

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ДИАПИРИД
(DIAPIRIDE)

Общая характеристика:

международное и химическое названия: glimepiride; 1-[[пара-[2-(3-этил-4-метил-2-оксо-3-пирролин-1-карбоксамидо)этил] фенил] сульфонил] -3 -(транс-4-метилциклогексил)мочевина;

основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы с плоской поверхностью, со скошенными краями и риской; на поверхности таблеток допускаются вкрапления. Диапирид 2 мг - таблетки от бледно-зеленого до зеленого цвета; Диапирид 3 мг - таблетки от бледно-желтого до желтого цвета; Диапирид 4 мг - таблетки от бледно-голубого до голубого цвета;

состав: 1 таблетка содержит 2 мг, или 3 мг, или 4 мг глимепирида;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая (102), натрия крахмалгликолят, повидон (25), магния стеарат. Таблетки Диапирид 2 мг дополнительно содержат железа оксид желтый, индигокармин; Диапирид 3 мг - железа оксид желтый; Диапирид 4 мг - индигокармин.

Форма выпуска. Таблетки.

Фармакотерапевтическая группа. Пероральные гипогликемизирующие средства. Глимепирид. Код АТС А10В В12.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. Гипогликемическое средство, производное сульфанилмочевины третьего поколения пролонгированного действия. Сахароснижающий эффект препарата обусловлен комплексным механизмом панкреатического и экстрапанкреатического действия.

Панкреатическое действие состоит в стимуляции секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, что сопровождается мобилизацией и усилением выброса эндогенного инсулина. Этот эффект обусловлен тем, что глимепирид с высокой замещающей скоростью соединяется и отсоединяется от белка β -клеток поджелудочной железы, который ассоциируется с АТФ-зависимыми калиевыми каналами, но отличается от обычного места связывания производных сульфанилмочевины 1-го и 2-го поколения. В результате инсулин высвобождается путем экзоцитоза, при этом количество секретлируемого инсулина значительно меньше, чем при действии традиционных производных сульфанилмочевины. Такое относительно мягкое стимулирующее влияние глимепирида на секрецию инсулина обеспечивает и меньший риск развития гипогликемии.

Экстрапанкреатическое действие глимепирида характеризуется разнообразием эффектов, ведущими из которых является повышение чувствительности периферических тканей (мышечной и жировой) к инсулину с увеличением количества и активности белков, транспортирующих глюкозу через клеточные мембраны, и угнетение синтеза глюкозы в печени с увеличением внутриклеточной концентрации фруктозо-2,6-бисфосфата, ингибирующего глюконеогенез. К другим экстрапанкреатическим эффектам глимепирида относится: снижение агрегации тромбоцитов в результате избирательного ингибирования циклооксигеназы и превращения арахидоновой кислоты в тромбоксан А₂, активирующий агрегацию тромбоцитов; повышение уровня эндогенного α -токоферола и активности антиоксидантных ферментов (каталазы, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы), что способствует снижению выраженности окислительного стресса, который постоянно присутствует при сахарном диабете; антиатерогенное действие в результате активации специфической фосфолипазы С.

Глимепирид не угнетает метаболическую адаптацию миокарда к ишемии (в отличие от глибенкламида).

Максимальный гипогликемический эффект препарата проявляется через 2-3 ч после приема, продолжается более 24 ч и является дозозависимым.

Фармакокинетика. При многократном приеме глимепирида в суточной дозе 4 мг максимальная концентрация в сыворотке крови достигается примерно через 2,5 ч и составляет 309 нг/мл; существует линейное соотношение между дозой и максимальной концентрацией глимепирида в крови, а также между дозой и площадью под кривой «концентрация-время». Глимепирид обладает абсолютной биодоступностью. Прием пищи не оказывает значительного влияния на абсорбцию, за

виключенням незначительного замедлення швидкості абсорбції.

Для глімепірида характерні дуже низький об'єм розподілення (около 8,8 л), приблизительно равный об'єму розподілення альбуміна, висока ступінь зв'язування з білками плазми (більше 99%) і низький кліренс (около 48 мл/хв). Глімепірид виділяється з грудним молоком і проникає через плацентарний бар'єр. Плохо проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Глімепірид біотрансформірується в організмі на 2 метаболіта, утворюючіся в результаті метаболізму глімепірида в печінці і представляючі собою гідроксилированне і карбоксилированне производне глімепірида. Період полувиведення глімепірида при його плазменных концентрациях в сыворотке, соответствующих многократному режиму дозування, складає 5-8 ч. Після прийому глімепірида в високих дозах період полувиведення збільшується. Після одноразового перорального прийому всередині дози глімепірида, меченого радіоактивною міткою, 58% її виявлялось в сечі і 35% - в калі. Незмінне активне речовина в сечі не виявлялось. Період полувиведення гідроксилированного і карбоксилированного метаболіта глімепірида складали около 3-6 ч і 5-6 ч відповідно.

У пацієнтів з порушенням функції нирок (низький кліренс креатиніна) спостерігалася тенденція до підвищенню кліренсу глімепірида і до зниженню його середньої концентрації в крові, що, по всій ймовірності, обумовлено більш швидким виведенням препарату внаслідок більш низького зв'язування з білками. Таким чином, у даній категорії пацієнтів немає додаткового ризику кумуляції глімепірида.

Фармакокінетическі параметри глімепірида схожі у пацієнтів різного статі і різних вікових груп.

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

Спосіб застосування і дози. Назначають всередині, перед обильним завтраком або обідом. Таблетки глотать не жуваючи, запиваючи достаточним кількістю рідини (около 1/2 склянки). Дуже важливо не пропускати прийом їжі після прийому Діапірида. Початкова і підтримуюча доза, час прийому і розподілення суточної дози встановлюються індивідуально на основі результатів регулярного визначення рівня глюкози в крові і сечі. Початкова доза Діапірида складає 1 мг перорально 1 раз в добу. При необхідності підвищення суточної дози проводять при регулярному контролі рівня глюкози в крові, поступово збільшуючи дозу кожні 1-2 тижні по схемі: 1 мг - 2 мг - 3 мг - 4 мг - 6 мг. В окремих випадках суточна доза Діапірида може бути збільшена до 8 мг. Звичайно суточну дозу застосовують одноразово.

Для хворих добре компенсованим сахарним діабетом діапазон суточних доз звичайно складає 1-4 мг глімепірида; тільки у окремих хворих необхідний ефект досягається при прийомі суточних доз 6 мг і більше. Максимальна суточна доза - 6 мг, в окремих випадках - 8 мг. Препарат застосовується довго.

В випадку компенсації сахарного діабету підвищується чутливість тканин до інсуліну, в зв'язі з чим потреба в глімепіриді може знизитися, що вимагає тимчасового зниження дози або відміни препарату (на основі результатів аналізу рівня глюкози в крові і сечі).

При зміні маси тіла або образу життя пацієнта, а також при появленні факторів, сприяючих підвищенню ризику розвитку гіпо- або гіперглікемії, необхідно провести коррекцію дози.

Застосування в комбінації з метформіном. Діапірид в комбінації з метформіном назначають при недостатній стабілізації концентрації глюкози в крові у хворих, знаходячись на монотерапії метформіном. При збереженні дози метформіна на попередньому рівні лікування Діапіридом починають з мінімальної дози 1 мг, поступово підвищуючи дозу в залежності від бажаного рівня глікемічного контролю, аж до максимальної суточної дози 6 мг.

Застосування в комбінації з інсуліном. Діапірид в комбінації з інсуліном назначають в випадку, коли не вдається досягнути нормалізації концентрації глюкози в крові прийомом максимальної дози Діапірида як монотерапії або в комбінації з максимальною дозою метформіна. При цьому на фоні останньої назначеної хворому дози Діапірида лікування інсуліном починається з його мінімальної дози, з можливим наступним поступовим підвищенням дози інсуліну під контролем концентрації глюкози в крові. Комбіноване лікування вимагає обов'язкового медичного контролю. При підтриманні довготривалого контролю глікемії дана комбінована терапія може знизити потребу в інсуліні на 40%.

Перехід хворого на Діапірид з іншого перорального гіпоглікемічного засобу. Точного співвідношення між дозами глімепірида і інших пероральних гіпоглікемічних препаратів не існує. При переході з таких препаратів (включаючи їх максимальні дозування) на Діапірид початкова доза глімепірида повинна складати 1 мг. Будь-яке підвищення дози Діапірида слід

проводить поетапно, с учетом ответа организма на данное лечебное средство. Необходимо принимать во внимание используемую дозу и продолжительность эффекта предшествующего перорального гипогликемического средства. В некоторых случаях, особенно при предшествующем приеме гипогликемических препаратов с большим периодом полувыведения (например, хлорпроаида), может возникнуть необходимость во временном (на несколько дней) прекращении лечения во избежание аддитивного эффекта, повышающего риск развития гипогликемии.

Перевод больного с инсулина на Диапирид. В исключительных случаях, когда больные инсулиннезависимым сахарным диабетом (II тип) получают инсулинотерапию, при компенсации заболевания и при сохранной секреторной функции β -клеток поджелудочной железы им может быть показан перевод с инсулина на Диапирид. Перевод на Диапирид должен проводиться под тщательным наблюдением врача. При этом начальная доза Диапирида составляет 1 мг.

Длительность лечения в каждом отдельном случае определяет врач.

Опыт применения препарата для лечения детей отсутствует.

Побочное действие.

Со стороны обмена веществ: гипогликемия (головная боль, чувство голода, тошнота, рвота). Редко - чувство усталости, сонливость, нарушение сна, беспокойство, агрессивность, нарушение концентрации внимания и реакции, депрессия, спутанность сознания, речевые и зрительные расстройства, афазия, тремор, сенсорные нарушения, головокружение, нарушение координации, потеря самоконтроля. Очень редко - делирий, церебральные судороги, потеря сознания, кома, поверхностное дыхание, брадикардия. Кроме того, в результате адренергического механизма обратной связи иногда могут возникать следующие симптомы: холодный липкий пот, тахикардия, артериальная гипертензия, стенокардия, нарушения сердечного ритма.

Со стороны пищеварительного тракта: тошнота, рвота, ощущение тяжести или дискомфорта в эпигастрии, боль в животе, диарея, в единичных случаях возможны повышение активности печеночных трансаминаз, нарушение функции печени (холестаз и желтуха), гепатит, печеночная недостаточность.

Со стороны системы крови: тромбоцитопения (от умеренной до тяжелой), редко - лейкоцитопения, гемолитическая или апластическая анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз и панцитопения (вследствие миелосупрессии).

Со стороны органа зрения: транзиторные нарушения зрения, обусловленные изменением концентрации глюкозы в крови (особенно в начале лечения).

Аллергические реакции: кожный зуд, крапивница, сыпь; редко - диспноэ, снижение артериального давления, аллергический васкулит, фотосенсибилизация. Аллергические и псевдоаллергические реакции, как правило, умеренные, но могут прогрессировать, сопровождаясь диспноэ и снижением артериального давления вплоть до шока. Возможна перекрестная аллергия с другими производными сульфаниламочевина, сульфаниламидами. При развитии крапивницы следует немедленно обратиться к врачу.

Другие: гипонатриемия.

При появлении серьезных побочных эффектов препарат отменяют и проводят симптоматическую терапию.

Противопоказания. Инсулинзависимый сахарный диабет (I типа), диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома, индивидуальная гиперчувствительность к глимепириду и вспомогательным компонентам препарата, к другим производным сульфаниламочевина или сульфаниламидным препаратам, беременность, кормление грудью, детский возраст.

Передозировка. При передозировке глимепирида развивается гипогликемия продолжительностью 12-72 ч, которая может повториться после первоначального восстановления концентрации глюкозы в крови.

Симптомы: усиление потоотделения, чувство тревоги, тахикардия, повышение артериального давления, ощущение сердцебиения, боли в области сердца, аритмия, головная боль, резкое повышение аппетита, тошнота, рвота, апатия, сонливость, беспокойство, агрессивность, нарушение концентрации внимания, депрессия, спутанность сознания, тремор, парезы, нарушение чувствительности, судороги центрального генеза. Иногда клиническая картина гипогликемии может напоминать инсульт. Возможно развитие комы.

Лечени.: легкая и умеренная гипогликемия может быть быстро купирована немедленным приемом углеводов (глюкозы или сахара, например в виде кусочков 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 при лечении гипогликемии неэффективны. В тяжелых случаях гипогликемии

пациента необходимо госпитализировать. Необходимо спровоцировать рвоту, назначить прием жидкости (вода или лимонад с активированным углем/адсорбентом и сульфатом натрия/слабительным). Немедленно начать введение глюкозы, при необходимости в виде внутривенного струйного введения 50 мл 40% раствора с последующими инфузиями более разведенного (10%) раствора с тщательным мониторингом уровня глюкозы в крови для поддержания легкой гипергликемии 100 мг/дл, затем 1-2 мг глюкагона внутримышечно (для мобилизации печеночной глюкозы), диазоксида 300 мг внутривенно в течение 30 мин или 200 мг внутрь каждые 4 ч при мониторинге уровня натрия и контроле артериального давления. Каждые 1-3 ч проводят мониторинг гликемии, определение в крови pH, азота мочевины, креатинина, электролитов. В дальнейшем проводят симптоматическое лечение. При отеке мозга вводят маннит внутривенно и дексаметазон, при гипокалиемии - препараты калия. При лечении гипогликемии, развившейся вследствие случайного приема глимепирида *грудными или маленькими детьми*, избежание гипергликемии, следует контролировать дозу декстрозы (50 мл 40% раствора) и непрерывно мониторировать концентрацию глюкозы в крови. Необходимо учитывать, что провокация острой/чрезмерной гипергликемии введением гипертонического раствора глюкозы стимулирует дополнительный выброс инсулина, что усугубляет гипогликемию.

Особенности применения. Если у пациента развилась гипогликемическая реакция при приеме глимепирида в дозе 1 мг в сутки, это указывает на возможность нормализации уровня глюкозы в крови с помощью одной диеты.

Контроль лабораторных показателей. При лечении препаратом необходимо проводить регулярный контроль уровня глюкозы в крови и моче, а также концентрации гликозилированного гемоглобина, что позволит вовремя выявить первичную или вторичную резистентность к препарату. Кроме того, необходимо контролировать функцию печени и картину периферической крови (особенно количество тромбоцитов и лейкоцитов).

Состояния, требующие перевода больного с глимепирида на инсулинотерапию. Обширные ожоги, тяжелая множественная травма, обширные хирургические вмешательства, нарушения всасывания пищи и лекарственных средств в пищеварительном тракте, кишечная непроходимость, парез кишечника, тяжелые нарушения функции печени и почек, в т.ч. нахождение на гемодиализе (опыт применения глимепирида отсутствует). Необходимость *временного перевода на инсулин* может возникнуть в стрессовых ситуациях (травмы, хирургические вмешательства, инфекционные заболевания, сопровождающиеся лихорадкой).

Лечение пациентов с недостаточно контролируемым сахарным диабетом II типа. При присоединении глимепирида к монотерапии максимальными дозами метформина наблюдается значительное улучшение метаболического контроля. При недостаточном эффекте терапии максимальными дозами глимепирида и метформина может быть начата комбинированная терапия глимепирида с инсулином. При использовании этой комбинации наблюдается значительное улучшение метаболического контроля.

Риск развития гипогликемии в начале лечения глимепиридом. В первые недели лечения может повышаться риск развития гипогликемии (особенно при нерегулярном приеме пищи или пропуске приема пищи). Ее развитию могут способствовать следующие факторы:

- нежелание или (особенно в пожилом возрасте) недостаточная способность больного сотрудничать с врачом;
- нерегулярное питание, пропуск приема пищи, недоедание;
- дисбаланс между употреблением углеводов и физическими нагрузками;
- изменения в диете;
- употребление алкоголя, особенно при недостаточном питании или пропуске приема пищи;
- нарушение функции почек;
- выраженное нарушение функции печени;
- передозировка глимепирида;
- некомпенсированные сопутствующие заболевания эндокринной системы, влияющие на углеводный обмен или контррегуляцию гипогликемии (в т.ч. нарушение функции щитовидной железы, гипопитарная или адренкортикальная недостаточность);
- одновременный прием некоторых других лечебных средств.

Симптомы гипогликемии могут быть слабовыраженными или даже отсутствовать при постепенном ее развитии у больных пожилого возраста, а также у пациентов с вегетативной дисфункцией или у тех, кто одновременно лечится блокаторами β -адренорецепторов, резерпином, клонидином, гаунетидином или другими симпатолитиками.

Особенности приема препарата. Препарат следует принимать только в назначенных дозах и в

определенное время суток. Время приема и распределение суточной дозы препарата определяется врачом с учетом особенностей режима дня пациента. Обычно достаточным является принимать суточную дозу за один прием.

Для достижения оптимального контроля уровня гликемии при назначении Диапирида необходимо дополнительно соблюдать соответствующую диету, выполнять физические упражнения и, в случае необходимости, уменьшать массу тела.

Ошибки в приеме препарата. Ошибки в приеме Диапирида (пропуск приема дозы из-за забывчивости) ни в коем случае нельзя исправлять путем последующего приема более высокой дозы. Врач и пациент должны предварительно обсудить меры, которые следует принять в случае ошибок приема препарата (пропуск приема дозы, пропуск приема пищи) или в ситуациях, когда невозможен прием препарата в установленное время. При пропуске приема суточной дозы в установленное время ее необходимо принять непосредственно перед первым приемом обильной пищи.

Пациент должен немедленно проинформировать врача о случайном приеме слишком высокой или лишней дозы препарата.

Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами. В начале лечения, при переходе с одного гипогликемического препарата на другой или при нерегулярном приеме глимепирида может отмечаться обусловленное гипо- или гипергликемией снижение концентрации внимания и скорости психомоторных реакций больного. В таких ситуациях следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

Пациентки в период беременности и планирующие беременность должны быть переведены на инсулин. Женщины, кормящие грудью, должны быть переведены на инсулин или полностью отказаться от кормления грудью.

У больных с выраженными нарушениями функции печени или почек (в т. ч. находящиеся на гемодиализе) опыт применения препаратов глимепирида отсутствует, вследствие чего может быть рекомендован перевод на инсулинотерапию, которая должна продолжаться до достижения полной компенсации нарушений обмена веществ.

С осторожностью применяют препарат при лихорадочном синдроме, алкоголизме, надпочечниковой недостаточности, заболеваниях щитовидной железы (гипо- или гипертиреоз).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Усиление гипогликемического действия глимепирида может наблюдаться при одновременном применении с инсулином или другими гипогликемическими препаратами, ингибиторами АПФ, аллопуринолом, анаболическими стероидами и мужскими половыми гормонами, с хлорамфениколом, производными кумарина, цикло-, тро- и изофосфамидом, фенфлурамином, фенирамидолом, фибратами, флуоксетином, гуанетидином, ингибиторами МАО, миконазолом, пентоксифиллином (при парентеральном введении в высоких дозах), с фенилбутазоном, азапропазоном, оксифенбутазоном, пробенецидом, хинолонами, салицилатами, сульфинпиразоном, сульфаниламидами длительного действия, тетрациклинами, тритоквалином.

Ослабление гипогликемического действия глимепирида возможно при одновременном применении с ацетазоламидом, барбитуратами, глюкокортикостероидами, diaзоксидом, салуретиками, тиазидными диуретиками, эпинефрином (адреналином) и другими симпатомиметиками, глюкагоном, слабительными средствами (при длительном применении), никотиновой кислотой (в высоких дозах) и ее производными, эстрогенами и прогестагенами, фенотиразином, фенитоином, рифампицином, гормонами щитовидной железы, солями лития, хлорпромазином.

Как усиление, так и ослабление гипогликемического действия глимепирида может наблюдаться при одновременном применении с блокаторами гистаминовых H₂-рецепторов, клонидином и резерпином, при однократном или хроническом употреблении алкоголя.

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

Условия и срок хранения. Хранить в сухом, защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C.

Срок годности – 2 года.

Условия отпуска. По рецепту.

Упаковка. Таблетки по 2 мг, 3 мг и 4 мг № 10 в контурной ячейковой упаковке; по 3 контурных

Сторінка 6 з 6. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України
ячейковых упаковки в картонной пачке.

Название фирмы-производителя. ОАО «Фармак».

Адрес. Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 63.