

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ДІАПІРИД
(DIAPIRIDE)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: glimepiride; 1-[[*para*-[2-(3-етил-4-метил-2-оксо-3-піролін-1-карбоксамідо)етил]феніл]сульфоніл]-3-(*транс*-4-метилциклогексил)сечовина;

основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з плоскою поверхнею, зі скошеними краями і рискою; на поверхні таблеток допускаються вкраплення. Діапірид 2 мг – таблетки від блідо-зеленого до зеленого кольору; Діапірид 3 мг – таблетки від блідо-жовтого до жовтого кольору; Діапірид 4 мг – таблетки від блідо-блакитного до блакитного кольору;

склад: 1 таблетка містить 2 мг, або 3 мг, або 4 мг глімепіриду;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна (102), натрію крохмальгліколят, повідон (25), магнію стеарат. Таблетки Діапірид 2 мг додатково містять заліза оксид жовтий, індигокармін; Діапірид 3 мг – заліза оксид жовтий; Діапірид 4 мг – індигокармін.

Форма випуску. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Пероральні гіпоглікемізуючі засоби. Глімепірид.
Код АТС А10В В12.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Гіпоглікемічний засіб, похідне сульфанілсечовини пролонгованої дії. Цукрознижуючий ефект препарату зумовлений комплексним механізмом панкреатичної та екстрапанкреатичної дії.

Панкреатична дія полягає в стимуляції секреції інсуліну β -клітинами підшлункової залози, що супроводжується мобілізацією і посиленням викиду ендogenousного інсуліну. Цей ефект зумовлений тим, що глімепірид з високою заміщуючою швидкістю з'єднується та від'єднується від білка β -клітин підшлункової залози, який асоціюється з АТФ-залежними калієвими каналами, але відрізняється від звичайного місця зв'язування похідних сульфанілсечовини 1-го і 2-го покоління. В результаті інсулін вивільняється шляхом екзоцитозу, при цьому кількість інсуліну, що секретується, значно менша, ніж при дії традиційних похідних сульфанілсечовини. Такий відносно м'який стимулюючий вплив глімепіриду на секрецію інсуліну забезпечує і менший ризик розвитку гіпоглікемії.

Екстрапанкреатична дія глімепіриду характеризується різноманітністю ефектів, провідними з яких є підвищення чутливості периферичних тканин (м'язової і жирової) до інсуліну зі збільшенням кількості та активності білків, що транспортують глюкозу через клітинні мембрани, і пригнічення синтезу глюкози в печінці зі збільшенням внутрішньоклітинної концентрації фруктозо-2,6-біфосфату, який гальмує глюконеогенез. До інших екстрапанкреатичних ефектів глімепіриду належить: зниження агрегації тромбоцитів у результаті вибіркового пригнічення циклооксигенази та перетворення арахідонової кислоти в тромбоксан А₂, який активує агрегацію тромбоцитів; підвищення рівня ендogenousного α -токоферолу і активності антиоксидантних ферментів (каталази, глутатіонпероксидази, супероксиддисмутази), що сприяє зниженню вираженості окислювального стресу, який постійно присутній при цукровому діабеті; антиатерогенна дія в результаті активації специфічної фосфоліпази С.

Глімепірид не чинить негативного впливу на здатність метаболічної адаптації міокарду до ішемії (на відміну від глібенкламіду).

Максимальний гіпоглікемічний ефект препарату виявляється через 2-3 год після прийому, продовжується більше 24 год і є дозозалежним.

Фармакокінетика. При прийомі глімепіриду в добовій дозі 4 мг максимальна концентрація в

сироватці крові досягається приблизно через 2,5 год і становить 309 нг/мл; існує лінійне співвідношення між дозою і максимальною концентрацією глімепіриду в крові, а також між дозою і площею під кривою «концентрація-час». Глімепірид має абсолютну біодоступність. Прийом їжі значно не впливає на абсорбцію, за винятком незначного уповільнення швидкості абсорбції.

Для глімепіриду характерні дуже низький об'єм розподілу (близько 8,8 л), який приблизно дорівнює об'єму розподілу альбуміну, високий ступінь зв'язування з білками плазми (більше 99%) і низький кліренс (близько 48 мл/хв). Глімепірид виділяється з грудним молоком і проникає крізь плацентарний бар'єр. Погано проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Глімепірид біотрансформується в організмі на 2 метаболіти, які утворюються в результаті метаболізму глімепіриду в печінці і являють собою гідроксильоване і карбоксильоване похідне глімепіриду. Період напіввиведення глімепіриду при його плазматичних концентраціях в сироватці, які відповідають багаторазовому режиму дозування, становить 5-8 год. Після прийому глімепіриду у високих дозах період напіввиведення збільшується. Після однократного прийому внутрішньої дози глімепіриду, який мічений радіоактивною меткою, 58% її виявлялося в сечі і 35% - у калі. Незмінена активна речовина в сечі не виявляється. Період напіввиведення гідроксильованого і карбоксильованого метаболіту глімепіриду становив близько 3-6 год і 5-6 год відповідно.

У пацієнтів з порушенням функції нирок (низький кліренс креатиніну) спостерігалася тенденція до підвищення кліренсу глімепіриду і до зниження його середньої концентрації в крові, що, цілком імовірно, зумовлено більш швидким виведенням препарату внаслідок більш низького зв'язування з білками. Таким чином, у даної категорії пацієнтів немає додаткового ризику кумуляції глімепіриду.

Фармакокінетичні параметри глімепіриду подібні у пацієнтів різної статі та різних вікових груп.

Показання для застосування. Цукровий діабет II типу (інсуліннезалежний) у дорослих як монотерапія або в комбінації з метформіном або інсуліном.

Спосіб застосування та дози. Призначають внутрішньо, перед рясним сніданком або перед обідом. Таблетки ковтають не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини (близько ½ склянки). Дуже важливо не пропускати прийом їжі після прийому Діапіриду.

Початкова і підтримуюча дози, час прийому і розподіл добової дози встановлюються індивідуально на підставі результатів регулярного визначення рівня глюкози в крові і сечі. Початкова доза препарату становить 1 мг глімепіриду 1 раз на добу. За необхідності підвищення добової дози проводять при регулярному контролі рівня глюкози в крові, поступово збільшуючи дозу кожні 1-2 тижні за схемою: 1 мг – 2 мг – 3 мг – 4 мг – 6 мг. В окремих випадках добова доза глімепіриду може бути збільшена до 8 мг. Звичайно добову дозу приймають одноразово.

Для хворих на добре компенсований цукровий діабет діапазон добових доз звичайно становить 1-4 мг глімепіриду; лише в окремих хворих необхідний ефект досягається при прийомі добових доз 6 мг і більше. Максимальна добова доза – 6 мг, в окремих випадках – 8 мг. Препарат застосовується тривало.

У випадку компенсації цукрового діабету підвищується чутливість тканин до інсуліну, у зв'язку з чим потреба в глімепіриді може знизитися, що вимагає тимчасового зниження дози або відміни препарату (на підставі результатів аналізу рівня глюкози в крові і сечі). При зміні маси тіла або способу життя пацієнта, а також з появою факторів, які сприяють підвищенню ризику розвитку гіпо- або гіперглікемії, необхідно провести корекцію дози.

Застосування в комбінації з метформіном. Діапірид у комбінації з метформіном призначають при недостатній стабілізації концентрації глюкози в крові у хворих, які знаходяться на монотерапії метформіном. При збереженні дози метформіну на попередньому рівні лікування Діапіридом починають з мінімальної дози 1 мг, поступово підвищуючи дозу залежно від бажаного рівня глікемічного контролю, аж до максимальної добової дози 6 мг.

Застосування в комбінації з інсуліном. Діапірид у комбінації з інсуліном призначають у випадку, коли не вдається досягти нормалізації концентрації глюкози в крові прийомом максимальної дози Діапіриду як монотерапії або в комбінації з максимальною дозою метформіну. При цьому на фоні останньої

призначеної хворому дози Діапіриду лікування інсуліном починається з його мінімальної дози, з можливим подальшим поступовим підвищенням дози інсуліну під контролем концентрації глюкози в крові. Комбіноване лікування вимагає обов'язкового лікарського контролю. При підтримці тривалого контролю глікемії дана комбінована терапія може знизити потребу в інсуліні на 40%.

Переведення хворого на Діапірид з іншого перорального гіпоглікемічного засобу. Точного співвідношення між дозами глімепіриду та інших пероральних гіпоглікемічних препаратів не існує. При переведенні з таких препаратів (включаючи їх максимальне дозування) на Діапірид початкова доза глімепіриду повинна становити 1 мг. Будь-яке підвищення дози Діапіриду слід проводити поетапно, з урахуванням відповіді на глімепірид. Необхідно брати до уваги дозу, що застосовувалась, і тривалість ефекту попереднього перорального гіпоглікемічного засобу. В деяких випадках, особливо при попередньому прийомі гіпоглікемічних препаратів з великим періодом напіввиведення (наприклад хлорпропаміду), може виникнути необхідність у тимчасовому (на кілька днів) припиненні лікування, щоб уникнути аддитивного ефекту, який підвищує ризик розвитку гіпоглікемії.

Переведення хворого з інсуліну на Діапірид. У виняткових випадках, коли хворі на інсуліннезалежний цукровий діабет (II тип) одержують інсулінотерапію, при компенсації захворювання і при збереженій секреторній функції β -клітин підшлункової залози їм може бути показано переведення з інсуліну на глімепірид. Переведення на Діапірид повинно проводитися під ретельним спостереженням лікаря. При цьому початкова доза Діапіриду становить 1 мг.

Тривалість лікування в кожному окремому випадку визначає лікар.

Досвід застосування препарату для лікування дітей відсутній.

Побічна дія. *З боку обміну речовин:* гіпоглікемія (головний біль, відчуття голоду, нудота, блювання). Рідко - відчуття втоми, сонливість, порушення сну, занепокоєння, агресивність, порушення концентрації уваги і реакції, депресія, сплутаність свідомості, мовні і зорові розлади, афазія, тремор, сенсорні порушення, запаморочення, порушення координації, втрата самоконтролю. Дуже рідко - делірій, церебральні судоми, втрата свідомості, кома, поверхневе дихання, брадикардія. Крім того, в результаті адренергічного механізму зворотного зв'язку інколи можуть виникати такі симптоми: холодний липкий піт, тахікардія, артеріальна гіпертензія, стенокардія, порушення серцевого ритму.

З боку травного тракту: нудота, блювання, відчуття тяжкості або дискомфорту в епігастрії, біль у животі, діарея, в рідких випадках можливі підвищення активності печінкових трансаміназ, порушення функції печінки (холестази і жовтуха), гепатит, печінкова недостатність.

З боку системи крові: тромбоцитопенія (від помірної до тяжкої), рідко – лейкоцитопенія, гемолітична або апластична анемія, еритроцитопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз і панцитопенія (внаслідок мієлосупресії).

З боку органа зору: транзиторні порушення зору, зумовлені зміною концентрації глюкози в крові (особливо на початку лікування).

Алергічні реакції: шкірний свербіж, кропив'янка, висип; рідко - диспноє, зниження артеріального тиску, алергічний васкуліт, фотосенсибілізація. Алергічні і псевдоалергічні реакції, як правило, - помірні, але можуть прогресувати, супроводжуючись диспноє та зниженням артеріального тиску аж до шоку. Можлива перехресна алергія з іншими похідними сульфанілсечовини, сульфаніламидами.

Інші: гіпонатріємія.

При появі значних побічних ефектів препарат відмінюють і проводять симптоматичну терапію.

Протипоказання. Інсулінзалежний цукровий діабет (I типу), діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома і кома, індивідуальна гіперчутливість до глімепіриду і допоміжних компонентів препарату, до інших похідних сульфанілсечовини або сульфаніламідних препаратів, вагітність, лактація, дитячий вік.

Передозування. При передозуванні глімепіриду розвивається гіпоглікемія тривалістю 12-72 год, яка може повторитися після первісного відновлення концентрації глюкози в крові. *Симптоми:* посилення потовиділення, відчуття тривоги, тахікардія, підвищення артеріального тиску, відчуття серцебиття, болі в області серця, аритмія, головний біль, різке підвищення апетиту, нудота, блювота, апатія, сонливість, занепокоєння, агресивність, порушення концентрації уваги, депресія, сплутаність

свідомості, тремор, парези, порушення чутливості, судомі центрального генезу. Іноді клінічна картина гіпоглікемії може нагадувати інсульт. Можливий розвиток коми.

Лікування: легка і помірна гіпоглікемія може бути швидко купірована негайним прийомом вуглеводів (глюкози або цукру, наприклад у вигляді шматочків цукру, солодкого фруктового соку або чаю). У зв'язку з цим хворий повинний завжди мати при собі не менше 20 г глюкози (4 шматочки цукру). Цукрозамінники при лікуванні гіпоглікемії є неефективними. *У важких випадках* гіпоглікемії пацієнта необхідно госпіталізувати. Необхідно спровокувати блювання, призначити прийом рідини (вода або лимонад з активованим вугіллям/адсорбентом і сульфатом натрію/проносним). Негайно почати введення глюкози, за необхідності у вигляді внутрішньовенного струминного введення 50 мл 40% розчину з наступними інфузіями більш розведеного (10%) розчину глюкози з ретельним моніторингом рівня глюкози в крові для підтримки легкої гіперглікемії 100 мг/дл, потім 1-2 мг глюкагону внутрішньом'язово (для мобілізації печінкової глюкози), діазоксиду 300 мг внутрішньовенно протягом 30 хв або 200 мг внутрішньо кожні 4 год при моніторингу рівня натрію і контролі артеріального тиску. Кожні 1-3 год проводять моніторинг глікемії, визначення в крові рН, азоту сечовини, креатиніну, електrolітів. Надалі проводять симптоматичне лікування. При набряку мозку вводять маніт внутрішньовенно і дексаметазон, при гіпокаліємії – препарати калію. При лікуванні гіпоглікемії, що розвилася внаслідок випадкового прийому глімепіриду *зрудними або маленькими дітьми*, для запобігання гіперглікемії слід контролювати дозу декстрази (50 мл 40% розчину) і безупинно проводити моніторинг концентрації глюкози в крові. Необхідно враховувати, що провокація гострої/надмірної гіперглікемії введенням гіпертонічного розчину глюкози стимулює додатковий викид інсуліну, що посилює гіпоглікемію.

Особливості застосування. Якщо у пацієнта розвилася гіпоглікемічна реакція при прийомі глімепіриду в дозі 1 мг на добу, це вказує на можливість нормалізації рівня глюкози в крові за допомогою однієї дієти.

Контроль лабораторних показників. При лікуванні препаратом необхідно проводити регулярний контроль рівня глюкози в крові і сечі, а також концентрації глікозильованого гемоглобіну, що дозволить вчасно виявити первинну або вторинну резистентність до препарату. Крім того, необхідно контролювати функцію печінки і картину периферичної крові (особливо кількість тромбоцитів і лейкоцитів).

Стани, що вимагають переведення хворого з глімепіриду на інсулінотерапію. Великі опіки, тяжка множинна травма, великі хірургічні втручання, порушення всмоктування їжі та лікарських засобів у травному тракті, кишкова непрохідність, парез кишечника, тяжкі порушення функції печінки і нирок, у т.ч. перебування на гемодіалізі (досвід застосування глімепіриду відсутній). Необхідність *тимчасового переведення на інсулін* може виникнути в стресових ситуаціях (травми, хірургічні втручання, інфекційні захворювання, які супроводжуються пропасницею).

Лікування пацієнтів з недостатньо контрольованим цукровим діабетом II типу. При приєднанні глімепіриду до монотерапії максимальними дозами метформіну спостерігається значне поліпшення метаболічного контролю. При недостатньому ефекті терапії максимальними дозами глімепіриду та метформіну може бути розпочата комбінована терапія глімепіриду з інсуліном. При застосуванні даної комбінації спостерігається також значне поліпшення метаболічного контролю.

Ризик розвитку гіпоглікемії на початку лікування глімепіридом. У перші тижні лікування може підвищуватися ризик розвитку гіпоглікемії (особливо при нерегулярному прийомі їжі або пропуску прийому їжі). Її розвитку можуть сприяти такі фактори:

- небажання або (особливо в літньому віці) недостатня здатність хворого співробітничати лікарем;
- нерегулярне харчування, пропуск прийому їжі, недоїдання;
- дисбаланс між вживанням вуглеводів і фізичними навантаженнями ;
- зміни в дієті;
- вживання алкоголю, особливо при недостатньому харчуванні або пропуску прийому їжі;

- порушення функції нирок;
- виражене порушення функції печінки;
- передозування глімепіриду;
- некомпенсовані супутні захворювання ендокринної системи, що впливають на вуглеводний обмін або контррегуляція гіпоглікемії (в т.ч. порушення функції щитовидної залози, гіпофізарна або адренкортикальна недостатність);
- одночасний прийом деяких інших лікарських засобів.

Симптоми гіпоглікемії можуть бути слабковираженими або навіть відсутніми при поступовому її розвитку у хворих літнього віку, а також у пацієнтів з вегетативною дисфункцією, або у тих, хто одночасно лікується блокаторами α -адренорецепторів, резерпіном, клонідином, гаунетидином або іншими симпатолітиками.

Особливості прийому препарату. Препарат слід приймати тільки в призначених дозах і у визначений час доби. Час прийому та розподіл добової дози препарату визначає лікар з урахуванням особливостей режиму дня пацієнта. Звичайно достатньо приймати добову дозу одноразово.

Для досягнення оптимального контролю рівня глікемії при призначенні Діапіриду необхідно додатково дотримуватися відповідної дієти і, у разі необхідності, зменшувати масу тіла.

Помилки в прийомі препарату. Помилки в прийомі глімепіриду (пропуск прийому дози через забутливість) ні в якому разі не можна виправляти шляхом наступного прийому більш високої дози. Лікар і пацієнт повинні попередньо обговорити заходи, які слід прийняти у випадку помилок в прийомі препарату (пропуск прийому дози, пропуск прийому їжі) або в ситуаціях, коли неможливий прийом препарату у встановлений час. При пропуску прийому добової дози у встановлений час її необхідно прийняти безпосередньо перед першим прийомом рясної їжі. Пацієнт повинен негайно інформувати лікаря про випадковий прийом занадто високої або зайвої дози препарату.

Вплив на здатність керувати автотранспортом і працювати з механізмами. На початку лікування, при переведенні з одного гіпоглікемізуючого препарату на інший або при нерегулярному прийомі глімепіриду може відмічатися зумовлене гіпо- або гіперглікемією зниження концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій хворого. У таких ситуаціях слід утримуватися від занять потенційно небезпечними видами діяльності, що вимагають підвищеної уваги і швидкості психомоторних реакцій.

Пацієнтки в період вагітності та ті, що планують вагітність, повинні бути переведені на інсулін. Жінки, які годують груддю, повинні бути переведені на інсулін або цілком відмовитися від годування груддю. У хворих з вираженими порушеннями функції печінки або нирок (у т.ч. у тих, що знаходяться на гемодіалізі) досвід застосування препаратів глімепіриду відсутній, внаслідок чого може бути рекомендовано переведення на інсулінотерапію, яка повинна тривати до досягнення повної компенсації порушень обміну речовин.

З обережністю застосовують препарат при гарячковому синдромі, алкоголізмі, наднирковій недостатності, захворюваннях щитоподібної залози (гіпо- або гіпертиреоз).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Посилення гіпоглікемічної дії глімепіриду може спостерігатися при одночасному застосуванні з інсуліном або іншими гіпоглікемізуючими засобами, інгібіторами АПФ, алопуринолом, анаболічними стероїдами та чоловічими статевими гормонами, з хлорамфеніколом, похідними кумарину, цикло-, тро- та ізофосфамідом, фенфлураміном, фенірамідолом, фібратами, флуоксетином, гуанетидином, інгібіторами MAO, міконазолом, пентоксифіліном (при парентеральному введенні у високих дозах), з фенілбутазоном, азапропазоном, оксифенбутазоном, пробенацидом, хінолонами, саліцилатами, сульфінпіразоном, сульфаніламидами тривалої дії, тетрациклінами, тритокваліном.

Послаблення гіпоглікемічної дії глімепіриду можливо при одночасному застосуванні з ацетазоламідом, барбітуратами, глюкокортикостероїдами, діазоксидом, салуретиками, тiazидними діуретиками, епінефрином (адреналіном) та з іншими симпатоміметиками, глюкагоном, проносними засобами (при тривалому застосуванні), з нікотиновою кислотою (у високих дозах) та її похідними, естрогенами і прогестагенами, фенотіазином, фенітоїном, рифампіцином, гормонами щитовидної залози, солями літію, хлорпромазином.

Як посилення, так і послаблення гіпоглікемічної дії глімепіриду може спостерігатися при одночасному застосуванні з блокаторами гістамінних H₂-рецепторів, клонідином і резерпіном, при одноразовому або хронічному вживанні алкоголю. На фоні прийому глімепіриду може спостерігатися посилення або послаблення дії похідних кумарину.

Умови та термін зберігання. Зберігати в сухому, захищеному від світла і недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Термін придатності - 2 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. Таблетки по 2 мг, 3 мг і 4 мг № 10 у контурній чарунковій упаковці і по 3 контурні чарункові упаковки у картонній пачці.

Виробник. ВАТ «Фармак».

Адреса. Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63