

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ДІАПІРИД®**  
**(DIAPIRIDE)**

**Склад:**

*діюча речовина:* glimepiride;

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

*допоміжні речовини:*

таблетка по 2 мг: лактози моногідрат (200), целюлоза мікрокристалічна 101, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон (25), заліза оксид жовтий (Е 172), індигокармін (Е 132), магнію стеарат;

таблетка по 3 мг: лактози моногідрат (200), целюлоза мікрокристалічна 101, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон (25), заліза оксид жовтий (Е 172), магнію стеарат;

таблетка по 4 мг: лактози моногідрат (200), целюлоза мікрокристалічна 101, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон (25), індигокармін (Е 132), магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки по 2 мг: таблетки від блідо-зеленого до зеленого кольору круглої форми з плоскою поверхнею зі скошеними краями і рисою. На поверхні таблеток допускається наявність вкраплень;

таблетки по 3 мг: таблетки від блідо-жовтого до жовтого кольору круглої форми з плоскою поверхнею зі скошеними краями і рисою. На поверхні таблеток допускається наявність вкраплень;

таблетки по 4 мг: таблетки від блідо-блакитного до блакитного кольору круглої форми з плоскою поверхнею зі скошеними краями і рисою. На поверхні таблеток допускається наявність вкраплень.

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

**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 щодо 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 спричиняє 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. Транспортування глюкози в ці тканини обмежене 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 продукування глюкози в печінці шляхом збільшення внутрішньоклітинних концентрацій фруктозо-2,6-біфосфату, який, у свою чергу, пригнічує глюконеогенез.

*Загальні характеристики.* Для 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 прийомі препарату за 30 хвилин до вживання їжі або безпосередньо перед прийомом їжі. У пацієнтів з цукровим діабетом належний метаболічний контроль впродовж 24 годин забезпечувався при застосуванні препарату 1 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.* Було продемонстровано покращення метаболічного контролю при супутній терапії глімепіридом порівняно з монотерапією метформіном у пацієнтів, цукровий 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, цукровий діабет у яких належним чином не контролюється при застосуванні максимальних доз глімепіриду, може бути розпочате супутнє лікування інсуліном. Завдяки цій комбінації вдалося досягти такого ж покращення метаболічного контролю, як і при монотерапії інсуліном; проте при комбінованій терапії потрібна 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 2000 мг на добу) як глімепірид, так і метформін призвели до достовірного зниження HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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 з безпекою у дітей, порівняно з дорослими пацієнтами з цукровим діабетом II типу, не було виявлено. Даних стосовно довгострокової ефективності та безпеки застосування препарату дітям немає.

### *Фармакокінетика.*

*Всмоктування.* Після перорального застосування глімепірид має 100 % біодоступність. Приймання 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 препарату (середній показник становить 0,3 мкг/мл при прийманні 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.

*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 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 прийому та багаторазового застосування препарату 1 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, так само, як у молодих та осіб літнього віку (віком від 65 років), були подібними. У пацієнтів зі зниженим кліренсом креатиніну спостерігалась тенденція до збільшення кліренсу глімепіриду та зниження його середньої концентрації у плазмі крові, що, найімовірніше, зумовлено 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 пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання на жовчовивідних шляхах, були подібні до таких у здорових добровольців.

*Діти, в тому числі підлітки.* Дослідження фармакокінетики, безпеки та переносимості після одноразового прийому 1 мг глімепіриду у ситому стані у дітей 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 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.**

Діапірид® 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 разі тяжких порушень функцій нирок або печінки потрібно перевести пацієнта на інсулін.

Діапірид® 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 гіперчутливості).

Період вагітності або годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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

Одночасне застосування препарату Діапірид® з певними лікарськими засобами може спричиняти 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 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 AUC глімепіриду приблизно вдвічі. Про існування цих типів взаємодій свідчить досвід застосування Діапіриду® 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 глімепіридом таких препаратів, як: фенілбутазон, азапропазон та оксифенбутазон, сульфінпіразон, інсулін та пероральні протидіабетичні препарати, деякі сульфонаміди тривалої дії, метформін, тетрацикліни, саліцилати та парааміносаліцилова 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 лікарські засоби: 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 потенціації, так і до послаблення ефекту зниження рівня глюкози в крові.

Під впливом симпатолітиків, таких як бета-блокатори, клонідин, гуанетидин та резерпін, прояви адренергічної оборотної 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 зі шлунково-кишкового тракту. Жодних взаємодій не спостерігалось, якщо глімепірид приймали щонайменше за 4 години до застосування колесевеламу. У зв'язку із цим глімепірид слід приймати щонайменше за 4 години до застосування колесевеламу.

### **Особливості застосування.**

Діапірид® необхідно приймати незадовго до або під час прийому їжі.

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

У разі нерегулярного харчування або пропуску прийому їжі лікування препаратом Діапірид® може спричинити гіпоглікемію. До можливих симптомів гіпоглікемії належать головний біль, сильне відчуття голоду, нудота, блювання, підвищена втомлюваність, апатія, 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, судоми центрального генезу, сонливість 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 Діапірид®;
- 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 чи кори надниркових залоз);
- одночасне застосування деяких інших лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Лікування препаратом Діапірид® вимагає регулярного контролю рівня глюкози в крові та сечі. Крім того, рекомендується визначати вміст глікозильованого гемоглобіну.

Під час лікування препаратом Діапірид® 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 Діапірид® 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.

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

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

***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 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 вагітним жінкам. Відповідно до результатів експериментів на тваринах, препарат має репродуктивну токсичність, пов'язану, ймовірно, з фармакологічною дією глімепіриду (гіпоглікемією). Тому протягом усього періоду вагітності жінці глімепірид застосовувати не можна (див. розділ «Протипоказання»). Якщо пацієнтка, яка приймає глімепірид, планує вагітність або завагітніла, їй якомога швидше слід перевести на терапію інсуліном.

Період годування груддю.

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

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

Досліджень із впливу препарату на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими 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 іншими 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.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Успішне лікування діабету залежить від дотримання пацієнтом відповідного раціону харчування, регулярної фізичної активності, а також постійного контролю рівня глюкози в крові та сечі. Недотримання пацієнтом дієти не може бути компенсоване застосуванням таблеток чи інсуліну.

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

Початкова доза становить 1 мг (½ таблетки по 2 мг) глімепіриду 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 чи 4 мг глімепіриду на добу поетапно (з інтервалами 1–2 тижні).

Доза понад 4 мг на добу дає кращі результати тільки в окремих випадках. Максимальна рекомендована доза – 6 мг препарату Діапірид® на добу.

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

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. Комбіновану терапію слід проводити під пильним наглядом лікаря.

Якщо максимальна добова доза препарату Діапірид® не забезпечує достатнього глікемічного контролю, у разі необхідності можна розпочати супутню терапію інсуліном. Дотримуючись

попереднього дозування глімепіриду, лікування інсуліном слід починати з низької дози, яку потім можна підвищувати, орієнтуючись на бажаний рівень метаболічного контролю.

Комбіновану терапію слід проводити 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 прийому їжі. Помилки в 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 хворого спостерігається гіпоглікемічна реакція на застосування глімепіриду в дозі 1 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 Діапірид®.

Зазвичай можна здійснити перехід з інших пероральних гіпоглікемічних агентів на Діапірид®. 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 приймання Діапіриду® 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, доза може бути поетапно збільшена з урахуванням реакцій на препарат.

Перехід з інсуліну на препарат Діапірид®.

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

### ***Діти.***

Нааявних 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 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 епігастральній 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 прийнято 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 Діапірид®, 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 досвіду застосування похідних сульфонілсечовини, під час клінічних досліджень спостерігалися побічні реакції, наведені нижче за класами органів та систем.

*З боку крові та лімфатичної системи:* тромбоцитопенія, лейкопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз, еритропенія, гемолітична анемія та панцитопенія, які, як правило, є оборотними після відміни препарату. В ході післяреєстраційного спостереження реєструвалися випадки тяжкої тромбоцитопенії із кількістю тромбоцитів менше ніж 10000/мкл та тромбоцитопенічної пурпури.

*З боку імунної системи:* лейкоцитокластичний васкуліт, помірні реакції гіперчутливості, які можуть прогресувати до тяжких форм та супроводжуватись задишкою, падінням артеріального тиску та іноді шоком, перехресна алергія з сульфонілсечовиною, сульфонамідами або спорідненими речовинами.

*Метаболічні та аліментарні розлади:* 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 (детальніше див. у розділі «Особливості застосування»). Клінічна картина тяжкого нападу гіпоглікемії може нагадувати клінічну картину інсульту.

*З боку органів зору:* транзиторні зорові розлади, особливо на початку лікування, зумовлені зміною рівня глюкози у крові.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* нудота, блювання, діарея, відчуття тяжкості та дискомфорту у животі, біль у животі, які рідко призводять до необхідності припинення лікування.

*Гепатобіліарні розлади:* підвищення рівнів печінкових ферментів, порушення функції печінки (наприклад холестаза або жовтяниця), гепатит та печінкова недостатність.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* реакції гіперчутливості, включаючи свербіж, висипання, кропив'янку та чутливість до світла.

*Лабораторні показники:* зниження рівня натрію у сироватці крові.

### ***Термін придатності.*** 2 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

### ***Умови зберігання.***

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### ***Упаковка.***

По 10 таблеток в блістері. По 3 або 6 блістерів в пачці.

### ***Категорія відпуску.*** За рецептом.

### ***Виробник.***

ПАТ «Фармак».

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

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.

**Дата останнього перегляду.** 13.10.2017.



**УТВЕРЖДЕНО**  
**Приказ Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
**13.10.2017 № 1256**  
**Регистрационное удостоверение**  
**№ UA/16360/01/01**  
**UA/16360/01/02**  
**UA/16360/01/03**

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению лекарственного средства**

**ДИАПИРИД**  
**(DIAPIRIDE)**

**Состав:**

*действующее вещество:* glimepiride;

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

*вспомогательные вещества:*

таблетка по 2 мг: лактозы моногидрат (200), целлюлоза микрокристаллическая 101, натрия крахмалгликолят (тип А), повидон (25), железа оксид жёлтый (Е 172), индигокармин (Е 132), магния стеарат;

таблетка по 3 мг: лактозы моногидрат (200), целлюлоза микрокристаллическая 101, натрия крахмалгликолят (тип А), повидон (25), железа оксид жёлтый (Е 172), магния стеарат;

таблетка по 4 мг: лактозы моногидрат (200), целлюлоза микрокристаллическая 101, натрия крахмалгликолят(тип А), повидон (25), индигокармин (Е 132), магния стеарат.

**Лекарственная форма.** Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:*

таблетки по 2 мг: таблетки от бледно-зелёного до зелёного цвета круглой формы с плоской поверхностью со скошенными краями и риской. На поверхности таблеток допускается наличие вкраплений;

таблетки по 3 мг: таблетки от бледно-жёлтого до жёлтого цвета круглой формы с плоской поверхностью со скошенными краями и риской. На поверхности таблеток допускается наличие вкраплений;

таблетки по 4 мг: таблетки от бледно-голубого до голубого цвета круглой формы с плоской поверхностью со скошенными краями и риской. На поверхности таблеток допускается наличие вкраплений.

**Фармакотерапевтическая группа.** Гипогликемические средства, за исключением инсулинов. Сульфонамиды, производные мочевины. Код АТХ А10В В12.

**Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.*

Глимепирид – это гипогликемическое вещество, активное при пероральном приеме, которое относится к группе сульфонилмочевины. Его можно применять при сахарном диабете II типа.

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

Как и относительно других препаратов сульфонилмочевины, такой эффект основывается на повышении чувствительности клеток поджелудочной железы к физиологической стимуляции глюкозой. Кроме этого, глимепирид оказывает выраженное внепанкреатическое действие, которое также 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-клеток 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. Транспортирование глюкозы в эти ткани ограничено скоростью этапа утилизации глюкозы. Глимепирид очень быстро увеличивает количество активных молекул, транспортирующих глюкозу, на плазматических мембранах клеток мышечной и жировой ткани, что приводит к стимуляции захвата глюкозы.

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

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

*Общие характеристики.* Для здоровых лиц минимальная эффективная пероральная доза составляет приблизительно 0,6 мг. Влияние глимепирида дозозависимое и воспроизводимое. 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 употребления пищи или непосредственно перед приемом пищи. У пациентов с сахарным диабетом надлежащий метаболический контроль в течение 24 часов обеспечивался при применении препарата 1 раз в сутки.

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

*Применение в комбинации с метформином.* Было продемонстрировано улучшение метаболического контроля при сопутствующей терапии глимепиридом по сравнению с монотерапией метформином у пациентов, сахарный диабет у которых надлежащим образом не контролируется при применении максимальных доз метформина.

*Применение в комбинации с инсулином.* Данные о применении препарата в комбинации с инсулином ограничены. У пациентов, сахарный диабет у которых надлежащим образом не контролируется при применении максимальных доз глимепирида, может быть начато сопутствующее лечение инсулином. 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 том числе подростки.* 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) как глимепирид, так и метформин привели к достоверному снижению HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> по сравнению с начальным показателем. Разница между двумя видами лечения составляла 0,44 % в пользу метформина. Верхняя граница (1,05) 95 % доверительного интервала для этой разницы была не ниже 0,3 % границы не меньшей эффективности.

По результатам лечения глимепиридом никаких новых проблем с безопасностью у детей, по сравнению со взрослыми пациентами с сахарным диабетом II типа, не было выявлено. Данных о долгосрочной эффективности и безопасности применения препарата детям нет.

#### *Фармакокинетика.*

*Всасывание.* После перорального приема глимепирид имеет 100 % биодоступность. Прием пищи не имеет значительного влияния на всасывание, а только несколько замедляет скорость всасывания. Максимальная концентрация препарата в сыворотке крови ( $C_{max}$ ) достигается приблизительно через 2,5 часа после перорального приема препарата (средний показатель составляет 0,3 мкг/мл при приеме многократовой 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 приблизительно равняется 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 низкое.

*Биотрансформация и выведение.* Средний основной период полувыведения при концентрациях препарата в плазме крови, отвечающих многократовому режиму дозирования, составляет приблизительно от 5 до 8 часов. После приема больших доз наблюдалось незначительное увеличение периода полувыведения.

После приема однократовой дозы глимеперида, меченного радиоактивным изотопом, 58 % радиоактивного вещества обнаруживалось в моче и 35 % – в кале. Неизменное вещество в моче не обнаруживалось. В моче и кале обнаруживаются два метаболита, которые с наибольшей вероятностью образуются в результате метаболизма в печени (главный фермент CYP2C9), один из которых является гидроксипроизводным, а другой – карбоксипроизводным. После перорального приема глимеперида терминальные периоды полувыведения этих метаболитов составляли от 3 до 6 и от 5 до 6 часов соответственно.

Сравнение фармакокинетики после однократового приема и многократового применения препарата 1 раз в сутки не выявило достоверных отличий. Межиндивидуальная вариабельность была очень низкой. Кумуляции, имеющей важное значение, не наблюдалось.

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

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

*Дети, в том числе подростки.* Исследования фармакокинетики, безопасности и переносимости после однократового приема 1 мг глимеперида в сытом состоянии у детей с сахарным диабетом II типа продемонстрировало, что средние показатели  $AUC_{(0-last)}$ ,  $C_{max}$  и  $t_{1/2}$  были подобны ранее наблюдавшимся у взрослых.

*Доклинические данные по безопасности.* Эффекты, наблюдавшиеся во время доклинических исследований, возникали при уровнях экспозиции, намного превышавших 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 (охватывающих изучение эмбриотоксичности, тератогенности и токсического влияния на развитие организма), считались следствием гипогликемических эффектов, вызванных препаратом у самок и 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.**

Диапирид не предназначен для лечения инсулинзависимого сахарного диабета I типа, диабетического кетоацидоза, диабетической комы. Применение препарата противопоказано больным с тяжелыми нарушениями функций почек или печени. В случае тяжелых нарушений функций почек или печени нужно перевести пациента на инсулин.

Диапирид нельзя принимать больным с повышенной чувствительностью к глимепириду или к какому-либо вспомогательному ингредиенту, входящему в состав препарата, к производным сульфонилмочевины или другим сульфаниламидным препаратам (риск развития реакций гиперчувствительности).

Период беременности или кормления грудью (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).

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

Одновременное применение препарата Диапирид с определенными лекарственными средствами может вызывать как ослабление, 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 вследствие одновременного приема индукторов (например, рифампицина) или ингибиторов CYP2C9 (например, флуконазола) этот метаболизм может изменяться. Результаты исследования взаимодействия *in vivo* показали, что флуконазол, один из самых сильных ингибиторов CYP2C9, увеличивает AUC глимепирида приблизительно вдвое. О существовании этих типов взаимодействий свидетельствует опыт применения Диапирида и других производных сульфонилмочевины.

Потенциация эффекта снижения уровня глюкозы в крови, а, следовательно, в некоторых случаях и гипогликемия может возникать в случае одновременного приема с глимепиридом таких препаратов, как: фенилбутазон, азапропазон и оксифенбутазон, сульфипиразон, инсулин и пероральные противодиабетические препараты, некоторые сульфонамиды длительного действия, метформин, тетрациклины, салицилаты и парааминосалициловая 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, увеличение этого уровня может происходить, когда больной одновременно принимает такие лекарственные средства: 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 (длительное применение); фенитоин, диазоксид; глюкагон, барбитураты и рифампицин; ацетозоламид.

Антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов, бета-блокаторы, клонидин и резерпин могут приводить как к потенциации, 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 способен 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 принимался минимум за 4 часа до применения колесевелама. В связи с чем глимепирид следует принимать минимум за 4 часа до применения колесевелама.

### **Особенности применения.**

Диапирид необходимо принимать незадолго до или во время приема пищи.

В первые недели лечения возможно повышение риска развития гипогликемии, поэтому необходимо осуществлять особо тщательное наблюдение.

В случае нерегулярного питания или пропуска приема пищи лечение препаратом Диапирид может вызывать гипогликемию. Возможные симптомы гипогликемии включают головную боль, сильное ощущение голода, тошноту, рвоту, повышенную утомляемость, апатию, сонливость, расстройства сна, повышение двигательной активности, агрессию, нарушение концентрации, тревожность и задержку времени реакции, депрессивное состояние, спутанность сознания, нарушения речи и зрительные расстройства, афазию, тремор, парез, сенсорные нарушения, головокружение, беспомощность, потерю самоконтроля, делирий, судороги центрального генеза, сонливость и потерю сознания вплоть до комы, поверхностное дыхание и брадикардию. 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 начальную эффективность мер по устранению гипогликемии, она может возникнуть опять.

Тяжелая или длительная 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, период голодания;
- нарушение диеты;
- несоответствие между физической нагрузкой и употреблением углеводов;
- употребление алкоголя, особенно в сочетании с пропуском приема пищи;
- нарушение функции почек;
- тяжелое нарушение функции печени;
- передозировка препаратом Диапирид;
- определенные декомпенсированные заболевания эндокринной системы, влияющие на углеводный обмен или контррегуляцию гипогликемии (например, при некоторых нарушениях функции щитовидной железы и недостаточности функции передней доли гипофиза или коры надпочечников);
- одновременное применение некоторых других лекарственных средств (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

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

Во время лечения препаратом Диапирид 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 Диапирид пациентам с тяжелыми нарушениями функций печени или пациентам, находящимся на диализе, отсутствует. Пациентам с тяжелыми нарушениями функций почек или печени показан перевод на инсулин. Лечение пациентов с дефицитом

глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы препаратами сульфонилмочевины может привести к развитию гемолитической анемии. Поскольку глимепирид принадлежит к классу препаратов сульфонилмочевины, его следует с осторожностью назначать пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Им следует назначать альтернативные препараты, не содержащие сульфонилмочевину.

Диапирид содержит лактозы моногидрат. Этот препарат не следует принимать пациентам, имеющим достаточно редкую наследственную непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или нарушения абсорбции глюкозы-галактозы.

Это лекарственное средство содержит меньше 1 ммоль/дозу натрия, то есть практически свободно от натрия.

### ***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 смертности. 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, больные сахарным диабетом, должны информировать своего врача о запланированной беременности для коррекции лечения и перехода на инсулин.

***Риск, связанный с глимепиридом.*** Нет данных о применении глимепирида беременным женщинам. В соответствии с результатами экспериментов на животных, препарат имеет репродуктивную токсичность, связанную, вероятно, с фармакологическим действием глимепирида (гипогликемией). Поэтому в течение всего периода беременности женщине глимепирид применять нельзя (см. раздел «Противопоказания»). Если пациентка, принимающая глимепирид, планирует беременность или забеременела, ее как можно быстрее следует перевести на терапию инсулином.

### ***Период кормления грудью.***

Чтобы избежать попадания препарата Диапирид вместе с грудным молоком матери в организм ребенка и возможного вредного влияния на него, этот препарат не следует принимать женщинам в период лактации. Если необходимо, пациентка должна перейти на применение инсулина или полностью отказаться от кормления грудью (см. раздел «Противопоказания»).

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

Исследований влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами не проводили.

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 особенно важна (например, управление автомобилем или работа с другими механизмами).

Пациентов следует предупреждать, что они не должны допускать развития у себя 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 частые приступы гипогликемии. 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 пациентом соответствующего рациона питания, регулярной физической активности, а также постоянного контроля уровня глюкозы в крови и моче. Несоблюдение пациентом диеты не может быть компенсировано приемом таблеток или инсулина.

Дозировка зависит от результатов анализов содержания глюкозы в крови и моче.

Начальная доза составляет 1 мг (½ таблетки по 2 мг) глимепирида в сутки. Если такая доза позволяет достичь контроля заболевания, ее следует применять для поддерживающей терапии. Если гликемический контроль не оптимальный, дозу нужно увеличивать до 2, 3 или 4 мг глимепирида в сутки поэтапно (с интервалами в 1–2 недели).

Доза более 4 мг в сутки дает лучшие результаты только в отдельных случаях. Максимальная рекомендованная доза – 6 мг препарата Диапирид в сутки.

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

Придерживаясь предварительной дозировки метформина, прием глимепирида следует начать с низкой дозы, которую потом можно постепенно повышать до максимальной суточной дозы, ориентируясь на желаемый уровень метаболического контроля. Комбинированную терапию следует проводить под пристальным наблюдением врача.

Если максимальная суточная доза препарата Диапирид не обеспечивает достаточного гликемического контроля, при необходимости можно начать сопутствующую терапию инсулином. Придерживаясь предварительной дозировки глимепирида, лечение инсулином следует начинать с низкой дозы, которую потом можно повышать, ориентируясь на желаемый уровень метаболического контроля.

Комбинированную терапию следует проводить под пристальным наблюдением врача.

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

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

Улучшение контролируемости диабета сопровождается повышением чувствительности к инсулину, поэтому во время курса лечения потребность в глимепириде может уменьшаться. С целью избежания гипогликемии следует постепенно уменьшать дозу или вообще прервать терапию. Необходимость в пересмотре дозировки также может возникнуть, если у больного меняется масса тела или способ жизни или действуют другие факторы, повышающие риск гипо- или гипергликемии.

Переход от пероральных гипогликемических агентов к препарату Диапирид.

Обычно можно осуществить переход с других пероральных гипогликемических агентов на Диапирид. 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), перед началом приема Диаперида рекомендуется подождать несколько дней. Это позволит уменьшить риск гипогликемических реакций вследствие аддитивного действия двух агентов.

Рекомендованная 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 Диапирид.

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

### ***Дети.***

Существующих данных относительно безопасности и эффективности применения препарата детям недостаточно, поэтому его не рекомендуется применять этой категории пациентов.

### ***Передозировка.***

Передозировка может приводить к гипогликемии, которая длится от 12 до 72 часов и после первого улучшения 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, расстройства зрения, нарушение координации, сонливость, кома и судороги.

*Лечение передозировки.* Лечение состоит, в первую очередь, в препятствии абсорбции препарата. Для этого необходимо вызвать рвоту, а затем выпить воду или лимонад с активированным углем (адсорбент) и сульфатом натрия (слабительное). Если принято большое количество глимепирида, показано промывание желудка, после чего – применение активированного угля и сульфата натрия. В случае тяжелой передозировки необходима госпитализация в отделение реанимации. Как можно быстрее следует начать введение глюкозы: при необходимости – сначала одноразовая внутривенная инъекция 50 мл 50 % раствора, а потом – вливание 10 % раствора с постоянным контролем уровня глюкозы в крови. Дальнейшее лечение симптоматическое.

При лечении гипогликемии, вызванной случайным приемом препарата Диапирид, 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 производных сульфонилмочевины, во время клинических исследований наблюдались побочные реакции, приведенные ниже по классам органов и систем.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* тромбоцитопения, лейкопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, эритропения, гемолитическая анемия и панцитопения, как правило, обратимые после отмены препарата. В ходе пострегистрационного наблюдения регистрировались случаи тяжелой тромбоцитопении с количеством тромбоцитов меньше чем 10000/мкл и тромбоцитопенической пурпуры.

*Со стороны иммунной системы:* лейкоцитокластический васкулит, умеренные реакции гиперчувствительности, которые могут прогрессировать до тяжелых форм и сопровождаться одышкой, падением артериального давления и иногда шоком, перекрестная аллергия с сульфонилмочевиной, сульфонамидами или родственными веществами.

*Метаболические и алиментарные расстройства:* 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 (детальнее см. в разделе «Особенности применения»). Клиническая картина тяжелого приступа гипогликемии может напоминать клиническую картину инсульта.

*Со стороны органов зрения:* транзиторные зрительные расстройства, особенно в начале лечения, обусловленные изменением уровня глюкозы в крови.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота, рвота, диарея, ощущение тяжести и дискомфорта в животе, боль в животе, которые редко приводят к необходимости прекращения лечения.

*Гепатобилиарные расстройства:* повышение уровней печеночных ферментов, нарушение функции печени (например холестаза или желтуха), гепатит и печеночная недостаточность.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* реакции гиперчувствительности, включая зуд, сыпь, крапивницу и чувствительность к свету.

*Лабораторные показатели:* снижение уровня натрия в сыворотке крови.

***Срок годности.*** 2 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

### ***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 или 6 блистеров в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.**

ПАО «Фармак».

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

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

**Дата последнего пересмотра.** 13.10.2017.