

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## АМАРИЛ<sup>®</sup> (AMARYL<sup>®</sup>)

### **Склад:**

*діюча речовина:* гліметірид;

1 таблетка містить гліметіриду 2 мг, або 3 мг, або 4 мг;

*допоміжні речовини:*

1 таблетка *Амарил<sup>®</sup> по 2 мг* - лактози моногідрат, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, заліза оксид жовтий (Е 172), індигокармін алюмінієвий лак (Е 132);

1 таблетка *Амарил<sup>®</sup> по 3 мг* - лактози моногідрат, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, заліза оксид жовтий (Е 172);

1 таблетка *Амарил<sup>®</sup> по 4 мг* - лактози моногідрат, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, індигокармін алюмінієвий лак (Е 132).

**Лікарська форма.** Таблетки.

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

### **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.**

Амарил<sup>®</sup> не призначений для лікування інсулінозалежного цукрового діабету I типу, 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.

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

Період вагітності або годування груддю(див. розділ “Застосування у період вагітності або годування груддю”).

#### **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 прийманням таблеток чи 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 дозволяє досягти контролю захворювання, її слід застосовувати для підтримуючої терапії.

Якщо глікемічний контроль не є оптимальним, дозу потрібно збільшувати до 2, 3 чи 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 Амарил<sup>®</sup> на добу.

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

Дотримуючись попереднього дозування метформіну, прийом глімепіриду слід розпочати з низької дози, яку потім можна поступово підвищувати до максимальної добової дози, орієнтуючись на бажаний рівень метаболічного контролю. Комбінована терапія повинна проводитися під пильним наглядом лікаря.

Якщо максимальна добова доза препарату Амарил® не забезпечує достатнього глікемічного контролю, за необхідності може бути розпочата супутня терапія інсуліном. Дотримуючись попереднього дозування глімепіриду, лікування інсуліном слід починати з низької дози, яку потім можна підвищувати, орієнтуючись на бажаний рівень метаболічного контролю.

Комбінована терапія повинна проводитися під пильним наглядом лікаря.

Зазвичай одна доза глімепіриду 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 приймання їжі. Помилки в застосуванні препарату, наприклад, забування прийняти чергову дозу, ніколи не можна виправляти шляхом наступного прийому вищої дози. Таблетку слід ковтати не розжовуючи, запиваючи рідиною.

Якщо у хворого спостерігається гіпоглікемічна реакція на приймання глімепіриду в дозі мг на добу, це означає, що цукровий діабет може бути контрольований тільки за допомогою дотримання дієти.

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

Перехід від пероральних гіпоглікемічних агентів до препарату Амарил®

Зазвичай можна здійснити перехід від інших пероральних гіпоглікемічних агентів до Амарилу®. Під час такого переходу слід враховувати силу та період напіввиведення попереднього засобу. У деяких випадках, особливо якщо протидіабетичний препарат має довгий період напіввиведення (наприклад, хлорпропамід), перед початком приймання Амарилу® рекомендується почекати декілька днів. Це дозволить зменшити ризик гіпоглікемічних реакцій внаслідок адитивної дії двох агентів.

Рекомендована початкова доза - 1 мг глімепіриду на добу. Як зазначалося вище, доза може бути поетапно збільшена з урахуванням реакцій на препарат.

Перехід від інсуліну до препарату Амарил®.

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

### ***Побічні реакції.***

Виходячи з досвіду застосування Амарилу® та інших похідних сульфонілсечовини, під час клінічних досліджень спостерігалися наступні побічні реакції, наведені нижче за класами органів систем у порядку зменшення частоти виникнення: ті, що виникали дуже часто: □ 1/10; часто: □ 1/100 до <1/10; нечасто: □ 1/1,000 до < 1/100; рідко: □ 1/10,000 до <1/1,000; дуже рідко: <1/10,000; не відомо (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: в ході післяреєстраційного спостереження реєструвалися випадки тяжкої тромбоцитопенії із кількістю тромбоцитів менше ніж 10000/мкл та тромбоцитопенічної пурпури.

З боку імунної системи.

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

Не відомо: можлива перехресна алергія з сульфонілсечовиною, 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 випадку лікування іншими гіпоглікемічними засобами, залежить від індивідуальних факторів, таких як звички у харчуванні та доза (детальніше див. у розділі «Особливості застосування»). Клінічна картина тяжкого нападу гіпоглікемії може нагадувати клінічну картину інсульту.

#### З боку органа зору.

Не відомо: 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, відчуття тяжкості та дискомфорту у животі, біль у животі, які рідко призводять до необхідності припинення лікування.

#### Гепатобіліарні розлади.

Не відомо: підвищення рівнів печінкових ферментів.

Дуже рідко: порушення функції печінки (наприклад, холестаза або жовтяниця), гепатит та печінкова недостатність.

#### З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Не відомо: 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 дозволяє здійснювати постійний моніторинг співвідношення «користь/ризик» застосування цього лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про усі підозрювані побічні реакції через національні системи повідомлень.

### **Передозування.**

Передозування може призводити до гіпоглікемії, яка триває від 12 до 72 годин як і після першого полегшення може з'являтися повторно. Симптоми можуть проявитися через 24 години, після всмоктування препарату. Як правило, для таких хворих рекомендується спостереження в клініці. Можуть виникати нудота, блювання та біль в епігастрії. Гіпоглікемія часто може супроводжуватися неврологічними симптомами, такими як неспокій, тремор, розлади зору, порушення координації, сонливість, кома та судоми.

**Лікування передозування.** Лікування полягає, в 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 прийняти 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: за необхідності – спочатку одноразова внутрішньовенна ін'єкція 50 мл 50 % розчину, а потім – вливання 10 % розчину, постійно контролюючи рівень глюкози в крові. Подальше лікування – симптоматичне.

При лікуванні гіпоглікемії, спричиненої випадковим прийомом препарату Амарія, 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.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

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

Вагітна з цукровим діабетом повинна бути переведена 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. Відповідно до результатів експериментів із тваринами, препарат має репродуктивну токсичність, пов'язану, ймовірно, з фармакологічною дією глімепіриду (гіпоглікемією).

Тому протягом всього періоду вагітності жінці глімепірид застосовувати не можна (див. розділ "Протипоказання").

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

#### Період годування груддю.

Щоб уникнути потрапляння препарату Амарил® разом із грудним молоком матері в організм дитини та можливого шкідливого впливу на неї, цей препарат не слід приймати жінкам під час лактації. Якщо необхідно, пацієнтка повинна перейти на застосування інсуліну або повністю відмовитися від годування груддю (див. розділ "Протипоказання").

**Діти.** Існуючих даних стосовно безпеки та ефективності препарату у дітей недостатньо, тому його не рекомендується застосовувати цій категорії пацієнтів.

#### **Особливості застосування.**

Амарил® необхідно приймати незадовго до або під час приймання їжі.

У перші тижні лікування може існувати підвищений ризик розвитку гіпоглікемії, тому необхідно здійснювати особливо ретельне спостереження.

У випадку нерегулярного харчування або пропуску приймання їжі лікування препаратом Амарил® може викликати гіпоглікемію. До можливих симптомів гіпоглікемії належать головний біль, сильне відчуття голоду, нудота, блювання, втома, апатія, сонливість, розлади сну, підвищення рухової активності, агресія, порушення концентрації, тривожність і затримка часу реакції, депресивний стан, сплутаність свідомості, порушення мови та зорові розлади, афазія, тремор, парез, сенсорні порушення, запаморочення, безпомічність, втрата самоконтролю, делірій, мозкові конвульсії, сонливість та втрата свідомості аж до коми, поверхневе 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 приймання їжі або період голодування;
- порушення дієти;
- невідповідність між фізичним навантаженням та споживанням вуглеводів;
- вживання алкоголю, особливо в поєднанні з пропуском приймання їжі;
- порушення функції нирок;
- тяжке порушення функції печінки;
- передозування препаратом Амарил®;
- 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 гіпофізу чи кори надниркових залоз);
- одночасне застосування деяких інших лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»).

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

Під час лікування препаратом Амарил® 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 Амарил® 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 гліметірид 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. Амарил® містить лактози моногідрат. Цей препарат не слід приймати пацієнтам, які мають досить рідкісну спадкову непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушенням абсорбції глюкози-галактози.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Дослідження із вивчення впливу препарату на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами не проводилися.

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 в себе 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

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

Одночасне приймання препарату Амарил® з певними лікарськими засобами може спричиняти як послаблення, так і посилення гіпоглікемічної дії гліметіриду. Тому інші препарати слід приймати тільки за згодою (або призначенням) лікаря. Гліметірид метаболізується за допомогою цитохрому P450 2C9 (CYP2C9). Відомо, що внаслідок одночасного приймання 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 АUC гліметіриду приблизно вдвічі. Про існування цих типів взаємодій свідчить досвід застосування Амарилу® та інших похідних сульфонілсечовини.

Потенціація ефекту зниження рівня глюкози в крові, а, отже, в деяких випадках і гіпоглікемія може виникати в разі одночасного приймання з гліметіридом таких препаратів як: фенілбутазон, азапропазон та оксифенбутазон, сульфінпіразон, інсулін та пероральні протидіабетичні препарати, деякі сульфонаміди тривалої дії, метформін, тетрацикліни, саліцилати та п-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 відбуватися, коли хворий одночасно приймає такі ліки: естрогени та прогестагени; салуретики, тіазидові діуретики; препарати, які стимулюють функцію щитовидної залози, глюкокортикоїди; похідні фенотіазину, хлорпромазин; адреналін та симпатоміметики; нікотинава 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 потенціації, 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 здатен як збільшувати, так і зменшувати вплив похідних кумарину.

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

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

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

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

Як і у випадку інших препаратів сульфонілсечовини, такий ефект ґрунтується на підвищенні чутливості клітин підшлункової залози до фізіологічної стимуляції глюкозою. Крім цього, глімепірид чинить виражену позапанкреатичну дію, яка також 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 викликає деполяризацію бета-клітини і, шляхом відкриття кальцієвих каналів, призводить до збільшення притоку кальцію в клітину, що, в 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. Транспорт глюкози в ці тканини є обмеженим швидкістю етапу 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 продукцію глюкози в печінці шляхом збільшення внутрішньоклітинних концентрацій фруктозо-2,6-біфосфату, який, у свою чергу, пригнічує глюконеогенез.

*Загальні характеристики.* У здорових осіб 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 прийманні препарату за 30 хвилин до вживання їжі або безпосередньо перед прийманням їжі. У пацієнтів з цукровим діабетом належний метаболічний контроль впродовж 24 годин забезпечувався при прийманні препарату один раз на добу.

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

*Застосування у комбінації з метформіном.* У 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. У пацієнтів, діабет у яких належним чином не контролюється при застосуванні максимальних доз глімепіриду, може бути розпочате супутнє лікування інсуліном. У двох дослідженнях завдяки цій комбінації вдалося досягти такого ж покращення метаболічного контролю, як і при монотерапії інсуліном; проте при комбінованій терапії вимагається менша середня доза інсуліну.

*Особливі категорії пацієнтів. Діти, в тому числі підлітки.* 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 вихідним 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 вихідним 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 з безпечністю у дітей, порівняно з дорослими пацієнтами з цукровим діабетом II типу, не було виявлено. Даних стосовно довгострокової ефективності та безпеки у дітей немає.

*Фармакокінетика.*

*Всмоктування.* Після перорального приймання глімепірид має 100 % біодоступність. Приймання їжі не має значного впливу на всмоктування, а лише дещо уповільнює швидкість всмоктування. Максимальні концентрації препарату в сироватці крові (C<sub>max</sub>) досягаються приблизно через 2,5 години після перорального приймання препарату (середній показник становить 0,3 мкг/мл при прийманні багаторазової добової дози 4 мг). Існує лінійне співвідношення між дозою та C<sub>max</sub>, 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 виділяється у грудне молоко. Глімепірид проникає крізь плаценту. Проникнення через гематоенцефалічний бар'єр є низьким.

*Біотрансформація та виведення.* Середній основний період напіввиведення при концентраціях препарату у плазмі крові, що відповідають багаторазовому режиму дозування, становить приблизно від 5 до 8 годин. Після приймання великих доз спостерігалася незначне збільшення періоду напіввиведення.

Після приймання 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 приймання глімепіриду термінальні періоди напіввиведення цих метаболітів становили від 3 до 6 та від 5 до 6 годин відповідно.

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

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

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

*Діти, в тому числі підлітки.* Дослідження, у якому вивчалася фармакокінетика, безпека та переносимість після одноразового приймання 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<sub>max</sub> 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 в 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.

### **Фармацевтичні характеристики.**

#### ***Основні фізико-хімічні властивості:***

таблетки по 2 мг: зелені продовгуваті таблетки, біпланарні (з двома пласкими поверхнями) з розподільчою рисою з обох боків. Верхнє тиснення: NMM/ Логотип компанії; нижнє тиснення: Логотип компанії NMM;

таблетки по 3 мг: блідо-жовті продовгуваті таблетки, біпланарні (з двома пласкими поверхнями) з розподільчою рисою з обох боків. Верхнє тиснення: NMN/ Логотип компанії; нижнє тиснення: Логотип компанії NMN;

таблетки по 4 мг: світло-блакитні продовгуваті таблетки, біпланарні (з двома пласкими поверхнями) з розподільчою рисою з обох боків. Верхнє тиснення: NMO/ Логотип компанії; нижнє тиснення: Логотип компанії NMO.

Таблетка може ділитися по лінії розлому на рівні дози.

***Термін придатності.*** 3 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати в недоступному для дітей місці Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище +30 °С.

### **Упаковка.**

№ 30 (15x2): по 15 таблеток у блістері по 2 блістери в картонній коробці

**Категорія відпуску.** За рецептом.

### **Виробник.**

Санофі-Авентіс С.п.А., Італія / Sanofi-Aventis S.p.A., Italy

### **Місцезнаходження.**

Страда Статале N. 17, Км 22 Стабіліменто ді Скоппіто I-67019 Скоппіто (Л'Аквіла), Італія Strada Statale N. 17, Km 22 Stabilimento di Scoppito, I – 67019 Scoppito (L'Aquila), Italy

### **Власник торгової ліцензії.**

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна/Sanofi-Aventis Ukraine LLC, Ukraine.