

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ДІМАРИЛ<sup>0</sup>**

**(DIMARYL)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* glimepiride;

1 таблетка містить глімепіриду, у перерахуванні на 100 % речовину 2,0 мг, 3,0 мг або 4,0 мг;

*допоміжні речовини:*

таблетки по 2,0 мг: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; натрію крохмаль гліколят (тип А); повідон; лак індигокармін (Е 132); заліза оксид жовтий (Е 172); магнію стеарат;

таблетки по 3,0 мг: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; натрію крохмальгліколят (тип А); повідон; заліза оксид жовтий (Е 172); магнію стеарат;

таблетки по 4,0 мг: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; натрію крохмаль гліколят (тип А); повідон; лак індигокармін (Е 132); магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки по 2,0 мг: таблетки продовгуватої форми, біпланарні, з розподільчою рисою з обох боків, від світло-зеленого до зеленого кольору, зі злегка нерівномірним забарвленням поверхні; допускається присутність краплень більш інтенсивного кольору;

таблетки по 3,0 мг: таблетки продовгуватої форми, біпланарні, з розподільчою рисою з обох боків, світло-жовтого кольору, зі злегка нерівномірним забарвленням поверхні; допускається присутність краплень більш інтенсивного кольору;

таблетки по 4,0 мг: таблетки продовгуватої форми, біпланарні, з розподільчою рисою з обох боків, від блідо-голубого до голубого кольору, зі злегка нерівномірним забарвленням поверхні; допускається присутність краплень більш інтенсивного кольору.

**Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Глімепірид. Код АТХ А10В В12.

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

Глімепірид – це гіпоглікемічна речовина, активна при пероральному застосуванні, яка належить до групи сульфонілсечовини. Глімепірид можна застосовувати при цукровому діабеті II типу.

Глімепірид діє переважно шляхом стимуляції вивільнення інсуліну з бета-клітин підшлункової залози.

Як і у разі застосування інших препаратів сульфонілсечовини, такий ефект ґрунтується на підвищенні чутливості клітин підшлункової залози до фізіологічної стимуляції глюкозою. Крім цього, глімепірид чинить виражену позапанкреатичну дію, яка характерна і для інших препаратів сульфонілсечовини.

*Вивільнення інсуліну.* Препарати сульфонілсечовини регулюють секрецію інсуліну шляхом закриття АТФ-залежного калієвого каналу, розташованого у мембрані бета-клітини підшлункової залози. Закриття калієвого каналу спричиняє деполяризацію бета-клітини і шляхом відкриття кальцієвих каналів призводить до збільшення притоку кальцію в клітину, що, у свою чергу, призводить до вивільнення інсуліну шляхом екзоцитозу.

Глімепірид із високою швидкістю заміщення зв'язується з білком мембрани бета-клітин, пов'язаним з АТФ-залежним калієвим каналом, однак розташування його місця зв'язування відрізняється від звичайного місця зв'язування препаратів сульфонілсечовини.

*Позапанкреатична активність.* До позапанкреатичних ефектів належать, наприклад, покращення чутливості периферичних тканин до інсуліну та зменшення утилізації інсуліну печінкою.

Утилізація глюкози крові периферичними тканинами (м'язовою та жировою) відбувається за допомогою спеціальних транспортних білків, розташованих у клітинній мембрані. Транспортування глюкози в ці тканини обмежене швидкістю утилізації глюкози. Глімепірид дуже швидко збільшує кількість активних молекул, які транспортують глюкозу, на плазматичних мембранах клітин м'язової і жирової тканини, що призводить до стимуляції захоплення глюкози.

Глімепірид збільшує активність глікозилфосфатидилінозитолспецифічної фосфоліпази С, з якою в ізольованих м'язових та жирових клітинах може корелювати спричинений препаратом ліпогенез та глікогенез.

Глімепірид пригнічує продукування глюкози в печінці шляхом збільшення внутрішньоклітинних концентрацій фруктозо-2,6-біфосфату, який, у свою чергу, пригнічує глюконеогенез.

*Загальні характеристики.* Для здорових добровольців мінімальна ефективна пероральна доза становить приблизно 0,6 мг. Вплив глімепіриду є дозозалежним і відтворюваним. Фізіологічна

реакція на гострі фізичні навантаження, тобто зменшення секреції інсуліну, в умовах дії глімепіриду зберігається.

Не було виявлено достовірної різниці у дії глімепіриду при прийомі препарату за 30 хвилин до їди або безпосередньо перед прийомом їжі. У пацієнтів з цукровим діабетом належний метаболічний контроль упродовж 24 годин забезпечувався при прийомі препарату один раз на добу.

Хоча гідроксильований метаболіт спричиняє незначне, але достовірне зниження рівня глюкози у крові у здорових добровольців, це лише незначна складова загальної дії препарату.

*Застосування у комбінації з метформіном.* В одному дослідженні було продемонстровано покращення метаболічного контролю при супутній терапії глімепіридом порівняно з монотерапією метформіном у пацієнтів, діабет у яких належним чином не контролюється при застосуванні максимальних доз метформіну.

*Застосування у комбінації з інсуліном.* Дані щодо застосування препарату у комбінації з інсуліном обмежені. Можливе супутнє лікування інсуліном у пацієнтів, діабет у яких належним чином не контролюється при застосуванні максимальних доз глімепіриду. У двох дослідженнях завдяки цій комбінації вдалося досягти такого ж покращення метаболічного контролю, як і при монотерапії інсуліном; проте при комбінованій терапії необхідна менша середня доза інсуліну.

*Особливі категорії пацієнтів. Діти.* У 24-тижневому клінічному дослідженні з активним контролем (глімепірид у дозі до 8 мг на добу або метформін у дозі до 2 000 мг на добу) брали участь 285 дітей (віком 8-17 років) з діабетом II типу.

Як глімепірид, так і метформін призвели до достовірного зниження  $HbA_{1c}$  порівняно з початковим показником (глімепірид - 0,95 (СП 0,41); метформін - 1,39 (СП 0,40)). Проте для глімепіриду не була продемонстрована більша ефективність порівняно з метформіном з точки зору середньої зміни  $HbA_{1c}$  порівняно з початковим показником. Різниця між двома видами лікування становила 0,44 % на користь метформіну. Верхня межа (1,05) 95 % довірчого інтервалу для цієї різниці була не нижче 0,3 % межі не меншої ефективності.

За результатами лікування глімепіридом жодних нових проблем щодо безпеки для дітей порівняно з дорослими пацієнтами з цукровим діабетом II типу не було виявлено. Даних стосовно довгострокової ефективності та безпеки для дітей немає.

#### *Фармакокінетика.*

*Всмоктування.* Після перорального прийому біодоступність глімепіриду становить 100 %. Прийом їжі не має значного впливу на всмоктування, а лише дещо уповільнює швидкість всмоктування. Максимальна концентрація препарату в сироватці крові ( $C_{max}$ ) досягається приблизно через 2,5 години після перорального прийому (середній показник становить

0,3 мкг/мл при застосуванні багаторазової добової дози 4 мг). Існує лінійне співвідношення між дозою та  $C_{max}$ , а також дозою та AUC (площа під кривою «концентрація - час»).

*Розподіл.* Глімепірид має дуже низький об'єм розподілу (близько 8,8 л), що приблизно дорівнює

об'єму розподілу альбуміну, високий ступінь зв'язування з білками плазми (більше 99 %) і низький кліренс (близько 48 мл/хв).

У тварин глімепірид проникає у грудне молоко. Глімепірид проникає крізь плаценту. Проникнення через гематоенцефалічний бар'єр є низьким.

*Метаболізм та виведення.* Середній основний період напіввиведення при концентрації препарату у плазмі крові, що відповідає багаторазовому режиму дозування, становить приблизно від 5 до 8 годин. Після застосування великих доз спостерігалось незначне збільшення періоду напіввиведення.

Після прийому одноразової дози глімепіриду, міченого радіоактивним ізотопом, 58 % радіоактивної речовини виявлялось у сечі та 35 % - у калі. Незмінена речовина в сечі не виявлялась. У сечі та калі виявляються два метаболіти, які, найбільш імовірно, утворюються в результаті метаболізму в печінці (головний фермент CYP2C9), один з яких є гідроксипохідним, а інший - карбоксипохідним. Після перорального застосування глімепіриду термінальні періоди напіввиведення цих метаболітів становили від 3 до 6 та від 5 до 6 годин відповідно.

Порівняння фармакокінетики після одноразового та багаторазового застосування препарату один раз на добу не виявило достовірних відмінностей. Міжіндивідуальна варіабельність була дуже низькою. Кумуляції, яка б мала важливе значення, не спостерігалось.

*Особливі категорії пацієнтів.* Фармакокінетичні параметри у чоловіків та жінок, як у молодих так і в осіб літнього віку (понад 65 років), були подібними. У пацієнтів зі зниженим кліренсом креатиніну спостерігалась тенденція до збільшення кліренсу глімепіриду та зниження його середніх концентрацій у плазмі крові, що, найімовірніше, зумовлено більш швидким виведенням внаслідок меншого ступеня зв'язування з білками крові. Ниркове виведення обох метаболітів порушувалося. Загалом у цих пацієнтів не очікується додаткового ризику кумуляції препарату.

Фармакокінетичні показники у п'яти пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання на жовчовивідних шляхах, були подібні до таких у здорових добровольців.

*Діти.* Дослідження, у якому вивчали фармакокінетику, безпеку та переносимість після одноразового прийому 1 мг глімепіриду у ситому стані у 30 дітей (4 дітей віком 10-12 років та 26 дітей віком 12-17 років) з цукровим діабетом II типу, продемонструвало, що середні показники  $AUC_{(0-last)}$ ,  $C_{max}$  та  $t_{1/2}$  були подібні до тих, що раніше спостерігалися в дорослих.

*Доклінічні дані з безпеки.* Ефекти, що спостерігалися під час доклінічних досліджень, виникали при рівнях експозиції, які набагато перевищували максимальні рівні експозиції у людини, що вказує на їх незначну цінність для клінічної практики, або ж були спричинені фармакодинамічною дією препарату (гіпоглікемією). Ці результати були отримані у межах традиційних фармакологічних досліджень з безпеки, досліджень токсичності при введенні повторних доз, тестів на генотоксичність, онкогенний потенціал та репродуктивну токсичність. Побічні ефекти, виявлені в ході останніх (які охоплювали вивчення ембріотоксичності, тератогенності та токсичного впливу на розвиток організму), вважалися наслідком гіпоглікемічних ефектів,

спричинених препаратом у самиць та у дитинчат.

### **Клінічні характеристики.**

**Показання.** Цукровий діабет II типу у дорослих, якщо рівень цукру в крові не можна підтримувати лише дієтою, фізичними вправами та зниженням маси тіла.

**Протипоказання.** Дімарил® не призначений для лікування інсулінозалежного цукрового діабету, діабетичного кетоацидозу, діабетичної коми. Застосування препарату протипоказане хворим з тяжкими порушеннями функцій нирок або печінки. У випадку тяжких порушень функцій нирок або печінки потрібно перевести пацієнта на інсулін.

Дімарил® не можна приймати хворим із підвищеною чутливістю до глімепіриду або до будь-якого допоміжного інгредієнта, що входить до складу препарату, до похідних сульфонілсечовини або інших сульфаніламідних препаратів (ризик розвитку реакцій підвищеної чутливості).

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Одночасний прийом препарату Дімарил® з певними лікарськими засобами може спричинити як послаблення, так і посилення гіпоглікемічної дії глімепіриду. Тому інші препарати слід приймати тільки за згодою (або призначенням) лікаря. Глімепірид метаболізується за допомогою цитохрому P450 2C9 (CYP2C9). Відомо, що внаслідок одночасного прийому індукторів (наприклад рифампіцину) або інгібіторів CYP2C9 (наприклад флуконазолу) цей метаболізм може змінюватися. Результати дослідження взаємодії *in vivo* показали, що флуконазол, один із найсильніших інгібіторів CYP2C9, збільшує AUC глімепіриду приблизно вдвічі. Про існування цих типів взаємодій свідчить досвід застосування Дімарилу та інших похідних сульфонілсечовини.

Потенціювання ефекту зниження рівня глюкози в крові, а, отже, в деяких випадках і гіпоглікемія може виникати в разі одночасного застосування з глімепіридом таких препаратів, як: фенілбутазон, азапропазон та оксифенбутазон, сульфінпіразон, інсулін та пероральні протидіабетичні препарати, деякі сульфонаміди тривалої дії, метформін, тетрацикліни, саліцилати та р-аміносаліцилова кислота, інгібітори MAO, анаболічні стероїди та чоловічі статеві гормони, хінолонові антибіотики та кларитроміцин, хлорамфенікол, пробенецид, кумаринові антикоагулянти, міконазол, фенфлурамін, дизопірамід, пентоксифілін (високі дози парентерально), фібрати, тритоквалін, інгібітори АПФ, флуконазол, флуоксетин, алопуринол, симпатолітики, цикло-, тро- та іфосфаміди.

Послаблення ефекту зниження рівня глюкози в крові та, відповідно, збільшення цього рівня може спостерігатися, якщо хворий одночасно приймає такі лікарські засоби, як: естрогени та прогестагени; салуретики, тіазидні діуретики; препарати, які стимулюють функцію щитовидної залози, глюкокортикоїди; похідні фенотіазину, хлорпромазин; адреналін та симпатоміметики; нікотинова кислота (високі дози) та її похідні;

проносні засоби (довготривале застосування); фенітоїн, діазоксид; глюкагон, барбітурати та рифампіцин; ацетозоламід.

Антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів, бета-блокатори, клонідин та резерпін можуть призводити як до потенціювання, так і до послаблення ефекту зниження рівня глюкози в крові.

Під впливом симпатолітиків, таких як бета-блокатори, клонідин, гуанетидин та резерпін, прояви адренергічної зворотної регуляції гіпоглікемії можуть зменшуватися або зникати.

Вживання алкоголю може посилювати або послаблювати гіпоглікемічну дію глімепіриду непередбачуваним чином.

Глімепірид може як збільшувати, так і зменшувати вплив похідних кумарину.

Колесевелам зв'язується з глімепіридом та зменшує всмоктування останнього зі шлунково-кишкового тракту. Жодних взаємодій не спостерігалось, якщо глімепірид приймали щонайменше за 4 години до застосування колесевеламу. У зв'язку з цим глімепірид слід приймати щонайменше за 4 години до застосування колесевеламу.

### **Особливості застосування.**

Дімарил® необхідно приймати незадовго до або під час їди.

У разі нерегулярного харчування або пропуску прийому їжі лікування препаратом Дімарил® може спричинити гіпоглікемію. До можливих симптомів гіпоглікемії належать головний біль, сильне відчуття голоду, нудота, блювання, втома, сонливість, розлади сну, підвищення рухової активності, агресія, порушення концентрації, тривожність і затримка часу реакції, депресивний стан, сплутаність свідомості, порушення мовлення та зорові розлади, афазія, тремор, парез, сенсорні порушення, запаморочення, безпомічність, втрата самоконтролю, делірій, мозкові судоми, сомноленція та втрата свідомості аж до коми, поверхнєве дихання і брадикардія. Крім того, можуть бути присутні ознаки адренергічної контррегуляції, такі як спітніння, холодна і волога шкіра, тривожність, тахікардія, артеріальна гіпертензія, посилене серцебиття, стенокардія та серцеві аритмії.

Клінічна картина тяжкого нападу гіпоглікемії може нагадувати клінічну картину інсульту.

Симптоми гіпоглікемії майже завжди можна швидко усунути негайним вживанням вуглеводів (цукор). Штучні підсолоджувачі неефективні.

Із досвіду застосування інших похідних сульфонілсечовини відомо, що, незважаючи на початкову ефективність заходів з усунення гіпоглікемії, вона може виникнути знову.

Тяжка або тривала гіпоглікемія, яка тільки тимчасово усувається звичайними кількостями цукру, вимагає негайного лікування, іноді – госпіталізації.

До факторів, що сприяють розвитку гіпоглікемії, належать:

- небажання або (особливо в літньому віці) нездатність пацієнта до співпраці з лікарем;

- недоїдання, нерегулярне харчування чи пропуск прийому їжі або період голодування;
- порушення дієти;
- невідповідність між фізичним навантаженням та споживанням вуглеводів;
- вживання алкоголю, особливо в поєднанні з пропуском прийому їжі;
- порушення функції нирок;
- тяжке порушення функції печінки;
- передозування препаратом Дімарил®;
- певні декомпенсовані захворювання ендокринної системи, які впливають на вуглеводний обмін або контррегуляцію гіпоглікемії (наприклад, при деяких порушеннях функції щитовидної залози та недостатності функції передньої долі гіпофіза або кори надниркових залоз);
- одночасне застосування деяких інших лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Лікування препаратом Дімарил® вимагає регулярного контролю рівня глюкози в крові та сечі. Крім того, рекомендується проводити визначення вмісту глікозильованого гемоглобіну.

Під час лікування препаратом Дімарил® необхідно регулярно контролювати показники функції печінки та гематологічні показники (особливо кількість лейкоцитів і тромбоцитів).

У стресових ситуаціях (наприклад, травма, незаплановані хірургічні втручання, інфекції, що супроводжуються підвищенням температури тіла) може бути показане тимчасове переведення пацієнта на інсулін.

Досвід застосування препарату Дімарил® пацієнтам із тяжкими порушеннями функцій печінки або пацієнтам, які перебувають на діалізі, відсутній. Пацієнтам із тяжкими порушеннями функцій нирок або печінки показано переведення на інсулін.

Лікування пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази препаратами сульфонілсечовини може призвести до розвитку гемолітичної анемії. Оскільки глімепірид належить до класу препаратів сульфонілсечовини, його слід з обережністю призначати пацієнтам з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Їм слід призначати альтернативні препарати, що не містять сульфонілсечовину.

Таблетки Дімарил® містять менше 5 г лактози моногідрату (таблетки по 2,0 мг – 146,019 мг; таблетки по 3,0 мг - 145,019 мг; таблетки по 4,0 мг - 144,019 мг), тому якщо у пацієнта встановлено непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Цей препарат не слід приймати пацієнтам, які мають досить рідкісну спадкову непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення абсорбції глюкози-галактози.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.*

Ризик, пов'язаний із діабетом. Відхилення від нормальних рівнів глюкози в крові у період вагітності можуть бути причиною збільшення імовірності виникнення вроджених вад розвитку та перинатальної летальності. Тому слід ретельно контролювати кількість глюкози в крові вагітної жінки для того, щоб уникнути тератогенного ризику.

Вагітну з цукровим діабетом потрібно перевести на інсулін. Жінки, які хворіють на цукровий діабет, повинні інформувати свого лікаря про заплановану вагітність для корекції лікування та переходу на інсулін.

Ризик, пов'язаний із глімепіридом. Немає даних щодо застосування глімепіриду вагітними жінками. Згідно з результатами експериментів на тваринах, препарат має репродуктивну токсичність, пов'язану, імовірно, з фармакологічною дією глімепіриду (гіпоглікемією). Тому протягом усього періоду вагітності жінці глімепірид застосовувати не можна.

Якщо пацієнтка, яка приймає глімепірид, планує вагітність або завагітніла, її якомога швидше слід перевести на терапію інсуліном.

*Період годування груддю.*

Невідомо, чи проникає препарат у грудне молоко у людини. У щурів глімепірид проникає у грудне молоко. Оскільки інші похідні сульфонілсечовини проникають у грудне молоко і враховуючи ризик розвитку гіпоглікемії у дітей, яких годують грудним молоком, на тлі лікування глімепіридом годування груддю не рекомендується.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.* Дослідження впливу препарату на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами не проводили.

Здатність до концентрації та швидкість реакції можуть знижуватися внаслідок гіпоглікемії чи гіперглікемії або, наприклад, через погіршення зору. Це може створювати ризик у ситуаціях, коли така здатність є особливо важливою (наприклад, керування автомобілем або робота з механізмами).

Пацієнтів слід застерігати, що вони не повинні допускати розвитку гіпоглікемії під час керування транспортним засобом. Це особливо стосується тих осіб, які погано або зовсім не можуть розпізнавати в себе симптоми-провісники гіпоглікемії, та тих, у кого напади гіпоглікемії є частими. Необхідно серйозно зважити, чи варто за таких обставин сідати за кермо або працювати з механізмами.

**Спосіб застосування та дози.** Успішне лікування діабету залежить від дотримання хворим відповідного раціону харчування, регулярної фізичної активності, а також постійного контролю рівня глюкози в крові та сечі. Недотримання хворим дієти не може бути компенсоване прийомом таблеток або інсуліну.



Дозування залежить від результатів аналізів вмісту глюкози в крові та сечі.

Початкова доза становить 1 мг (1/2 таблетки по 2 мг) гліметіриду на добу. Якщо така доза дає змогу досягти контролю захворювання, її слід застосовувати для підтримуючої терапії.

Якщо глікемічний контроль не є оптимальним, дозу потрібно збільшувати до 2, 3 або 4 мг гліметіриду на добу поетапно (з інтервалами в 1-2 тижні).

Доза, більша за 4 мг на добу, дає кращі результати тільки в окремих випадках. Максимальна рекомендована доза – 6 мг препарату Дімарил® на добу.

Якщо максимальна добова доза метформіну не забезпечує достатнього глікемічного контролю, можна розпочати супутню терапію пацієнта гліметіридом.

Не змінюючи попереднього дозування метформіну, прийом гліметіриду слід розпочинати з низької дози, яку потім можна поступово підвищувати до максимальної добової дози, орієнтуючись на бажаний рівень метаболічного контролю. Комбіновану терапію слід проводити під пильним наглядом лікаря.

Якщо максимальна добова доза препарату Дімарил® не забезпечує достатнього глікемічного контролю, у разі необхідності може бути розпочата супутня терапія інсуліном. Не змінюючи попереднього дозування гліметіриду, лікування інсуліном слід розпочинати з низької дози, яку потім можна підвищувати, орієнтуючись на бажаний рівень метаболічного контролю.

Комбіновану терапію необхідно проводити під пильним наглядом лікаря.

Зазвичай одна доза гліметіриду на добу є достатньою. Її рекомендується приймати незадовго до чи під час ситного сніданку або – якщо сніданку немає – незадовго перед або під час першого основного прийому їжі. Помилки у застосуванні препарату, наприклад пропуск прийому чергової дози, ніколи не можна виправляти шляхом наступного прийому вищої дози. Таблетку слід ковтати не розжовуючи, запиваючи рідиною.

Якщо у пацієнта спостерігається гіпоглікемічна реакція на прийом гліметіриду в дозі 1 мг на добу, це означає, що цукровий діабет може бути контрольований тільки за допомогою дотримання дієти.

Поліпшення контролю діабету супроводжується підвищенням чутливості до інсуліну, тому під час курсу лікування потреба у гліметіриді може зменшуватися. З метою уникнення гіпоглікемії слід поступово зменшувати дозу або взагалі перервати терапію. Необхідність у перегляді дозування також може виникнути, якщо у пацієнта змінюється маса тіла чи спосіб життя або діють інші чинники, які підвищують ризик гіпо- чи гіперглікемії.

Перехід з пероральних гіпоглікемічних агентів на препарат Дімарил®.

Зазвичай можна перевести з інших пероральних гіпоглікемічних агентів на Дімарил®. Під час такого переходу слід враховувати силу та період напіввиведення попереднього засобу. У деяких випадках, особливо якщо протидіабетичний препарат має тривалий період напіввиведення (наприклад хлорпропамід), перед початком застосування

Дімарилу рекомендується почекати декілька днів. Це дасть змогу зменшити ризик гіпоглікемічних реакцій внаслідок адитивної дії двох агентів.

Рекомендована початкова доза - 1 мг глімепіриду на добу. Як зазначалося вище, дозу можна поетапно збільшити з урахуванням реакцій на препарат.

Перехід з інсуліну на препарат Дімарил®.

У виняткових випадках хворим на цукровий діабет II типу, які приймають інсулін, може бути показана заміна його на Дімарил®. Такий перехід слід проводити під пильним наглядом лікаря.

*Діти.* На даний час відсутні доказові дані щодо застосування глімепіриду пацієнтам віком до 8 років. Для дітей віком від 8 до 17 років існують обмежені доказові дані щодо застосування глімепіриду як монотерапії. Існуючих даних стосовно безпеки та ефективності застосування препарату дітям недостатньо, тому його не рекомендується застосовувати цій категорії пацієнтів.

**Передозування.** Передозування може призводити до гіпоглікемії, яка триває від 12 до

72 годин і яка після першого полегшення може з'являтися повторно. Симптоми можуть проявитися через 24 години після всмоктування препарату. Як правило, для таких хворих рекомендується спостереження у клініці. Можуть виникати нудота, блювання та біль у надчеревній ділянці. Гіпоглікемія часто може супроводжуватися неврологічними симптомами, такими як неспокій, тремор, розлади зору, порушення координації, сонливість, кома та судоми.

*Лікування передозування.* Лікування полягає, у першу чергу, в перешкоджанні абсорбції препарату. Для цього необхідно викликати блювання, а потім випити води або лимонаду з активованим вугіллям (адсорбент) та сульфатом натрію (проносне). Якщо пацієнт прийняв велику кількість глімепіриду, показано промивання шлунка, після чого – застосування активованого вугілля та сульфату натрію. У разі тяжкого передозування необхідна госпіталізація до відділення реанімації. Якомога швидше слід розпочати введення глюкози: у разі необхідності – спочатку одноразова внутрішньовенна ін'єкція 50 мл 50 % розчину, а потім – вливання 10 % розчину з постійним контролем рівня глюкози в крові. Подальше лікування симптоматичне.

При лікуванні гіпоглікемії, спричиненої випадковим прийомом препарату Дімарил®, у немовлят і дітей молодшого віку дозу глюкози потрібно особливо ретельно коригувати з огляду на можливість виникнення небезпечної гіперглікемії, а її контроль здійснювати шляхом уважного спостереження за рівнем глюкози в крові.

### **Побічні реакції.**

З огляду на досвід застосування Дімарилу® та інших похідних сульфонілсечовини, під час клінічних досліджень спостерігалися побічні реакції, наведені нижче за класами органів та

систем у порядку зменшення частоти виникнення: ті, що виникали дуже часто:  $^3 1/10$ ; часто:  $^3 1/100$  до  $<1/10$ ; нечасто:  $^3 1/1000$  до  $< 1/100$ ; рідко:  $^3 1/10000$  до  $<1/1000$ ; дуже рідко:  $<1/10000$ ); частота невідома (не можна розрахувати за наявними даними).

### З боку крові та лімфатичної системи.

Рідко: тромбоцитопенія, лейкопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз, еритропенія, гемолітична анемія та панцитопенія, які, як правило, є зворотними після відміни препарату.

Частота невідома: тяжка тромбоцитопенія із кількістю тромбоцитів менше ніж 10000/мкл та тромбоцитопенічна пурпура.

### З боку імунної системи.

Дуже рідко: лейкоцитокластичний васкуліт, помірні реакції гіперчутливості, які можуть прогресувати до тяжких форм, супроводжуючись задишкою, зниженням артеріального тиску та іноді шоком.

Частота невідома: можлива перехресна алергія з похідними сульфонілсечовини, сульфонамідами або спорідненими речовинами.

### Метаболічні та аліментарні розлади.

Рідко: гіпоглікемія.

Такі гіпоглікемічні реакції переважно виникають негайно, можуть бути тяжкими та не завжди легко можуть бути скореговані.

Виникнення подібних реакцій, як і у разі лікування іншими гіпоглікемічними засобами, залежить від індивідуальних факторів, таких як звички у харчуванні та доза препарату (детальніше див. у розділі «Особливості застосування»).

### З боку органів зору.

Частота невідома: можуть виникати транзиторні зорові розлади, особливо на початку лікування, зумовлені зміною рівня глюкози у крові.

### З боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже рідко: нудота, блювання, діарея, здуття живота, відчуття дискомфорту у животі, біль у животі, які рідко призводять до необхідності припинення лікування.

### Гепатобіліарні розлади.

Частота невідома: підвищення рівнів печінкових ферментів.

Дуже рідко: порушення функції печінки (наприклад, з холестазом або жовтяницею), гепатит та печінкова недостатність.

### З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Частота невідома: можуть виникнути реакції гіперчутливості, включаючи свербіж, висипання, кропив'янку та чутливість до світла.

### Лабораторні показники.

Дуже рідко: зниження рівня натрію у сироватці крові.

### Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після схвалення лікарського засобу дозвільними органами є важливою процедурою. Це дає змогу здійснювати постійний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування цього лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про усі підозрювані побічні реакції через національні системи повідомлень.

### **Термін придатності.**

3 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блистері. По 3, 5 або 6 блистерів у пачці.

### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

### **Виробник.** ПАТ «Київмедпрепарат».

### **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

**ДИМАРИЛ**

**(DIMARYL)**

### **Состав:**

*действующее вещество:* glimepiride;

1 таблетка содержит глимепирида, в пересчете на 100 % вещество 2,0 мг, 3,0 мг или 4,0 мг;

*вспомогательные вещества:*

таблетки по 2,0 мг: лактоза, моногидрат; целлюлоза микрокристаллическая; натрия крахмалгликолят (тип А); повидон; лак индигокармин (Е 132); железа оксид желтый (Е 172); магния стеарат;

таблетки по 3,0 мг: лактоза, моногидрат; целлюлоза микрокристаллическая; натрия крахмалгликолят (тип А); повидон; железа оксид желтый (Е 172); магния стеарат; таблетки по 4,0 мг: лактоза, моногидрат; целлюлоза микрокристаллическая; натрия крахмалгликолят (тип А); повидон; лак индигокармин (Е 132); магния стеарат.

**Лекарственная форма.** Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:*

таблетки по 2,0 мг: таблетки продолговатой формы, бипланарные, с разделительной риской на обеих сторонах, от светло-зеленого до зеленого цвета, со слегка неравномерной окраской поверхности; допускается присутствие вкраплений более интенсивного цвета;

таблетки по 3,0 мг: таблетки продолговатой формы, бипланарные, с разделительной риской на обеих сторонах, светло-желтого цвета, со слегка неравномерной окраской поверхности; допускается присутствие вкраплений более интенсивного цвета;

таблетки по 4,0 мг: таблетки продолговатой формы, бипланарные, с разделительной риской на обеих сторонах, от бледно-голубого до голубого цвета, со слегка неравномерной окраской поверхности; допускается присутствие вкраплений более интенсивного цвета.

**Фармакотерапевтическая группа.**

Гипогликемические средства, за исключением инсулинов. Сульфонамиды, производные мочевины. Глимепирид. Код АТХ А10В В12.

## **Фармакологические свойства.**

### *Фармакодинамика.*

Глимепирид – это гипогликемическое вещество, активное при пероральном применении, которое относится к группе сульфонилмочевины. Глимепирид может применяться при сахарном диабете II типа.

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

Как и в случае применения других препаратов сульфонилмочевины, такой эффект основывается на повышении чувствительности клеток поджелудочной железы к физиологической стимуляции глюкозой. Кроме того, глимепирид оказывает выраженное внепанкреатическое действие, что характерно и для других препаратов сульфонилмочевины.

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

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

*Внепанкреатическая активность.* К внепанкреатическим эффектам относятся, например, улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину и уменьшение утилизации инсулина печенью.

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

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

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

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

Не было выявлено достоверной разницы в действии глимепирида при приеме препарата за 30 минут до еды или непосредственно перед приемом пищи. У пациентов с сахарным диабетом

надлежащий метаболический контроль в течение 24 часов обеспечивался при приеме препарата один раз в сутки.

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

*Применение в комбинации с метформином.* В одном исследовании было продемонстрировано улучшение метаболического контроля при сопутствующей терапии глимепиридом по сравнению с монотерапией метформином у пациентов, диабет у которых должным образом не контролируется при применении максимальных доз метформина.

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

*Особые категории пациентов. Дети.* В 24-недельном клиническом исследовании с активным контролем (глимепирид в дозе до 8 мг в сутки или метформин в дозе до 2000 мг в сутки) участвовали 285 детей (в возрасте 8-17 лет) с диабетом II типа.

Как глимепирид, так и метформин привели к достоверному снижению  $HbA_{1c}$  по сравнению с исходным показателем (глимепирид - 0,95 (СП 0,41); метформин -1,39 (СП 0,40)). Однако для глимепирида не была продемонстрирована большая эффективность по сравнению с метформином с точки зрения среднего изменения  $HbA_{1c}$  по сравнению с исходным показателем. Разница между двумя видами лечения составляла 0,44 % в пользу метформина. Верхний предел (1,05) 95 % доверительного интервала для этой разницы была не ниже 0,3 % предела не меньшей эффективности.

По результатам лечения глимепиридом никаких новых проблем с безопасностью для детей по сравнению со взрослыми пациентами с сахарным диабетом II типа не было обнаружено. Данных о долгосрочной эффективности и безопасности для детей нет.

#### *Фармакокинетика.*

*Всасывание.* После перорального приема биодоступность глимепирида составляет 100 %. Прием пищи не оказывает значительного влияния на всасывание, а лишь несколько замедляет скорость всасывания. Максимальная концентрация препарата в сыворотке крови ( $C_{max}$ ) достигается приблизительно через 2,5 ч после перорального приема (средний показатель составляет 0,3 мкг/мл при применении многократной суточной дозы 4 мг). Существует линейное соотношение между дозой и  $C_{max}$ , а также дозой и AUC (площадь под кривой «концентрация-время»).

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

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

*Метаболизм и выведение.* Средний основной период полувыведения при концентрации

препарата в плазме крови, соответствующей многократному режиму дозирования, составляет примерно от 5 до 8 часов. После применения больших доз наблюдалось незначительное увеличение периода полувыведения.

После приема однократной дозы глимепирида, меченного радиоактивным изотопом, 58 % радиоактивного вещества выявлялось в моче и 35% - в кале. Измененное вещество в моче не выявлялось. В моче и кале обнаруживаются два метаболита, которые, наиболее вероятно, образуются в результате метаболизма в печени (главный фермент CYP2C9), один из которых является гидроксипроизводным, а другой - карбоксипроизводным. После перорального применения глимепирида терминальные периоды полувыведения этих метаболитов составляли от 3 до 6 и от 5 до 6 часов соответственно.

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

*Особые категории пациентов.* Фармакокинетические параметры у мужчин и женщин, как у молодых так и у лиц пожилого возраста (старше 65 лет), были сходными. У пациентов со сниженным клиренсом креатинина наблюдалась тенденция к увеличению клиренса глимепирида и снижению его средних концентраций в плазме крови, что, скорее всего, обусловлено более быстрым выведением вследствие меньшей степени связывания с белками. Почечное выведение обоих метаболитов нарушалось. В целом у этих пациентов не ожидается дополнительного риска кумуляции препарата.

Фармакокинетические показатели у пяти пациентов, которые перенесли хирургическое вмешательство на желчевыводящих путях, были подобны таковым у здоровых добровольцев.

*Дети.* Исследование, в котором изучались фармакокинетика, безопасность и переносимость после однократного приема 1 мг глимепирида в сытом состоянии у 30 детей (4 детей 10-12 лет и 26 детей 12-17 лет) с сахарным диабетом II типа, продемонстрировало, что средние показатели  $AUC_{(0-last)}$ ,  $C_{max}$  и  $t_{1/2}$  были подобны тем, что ранее наблюдались у взрослых.

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

## **Клинические характеристики.**

### ***Показания.***

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



### **Противопоказания.**

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

Димарил нельзя принимать больным с повышенной чувствительностью к глимепириду или к любому вспомогательному ингредиенту, входящему в состав препарата, к производным сульфонилмочевины или другим сульфаниламидным препаратам (риск развития реакций повышенной чувствительности).

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

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

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

Ослабление эффекта снижения уровня глюкозы в крови и, соответственно, повышение уровня возможно при одновременном применении таких лекарственных средств: эстрогены и прогестагены; салуретики, тиазидные диуретики; препараты, стимулирующие функцию щитовидной железы, глюкокортикоиды; производные фенотиазина, хлорпромазин; адреналин и симпатомиметики; никотиновая кислота (высокие дозы) и ее производные; слабительные средства (продолжительное применение), фенитоин, диазоксид; глюкагон, барбитураты и рифампицин; ацетозоламид.

Антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов, бета-блокаторы, клонидин и резерпин могут приводить как к

потенцированию, так и к ослаблению эффекта снижения уровня глюкозы в крови.

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

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

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

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

### ***Особенности применения.***

Димарил необходимо принимать незадолго до или во время еды.

В случае нерегулярного питания или пропуска приема пищи лечение препаратом Димарил может вызвать гипогликемию. К возможным симптомам гипогликемии относятся головная боль, сильное чувство голода, тошнота, рвота, усталость, апатия, сонливость, расстройства сна, повышение двигательной активности, агрессия, нарушение концентрации, тревожность и задержка времени реакции, депрессивное состояние, спутанность сознания, нарушение речи и зрительные расстройства, афазия, тремор, парез, сенсорные нарушения, головокружение, беспомощность, потеря самоконтроля, делирий, мозговые судороги, сомноленция и потеря сознания вплоть до комы, поверхностное дыхание и брадикардия. Кроме того, могут присутствовать признаки адренергической контррегуляции, такие как потливость, холодная и влажная кожа, тревожность, тахикардия, артериальная гипертензия, усиленное сердцебиение, стенокардия и сердечные аритмии.

Клиническая картина тяжелого приступа гипогликемии может напоминать клиническую картину инсульта.

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

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

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

К факторам, способствующим развитию гипогликемии, относятся:

- нежелание или (особенно в пожилом возрасте) неспособность пациента к сотрудничеству с врачом;

- недоедание, нерегулярное питание или пропуск приема пищи или период голодания;
- нарушение диеты;
- несоответствие между физической нагрузкой и потреблением углеводов;
- употребление алкоголя, особенно в сочетании с пропуском приема пищи;
- нарушение функции почек;
- тяжелое нарушение функции печени;
- передозировка препаратом Димарил;
- определенные декомпенсированные заболевания эндокринной системы, влияющие на углеводный обмен или контррегуляцию гипогликемии (например некоторые нарушения функции щитовидной железы и недостаточность функции передней доли гипофиза или коры надпочечников);
- одновременное применение других лекарственных средств (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

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

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

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

Опыт применения препарата Димарил пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени или пациентам, находящимся на диализе, отсутствует. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек или печени показан перевод на инсулин. Лечение пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы препаратами сульфонилмочевины может привести к развитию гемолитической анемии. Поскольку глимепирид относится к классу препаратов сульфонилмочевины, его следует с осторожностью назначать пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Им следует назначать альтернативные препараты, не содержащие сульфонилмочевину.

Таблетки Димарил содержат менее 5 г лактозы моногидрата (таблетки по 2,0 мг - 146,019 мг; таблетки по 3,0 мг - 145,019 мг; таблетки по 4,0 мг - 144,019 мг), поэтому если у Вас установлена непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом, прежде чем принимать этот препарат.

Этот препарат не следует принимать пациентам, которые имеют достаточно редкую наследственную непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или нарушение абсорбции глюкозы-галактозы.

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

*Беременность.*

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

Беременная с сахарным диабетом должна быть переведена на инсулин. Женщины, которые болеют сахарным диабетом, должны информировать своего врача о планируемой беременности для коррекции лечения и перехода на инсулин.

Риск, связанный с глимепиридом. Нет данных относительно применения глимеперида беременными женщинами. Согласно результатам экспериментов на животных, препарат имеет репродуктивную токсичность, связанную, вероятно, с фармакологическим действием глимеперида (гипогликемией). Поэтому в течение всего периода беременности женщине глимепирид применять нельзя.

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

*Период кормления грудью.*

Неизвестно, проникает ли препарат в грудное молоко у человека. У крыс глимепирид проникает в грудное молоко. Поскольку другие производные сульфонилмочевины проникают в грудное молоко и учитывая риск развития гипогликемии у детей, которых кормят грудным молоком, на фоне лечения глимепиридом кормления грудью не рекомендуется.

*Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

Исследования влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились.

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

Пациентов следует предостеречь, что они не должны допускать развития гипогликемии во время управления транспортным средством. Это особенно касается тех лиц, которые плохо или совсем не могут распознавать у себя симптомы – предвестники гипогликемии, и тех, у кого приступы гипогликемии являются частыми. Необходимо серьезно взвесить, стоит ли при таких обстоятельствах садиться за руль или работать с механизмами.

## **Способ применения и дозы.**

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

Дозировка зависит от результатов анализа уровня глюкозы в крови и моче.

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

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

Доза, превышающая 4 мг, дает лучшие результаты только в отдельных случаях. Максимальная рекомендуемая доза – 6 мг Димарила в сутки.

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

Придерживаясь предыдущего дозирования метформина, прием глимепирида следует начинать с низкой дозы, которую затем можно постепенно повышать до максимальной суточной дозы, ориентируясь на желаемый уровень метаболического контроля. Комбинированную терапию следует проводить под наблюдением врача.

Если максимальная суточная доза препарата Димарил не обеспечивает достаточного гликемического контроля, при необходимости может быть начата сопутствующая терапия инсулином. Не меняя предыдущего дозирования глимепирида, лечение инсулином следует начинать с низкой дозы, которую потом можно повышать, ориентируясь на желаемый уровень метаболического контроля.

Комбинированную терапию следует проводить под наблюдением врача.

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

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

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

гипо- или гипергликемии.

#### Переход с пероральных гипогликемических агентов на препарат Димарил.

Обычно можно перейти с других пероральных гипогликемических агентов на Димарил. Во время такого перехода следует учитывать силу и период полувыведения предыдущего средства. В некоторых случаях, особенно если противодиабетический препарат имеет длительный период полувыведения (например хлорпропамид), до начала применения Димарила рекомендуется подождать несколько дней. Это позволит снизить риск гипогликемических реакций вследствие аддитивного действия двух агентов.

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

#### Переход с инсулина на препарат Димарил.

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

*Дети.* В нынешнее время отсутствуют доказательные данные по применению глимепирида пациентам в возрасте до 8 лет. Для детей от 8 до 17 лет существуют ограниченные доказательные данные касательно применения глимепирида в качестве монотерапии. Существующих данных о безопасности и эффективности применения препарата у детей недостаточно, поэтому его не рекомендуется применять этой категории пациентов.

#### ***Передозировка.***

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

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

При лечении гипогликемии, вызванной случайным приемом препарата Димарил, у младенцев и детей младшего возраста дозу глюкозы нужно особенно тщательно корректировать ввиду возможности возникновения опасной гипергликемии, а ее контроль

осуществлять путем внимательного наблюдения за уровнем глюкозы в крови.

### ***Побочные реакции.***

Исходя из опыта применения Димарила и других производных сульфонилмочевины, при клинических исследованиях наблюдались следующие побочные реакции, приведенные ниже по классам органов и систем в порядке уменьшения частоты возникновения: те, что возникали очень часто -  $\geq 1/10$ ; часто -  $\geq 1/100 < 1/10$ ; нечасто -  $\geq 1/1000 < 1/100$ ; редко -  $\geq 1/10000 < 1/1000$ ; очень редко -  $< 1/10000$ ; частота неизвестна (нельзя определить по имеющимся данным).

#### *Со стороны крови и лимфатической системы.*

*Редко*: тромбоцитопения, лейкопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, эритропения, гемолитическая анемия и панцитопения, которые, как правило, являются обратимыми после отмены препарата.

*Частота неизвестна*: тяжелая тромбоцитопения с количеством тромбоцитов менее чем 10000/мкл и тромбоцитопеническая пурпура.

#### *Со стороны иммунной системы.*

*Очень редко*: лейкоцитокластический васкулит, умеренные реакции гиперчувствительности, которые могут прогрессировать до тяжелых форм, сопровождаясь одышкой, снижением артериального давления и иногда шоком.

*Частота неизвестна*: возможна перекрестная аллергия с сульфонилмочевинной, сульфаниламидами или родственными веществами.

#### *Метаболические и алиментарные расстройства.*

*Редко*: гипогликемия.

Такие гипогликемические реакции преимущественно возникают немедленно, могут быть тяжелыми и не всегда легко могут быть скорректированы. Возникновение подобных реакций, как и в случае лечения другими гипогликемическими средствами, зависит от индивидуальных факторов, таких как привычки в питании и доза (подробнее см. в разделе «Особенности применения»).

#### *Со стороны органов зрения.*

*Частота неизвестна*: могут возникать транзиторные зрительные расстройства, особенно в начале лечения, обусловленные изменением уровня глюкозы в крови.

#### *Со стороны желудочно-кишечного тракта.*

*Очень редко*: тошнота, рвота, диарея, ощущение тяжести и дискомфорта в животе, боль в животе, которые редко приводят к необходимости прекращения лечения.

### Гепатобилиарные расстройства.

Частота неизвестна: повышение уровней печеночных ферментов.

Очень редко: нарушение функции печени (например холестаза или желтуха), гепатит и печеночная недостаточность.

### Со стороны кожи и подкожной клетчатки.

Частота неизвестна: могут возникнуть реакции гиперчувствительности, включая зуд, высыпания, крапивницу и чувствительность к свету.

### Лабораторные показатели.

Очень редко: снижение уровня натрия в сыворотке крови.

### Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после одобрения лекарственного средства разрешительными органами является важной процедурой. Это позволяет осуществлять постоянный мониторинг соотношения польза/риск применения этого лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать обо всех подозреваемых побочных реакциях через национальные системы сообщений.

**Срок годности.** 3 года.

### **Условия хранения.**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.** По 10 таблеток в блистере. По 3, 5 или 6 блистеров в пачке.

### **Категория отпуска.**

По рецепту.

### **Производитель.**

ПАО «Киевмедпрепарат».



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

Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.