов и приводит к значимому уменьшению образования атеросклеротических бляшек.

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

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

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

Комбинированная терапия с инсулином. У пациентов с достижением недостаточного метаболического контроля при приеме максимальных доз глимепирида может быть начата одновременная терапия инсулином. По результатам двух исследований при применении этой комбинации достигается такое же улучшение метаболического

контроля, как и при применении только одного инсулина; однако, при комбинированной терапии требуется более низкая доза инсулина.

Применение у детей

Данные по долгосрочной эффективности и безопасности при применении препарата у детей отсутствуют.

Фармакокинетика

При многократном приеме глимепирида в суточной дозе 4 мг максимальная концентрация в сыворотке крови (C_{max}) достигается примерно через 2,5 ч. и составляет 309 нг/мл. Существует линейное соотношение между дозой и максимальной плазменной концентрацией глимепирида (C_{max}), а также между дозой и площадью под кривой «концентрация - время» (AUC). При приеме внутрь глимепирида его абсолютная биодоступность является полной. Прием пищи не оказывает существенного влияния на абсорбцию, за исключением незначительного замедления ее скорости. Для глимепирида характерен очень низкий объем распределения (около 8,8 л), приблизительно равный объему распределения альбумина, высокая степень связывания с белками плазмы (более 99%) и низкий клиренс (около 48 мл/мин). Средний период полувыведения, определяемый по сывороточным концентрациям в условиях многократного приема препарата, составляет приблизительно 5-8 часов. После приема высоких доз, отмечается незначительное увеличение периодов полувыведения.

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

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

Глимепирид выделяется с грудным молоком и проникает через плацентарный барьер.

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

Фармакокинетические параметры сходны у пациентов разного пола и различных возрастных групп. У пациентов с нарушениями функции почек (с низким клиренсом креатинина) наблюдается тенденция к увеличению клиренса глимепирида и к снижению его средних концентраций в сыворотке крови, что по всей вероятности, обусловлено более быстрым выведением препарата вследствие более низкого связывания его с белком. Таким образом, у данной категории пациентов отсутствует дополнительный риск кумуляции препарата.

Показания к применению

Сахарный диабет 2 типа (в монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформином или инсулином).

Противопоказания

- Сахарный диабет 1 типа.

- Диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома.
- Повышенная чувствительность к глимепириду или к какому-либо вспомогательному веществу препарата, к другим производным сульфонилмочевины или к другим сульфаниламидным препаратам (риск развития реакций гиперчувствительности).
- Тяжелые нарушения функции печени (отсутствие клинического опыта применения).
- Тяжелые нарушения функции почек, в том числе, у больных, находящихся на гемодиализе (отсутствие клинического опыта применения).
- Беременность и период лактации.
- Детский возраст (отсутствие клинического опыта применения).
- Редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

- В первые недели лечения (повышенный риск развития гипогликемии).
- При наличии факторов риска для развития гипогликемии (см. раздел «Особые указания», 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).

Применение в период беременности и лактации

Глимепирид противопоказан к применению у беременных женщин. В случае планируемой беременности или при наступлении беременности женщину следует перевести на инсулинотерапию.

Глимепирид проникает в грудное молоко, поэтому его нельзя принимать в период кормления грудью. В этом случае необходимо перейти на инсулинотерапию или прекратить кормление грудью.

Способ применения и дозы

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

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

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

Действия пациента при ошибках при приеме препарата (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.

Прием препарата

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

Начальная доза и подбор дозы

Начальная доза составляет 1 мг глимепирида 1 раз в день.

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

Диапазон доз у пациентов с хорошо контролируемым сахарным диабетом

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

Режим дозирования

Время приема препарата 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 в течение суток.

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

Очень важно после приема таблеток 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 Амарил®.

Состояния, при которых также может потребоваться коррекция дозы глимепирида:

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

Продолжительность лечения

Лечение глимепиридом обычно проводится длительно.

Перевод больного с другого гипогликемического средства для приема внутрь на Амарил®

Не существует точного соотношения между дозами препарата Амарил® и других гипогликемических средств для приема внутрь. Когда другое гипогликемическое средство для приема внутрь заменяется на препарат Амарил®, рекомендуется, чтобы

процедура его назначения была такой же, как при первоначальном назначении препарата Амарил®, то есть лечение должно начинаться с начальной дозы 1 мг (даже в том случае, если больного переводят на Амарил® с максимальной дозы другого гипогликемического препарата для приема внутрь). Любое повышение дозы следует проводить поэтапно с учетом реакции на глимепирид в соответствии с приведенными выше рекомендациями.

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

Применение в комбинации с метформином

У пациентов с недостаточно контролируемым сахарным диабетом при приеме максимальных суточных доз или глимепирида или метформина может быть начато лечение комбинацией этих двух препаратов. При этом проводившееся ранее лечение или глимепиридом или метформином продолжается на том же самом уровне доз, а дополнительный прием метформина или глимепирида начинают с низкой дозы, которая затем титруется в зависимости от целевого уровня метаболического контроля вплоть до максимальной суточной дозы. Комбинированная терапия должна начинаться под строгим медицинским наблюдением.

Применение в комбинации с инсулином

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

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Имеется ограниченное количество информации по использованию препарата у больных с почечной недостаточностью. Пациенты с нарушенной функцией почек могут быть более чувствительны к гипогликемическому эффекту глимепирида (см. разделы «Фармакокинетика», «Противопоказания»).

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Имеется ограниченное количество информации по использованию препарата при печеночной недостаточности (см. раздел «Противопоказания»).

Применение у детей

Данных по применению препарата у детей недостаточно

Побочное действие

Со стороны обмена веществ

В результате гипогликемического действия препарата Амарил® 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, бдительности и скорости реакций, депрессия,

спутанность сознания, речевые расстройства, афазия, зрительные расстройства, тремор, парез, сенсорные нарушения, 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, артериальная гипертензия, стенокардия, сердцебиение и нарушения сердечного ритма.

Клиническая картина тяжелой гипогликемии может быть похожа на инсульт.

Симптомы гипогликемии почти всегда исчезают после ее устранения.

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 набухаемости хрусталиков, зависящее от концентрации глюкозы в крови, и за счет этого изменение показателя преломления хрусталиков.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

В редких случаях: тошнота, рвота, ощущение тяжести или переполнения в эпигастрии, боли в животе, диарея.

В отдельных случаях: гепатит, повышение активности «печеночных» ферментов и/или холестаз и желтуха, которые могут прогрессировать до угрожающей жизни печеночной недостаточности, но могут подвергнуться обратному развитию при отмене препарата.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы

Редко: тромбоцитопения

В отдельных случаях: лейкопения, гемолитическая анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз и панцитопения.

Общие нарушения

В редких случаях возможны аллергические и псевдоаллергические реакции, такие как зуд, крапивница, кожная сыпь. Такие реакции могут переходить в тяжелые реакции с одышкой, резким снижением артериального давления, которые иногда могут прогрессировать вплоть до анафилактического шока. При появлении симптомов крапивницы следует немедленно обратиться к врачу.

В отдельных случаях могут возникнуть снижение сывороточных концентраций натрия, аллергический васкулит, фотосенсибилизация.

Передозировка

Симптомы передозировки

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

Лечение передозировки

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 больной 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, больному необходимо тщательное медицинское наблюдение. Следует помнить, что гипогликемия может возобновиться после первоначального восстановления концентрации глюкозы в крови.

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

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

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

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

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

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

инсулин и другие гипогликемические средства для приема внутрь, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), анаболические стероиды и мужские половые гормоны, хлорамфеникол, производные кумарина, циклофосфамид, дизопирамид, фенфлурамин, фенирамидол, фибраты, флуоксетин, гуанетидин, ифосфамид, ингибиторы моноаминооксидазы (МАО), флуконазол, пара-аминосалициловая кислота, пентоксифиллин (высокие парентеральные дозы), фенилбутазон, азапропазон, оксифенбутазон, пробенецид, хинолоны, салицилаты, сульфинпиразон, кларитромицин, сульфаниламиды, тетрациклины, тритоквалин, трофосфамид.

Ослабление гипогликемического действия и связанное с этим повышение концентрации глюкозы в крови может наблюдаться при сочетании с одним из перечисленных ниже препаратов:

ацетазамид, барбитураты, глюкокортикостероиды, диазоксид, диуретики, эпинефрин и другие симпатомиметические средства, глюкагон, слабительные средства (при длительном применении), никотиновая кислота (в высоких дозах), эстрогены и прогестогены, фенотиазины, фенитоин, рифампицин, йодсодержащие гормоны щитовидной железы.

Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, бета-адреноблокаторы, клонидин и резерпин способны, как усиливать, так и ослаблять гипогликемическое действие глимепирида.

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

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

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

Особые указания

В особых клинических стрессовых состояниях, таких как травма, хирургические вмешательства, инфекции, протекающие с фебрильной температурой, возможно ухудшение метаболического контроля у пациентов с сахарным диабетом, и им может потребоваться временный перевод на инсулинотерапию для поддержания адекватного метаболического контроля.

В первые недели лечения может возрасти риск развития гипогликемии и поэтому в это время требуется особенно тщательный контроль концентрации глюкозы в крови.

К факторам, способствующим риску развития гипогликемии относятся:

- нежелание или неспособность пациента (более часто наблюдающаяся у пациентов пожилого возраста) к сотрудничеству с врачом;
- недоедание, нерегулярный прием пищи или пропуски приема пищи;
- дисбаланс между физическими нагрузками и потреблением углеводов;
- изменение диеты;
- употребление алкоголя, особенно в сочетании с пропусками приема пищи;
- тяжелые нарушения функции почек;

- тяжелые нарушения функции печени (у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени показан перевод на инсулинотерапию, по крайней мере, до достижения метаболического 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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- прием глимепирида при отсутствии показаний к его приему.

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

Те симптомы гипогликемии, которые отражают адренергическую контррегуляцию организма в ответ на гипогликемию (см. раздел «Побочное действие»), могут быть слабо выраженными или отсутствовать при постепенном развитии гипогликемии, у пациентов пожилого возраста, у пациентов с нейропатией вегетативной нервной системы или у пациентов, получающих бета-адреноблокаторы, клонидин, резерпин, гуанетидин и другие симпатолитические средства.

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

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

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

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

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

Влияние на способность управления транспортными средствами и другими механизмами.

В случае развития гипогликемии или гипергликемии, особенно в начале лечения или после изменения лечения, или когда препарат не принимается регулярно, возможно снижение внимания и скорости психомоторных реакций. Это может нарушить способность пациента управлять транспортными средствами или другими механизмами.

Форма выпуска

Таблетки 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг.

По 15 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги. По 2, 4, 6 или 8 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 30° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Список Б.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Название и адрес фирмы-производителя

Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия, произведено Санофи-Авентис С.п.А. (Италия).

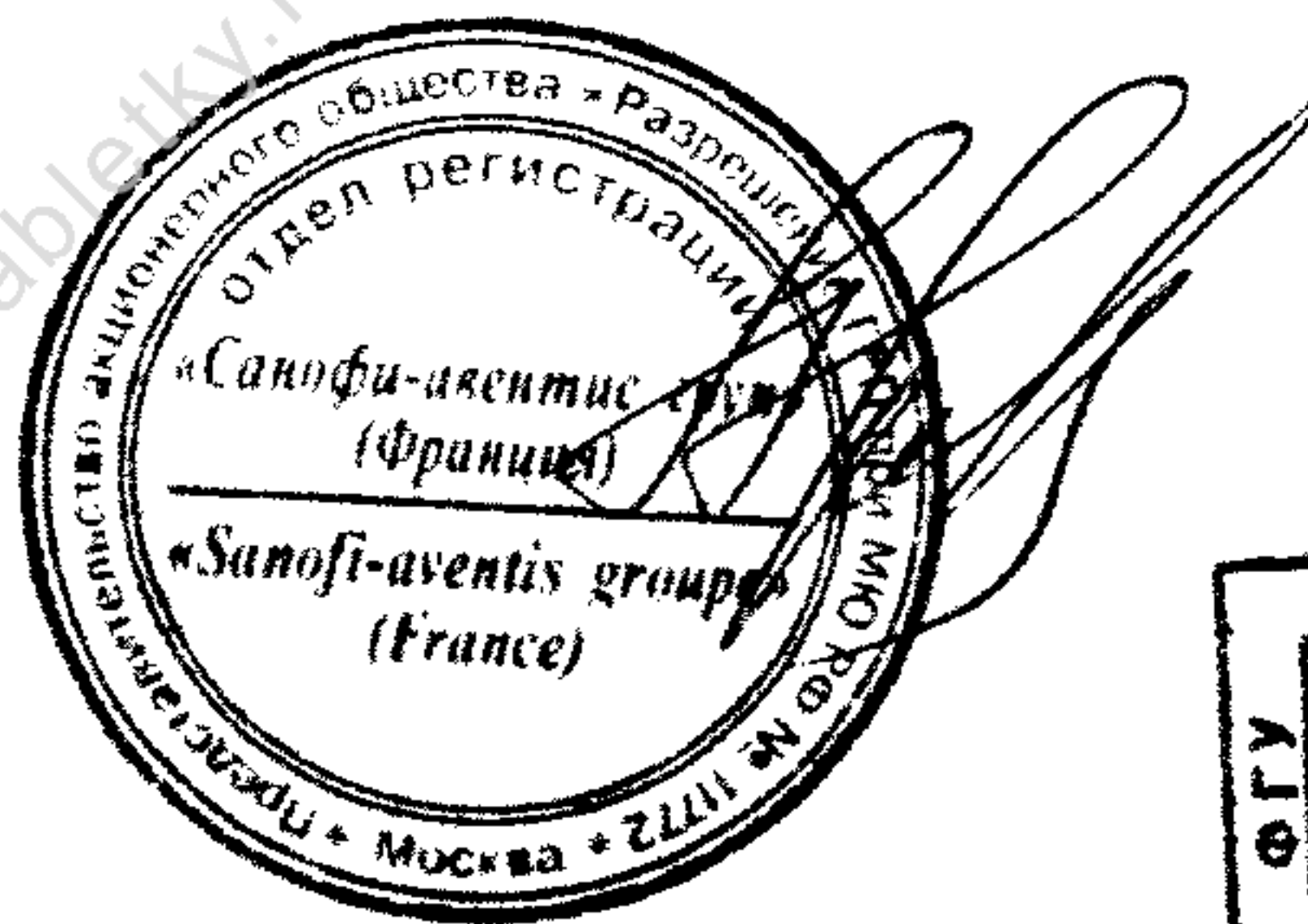
Стабилименто ди Скоппито, Страда Статале 17, км 22, И-67019 Скоппито (Л'Аквила), Италия

Претензии потребителей направлять по адресу в России:

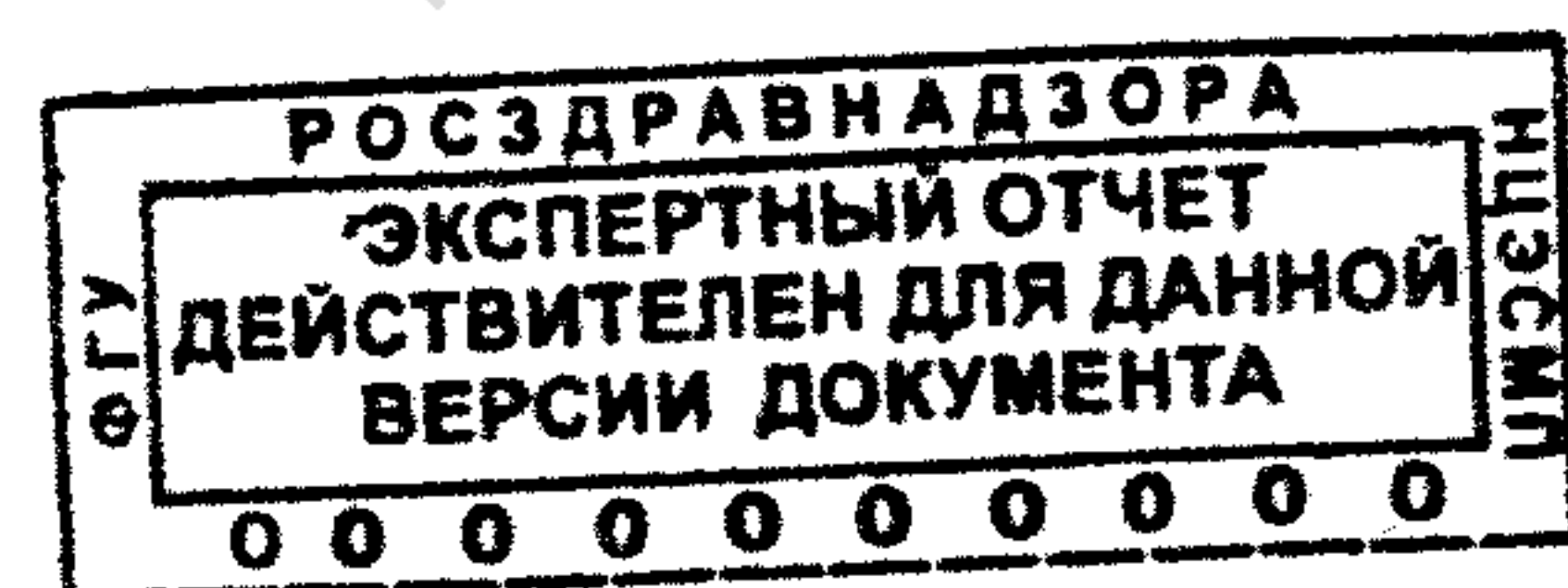
115035, г. Москва, ул. Садовническая, д.82, стр.2.

Телефон: (495) 721-14-00. Факс: (495) 721-14-11.

Представитель фирмы



А.Б. Раскуражев



Больше информации об этом лекарстве на ПроТаблетки

<https://protabletky.ru/amaryl/>