

**ИНСУПРИД**  
INSUPRID

*ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ*

Инсуприд, Insuprid

*МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ*

Глимепирид, Glimepiride

*ХИМИЧЕСКАЯ ФОРМУЛА*

1-[[4-[2-(3-этил-4-метил-2-оксо-3-пирролин-1-карбоксамидо)-этил]фенил]сульфонил]-3-транс-(4-метилциклогексил)мочевина.

*ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА*

Таблетки.

*Описание:*

***Инсуприд 1 мг***

Круглые двояковыпуклые таблетки светло-желтого цвета, гладкие с обеих сторон.

***Инсуприд 2 мг***

Круглые плоские таблетки со скошенными краями светло-желтого цвета, гладкие с обеих сторон.

***Инсуприд 3 мг***

Круглые двояковыпуклые таблетки светло-желтого цвета, гладкие с обеих сторон.

***Инсуприд 4 мг***

Круглые плоские таблетки со скошенными краями светло-желтого цвета, с риской на одной стороне и гладкие с другой стороны.

*СОСТАВ*

***Инсуприд 1 мг***

Таблетка содержит

*Активное вещество:* глимепирид 1 мг.

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, кукурузный крахмал, железа оксид желтый, повидон К30, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат.

***Инсуприд 2 мг***

Таблетка содержит

*Активное вещество:* глимепирид 2 мг.

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, кукурузный крахмал, железа оксид желтый, повидон К30, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат.

***Инсуприд 3 мг***

Таблетка содержит

*Активное вещество:* глимепирид 3 мг.

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, кукурузный крахмал, железа оксид желтый, повидон К30, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат.

***Инсуприд 4 мг***

Таблетка содержит

*Активное вещество:* глимепирид 4 мг.

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, кукурузный крахмал, железа оксид желтый, повидон К30, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат.

*КОД ПРЕПАРАТА ПО АТХ* А10ВВ12

#### *ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА*

Гипогликемические средства для перорального применения, кроме инсулина: производные сульфонилмочевины.

#### *ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА*

##### *ФАРМАКОДИНАМИКА*

**Инсуприд** - пероральный гипогликемический препарат - производное сульфонилмочевины III поколения.

Глимепирид, активное вещество **Инсуприда**, снижает концентрацию глюкозы в крови, главным образом за счет стимуляции высвобождения инсулина из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Его эффект преимущественно связан с улучшением способности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы реагировать на физиологическую стимуляцию глюкозой. По сравнению с глибенкламидом, глимепирид в низких дозах вызывает высвобождение меньшего количества инсулина при достижении приблизительно одинакового снижения концентрации глюкозы в крови. Этот факт свидетельствует в пользу наличия у глимепирида экстрапанкреатических гипогликемических эффектов (повышение чувствительности тканей к инсулину и инсулиномиметический эффект).

*Секреция инсулина.* Как и все другие производные сульфонилмочевины, глимепирид регулирует секрецию инсулина за счет взаимодействия с АТФ-чувствительными калиевыми каналами на мембранах  $\beta$ -клеток. В отличие от других производных сульфонилмочевины, глимепирид избирательно связывается с белком с молекулярной массой 65 килодальтон, находящимся в мембранах  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Это взаимодействие глимепирида со связывающимся с ним белком регулирует открытие или закрытие АТФ-чувствительных калиевых каналов.

Глимепирид закрывает калиевые каналы. Это вызывает деполяризацию  $\beta$ -клеток и приводит к открытию вольтаж-чувствительных кальциевых каналов и поступлению кальция внутрь клетки. В итоге, повышение внутриклеточной концентрации кальция активирует секрецию инсулина путем экзоцитоза.

Глимепирид гораздо быстрее и, соответственно, чаще вступает в связь и высвобождается из связи со связывающимся с ним белком, чем глибенкламид. Предполагается, что это свойство высокой скорости обмена глимепирида со связывающимся с ним белком обуславливает его выраженный эффект сенсibilизации  $\beta$ -клеток к глюкозе и их защиту от десенсibilизации и преждевременного истощения.

*Эффект повышения чувствительности тканей к инсулину.* Глимепирид усиливает эффекты инсулина на поглощение глюкозы периферическими тканями.

*Инсулиномиметический эффект.* Глимепирид обладает эффектами, подобными эффектам инсулина на поглощение глюкозы периферическими тканями и выход глюкозы из печени.

Поглощение глюкозы периферическими тканями осуществляется путем ее транспорта внутрь мышечных клеток и адипоцитов. Глимепирид непосредственно увеличивает количество транспортирующих глюкозу молекул в плазмменных мембранах мышечных клеток и адипоцитах. Повышение поступления внутрь клеток глюкозы приводит к активации гликозилфосфатидилинозитол-специфической фосфолипазы С. В результате

этого внутриклеточная концентрация кальция снижается, вызывая уменьшение активности протеинкиназы А, что в свою очередь приводит к стимуляции метаболизма глюкозы.

Глимепирид ингибирует выход глюкозы из печени за счет увеличения концентрации фруктозо-2,6-бисфосфата, который ингибирует глюконеогенез.

*Влияние на агрегацию тромбоцитов и образование атеросклеротических бляшек.* Глимепирид уменьшает агрегацию тромбоцитов *in vitro* и *in vivo*. Этот эффект, по-видимому, связан с селективным ингибированием ЦОГ, которая отвечает за образование тромбоксана А, важного эндогенного фактора агрегации тромбоцитов.

*Антиатерогенное действие.* Глимепирид способствует нормализации содержания липидов, снижает уровень малонового альдегида в крови, что ведет к значительному снижению перекисного окисления липидов.

*Снижение выраженности окислительного стресса,* который постоянно присутствует у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Глимепирид повышает уровень эндогенного  $\alpha$ -токоферола, активность каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы.

*Сердечно-сосудистые эффекты.* Через АТФ-чувствительные калиевые каналы производные сульфонилмочевины также оказывают воздействие на сердечно-сосудистую систему. По сравнению с традиционными производными сульфонилмочевины, глимепирид оказывает достоверно меньший эффект на сердечно-сосудистую систему. Он снижает агрегацию тромбоцитов и приводит к значимому уменьшению образования атеросклеротических бляшек.

У здоровых добровольцев минимальная эффективная доза глимепирида составляет 0,6 мг. Эффект глимепирида является дозозависимым и воспроизводимым. Физиологическая реакция на физическую нагрузку (снижение секреции инсулина) при приеме глимепирида сохраняется.

Отсутствуют достоверные различия в эффекте в зависимости от того, был принят препарат за 30 минут до еды или непосредственно перед едой. У пациентов с сахарным диабетом можно достигать достаточного метаболического контроля в течение 24 часов при однократном приеме препарата. Более того, в клиническом исследовании у 12 из 16 пациентов с почечной недостаточностью (КК 4-79 мл/мин) также был достигнут достаточный метаболический контроль.

*Комбинированная терапия с метформином.* У пациентов, у которых не достигается достаточного метаболического контроля при применении максимальной дозы глимепирида, может быть начата комбинированная терапия глимепиридом и метформином. В двух исследованиях при проведении комбинированной терапии было доказано улучшение метаболического контроля по сравнению с таковым при лечении каждым из этих препаратов в отдельности.

*Комбинированная терапия с инсулином.* У пациентов с достижением недостаточного метаболического контроля при приеме глимепирида в максимальных дозах может быть начата одновременная терапия инсулином. По результатам двух исследований при применении этой комбинации достигается такое же улучшение метаболического контроля, как и при применении только одного инсулина. Однако при комбинированной терапии требуется более низкая доза инсулина.

#### **ФАРМАКОКИНЕТИКА**

При сравнении данных, полученных при однократном и многократном приеме глимепирида, не выявлено достоверных различий фармакокинетических параметров, а их вариабельность между разными пациентами была очень низкой. Значимое накопление препарата отсутствует.

*Всасывание*

При приеме внутрь глимепирида его биодоступность является полной. Прием пищи не оказывает существенного влияния на всасывание, за исключением незначительного замедления скорости абсорбции. При многократном приеме глимепирида в суточной дозе 4 мг максимальная концентрация в сыворотке крови достигается примерно через 2,5 часа и составляет 309 нг/мл; существует линейное соотношение между дозой и максимальной концентрацией, а также между дозой и AUC (площадь под кривой «концентрация - время»).

#### *Распределение*

Для глимепирида характерен очень низкий объем распределения (около 8,8 л), приблизительно равный объему распределения альбумина, высокая степень связывания с белками плазмы (более 99%) и низкий клиренс (около 48 мл/мин).

В исследованиях на животных глимепирид проникал в грудное молоко. Проникает через плацентарный барьер. Плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

#### *Биотрансформация и выведение*

Период полувыведения при плазменных концентрациях препарата в сыворотке, соответствующих многократному режиму дозирования, составляет 5-8 часов. После приема высоких доз период полувыведения несколько увеличивается.

После однократного приема внутрь дозы глимепирида с мочой выводится 58% и с калом 35%. Неизмененное вещество в моче не обнаруживалось. В моче и фекалиях выявляются два неактивных метаболита, образующиеся в результате метаболизма в печени, один из них является гидроксипроизводным, а другой - карбоксипроизводным. После приема внутрь глимепирида терминальный период полувыведения этих метаболитов составляет 3-6 часов и 5-6 часов соответственно.

#### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

Фармакокинетические параметры сходны у пациентов разного пола и различных возрастных групп.

У пациентов с нарушениями функции почек (с низким КК) наблюдается тенденция к увеличению клиренса глимепирида и к снижению его средних концентраций в сыворотке крови, что, по всей вероятности, обусловлено более быстрым выведением препарата вследствие более низкого связывания его с белками. Таким образом, у данной категории пациентов не имеется дополнительного риска кумуляции глимепирида.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

- сахарный диабет 2-ого типа (в монотерапии или в составе комбинированной терапии с метформином или с инсулином) в случае невозможности адекватного контроля только с помощью диеты, физических упражнений или уменьшения массы тела.

### **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

**Инсуприд** - таблетки для приема внутрь.

Таблетки следует принимать целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (около 1/2 стакана).

Дозировка глимепирида устанавливается по результатам анализа содержания глюкозы в крови и моче. Препарат следует применять в минимальной дозе, достаточной для достижения необходимого метаболического контроля.

Во время лечения препаратом необходимо регулярно определять уровень глюкозы в крови. Кроме этого рекомендуется регулярный контроль за уровнем гликозилированного гемоглобина.

Нарушение приема препарата, например, пропуск приема очередной дозы, не следует восполнять путем последующего приема препарата в более высокой дозе.

Врач должен заблаговременно проинструктировать пациента о действиях, которые следует предпринять при ошибках в приеме препарата (в частности при пропуске приема очередной дозы или при пропуске приема пищи), или в ситуациях, когда нет возможности принять препарат.

Начальная доза препарата **Инсуприд** составляет 1 мг 1 раз в сутки. При необходимости суточная доза может быть постепенно увеличена (с интервалами в 1-2 недели) под регулярным контролем содержания глюкозы в крови и в следующем порядке: 1 мг-2 мг-3 мг-4 мг-6 мг (-8 мг) в сутки.

У пациентов с хорошо контролируемым сахарным диабетом 2 типа ежедневная доза препарата составляет, как правило, 1-4 мг. Ежедневная доза более 6 мг является более эффективной только у небольшого количества пациентов.

Время и кратность приема препарата врач определяет с учетом образа жизни больного (время приема пищи, количество физических нагрузок). Суточную дозу назначают в один прием, как правило, непосредственно перед полноценным завтраком или, если суточная доза не была принята, непосредственно перед первым основным приемом пищи. Очень важно после приема таблеток не пропускать прием пищи.

Так как улучшение метаболического контроля ассоциируется с повышением чувствительности к инсулину, в ходе лечения возможно снижение потребности в глимепириде. Для того чтобы избежать развития гипогликемии, необходимо своевременно уменьшить дозу или прекратить прием препарата **Инсуприд**.

Лечение глимепиридом обычно проводится длительно.

*Перевод больного с другого перорального гипогликемического препарата на **Инсуприд***

Возможен перевод больного с других антидиабетических средств на **Инсуприд**. Необходимо учитывать интенсивность и длительность эффекта предшествующего гипогликемического средства. В некоторых случаях, особенно при применении средств с длинным периодом полувыведения (например, хлорпропамид), может потребоваться перерыв в лечении во избежание аддитивного эффекта, который повышает риск развития гипогликемии.

При переводе с других антидиабетических препаратов на **Инсуприд** рекомендуемая начальная суточная доза последнего составляет 1 мг (даже в том случае, если больного переводят на **Инсуприд** с максимальной дозы другого перорального гипогликемического препарата). Любое повышение дозы препарата следует проводить поэтапно с учетом ответа на глимепирид в соответствии с приведенными выше рекомендациями.

*Перевод больного с инсулина на **Инсуприд***

В исключительных случаях может быть показан перевод больных с инсулина на **Инсуприд**. Этот процесс должен проходить под врачебным контролем.

*Применение при почечной и печеночной недостаточности*

Данные по применению препарата у пациентов с тяжелой почечной и печеночной недостаточностью ограничены. В этом случае рекомендуется перевод больного на инсулин.

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- повышенная чувствительность к глимепириду или какому-либо компоненту препарата, к другим производным сульфонилмочевины или к сульфаниламидным препаратам;
- сахарный диабет типа 1 (инсулинзависимый);
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома;
- тяжелые нарушения функции печени и почек;
- беременность и лактация;
- детский возраст (отсутствие клинического опыта применения).

## *ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*

*Со стороны лимфатической системы и системы кроветворения:* редко - тромбоцитопения, лейкопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, эритроцитопения, гемолитическая анемия и панцитопения, которые, как правило, обратимы при прекращении приема препарата.

*Со стороны иммунной системы:* очень редко - лейкоцитопластический васкулит, умеренно выраженные реакции гиперчувствительности, которые могут прогрессировать до угрожающих жизни состояний, сопровождающихся падением артериального давления, диспноэ, и иногда анафилактическим шоком.

*Со стороны обмена веществ:* редко - гипогликемия.

Эти реакции, главным образом, возникают вскоре после приема препарата, могут становиться опасными, и их не всегда удается легко купировать. Возникновение таких реакций зависит, как и в случае других видов гипогликемической терапии, от ряда индивидуальных факторов, таких как привычки питания и дозировка препарата.

*Со стороны органов зрения:* частота неизвестна - могут наблюдаться временные нарушения зрения, особенно в начале лечения, обусловленные изменением концентрации глюкозы.

*Со стороны органов пищеварения:* очень редко - тошнота, рвота, диарея, ощущение давления, тяжести или дискомфорта в животе, боли в животе, в редких случаях приводящие к прекращению лечения.

*Аллергические реакции:* могут возникать реакции в виде зуда, крапивницы и светочувствительности.

*Прочее:* очень редко - снижение концентрации натрия в крови, аномальная печеночная функция (например, холестаза или разлитие желчи), гепатит и печеночная недостаточность.

## *ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*

Если приемы пищи производятся через нерегулярные промежутки времени или вовсе пропускаются, у пациента, получающего терапию глимепиридом, может развиваться гипогликемия. Возможные симптомы гликемии включают: головную боль, сильное чувство голода, тошноту, рвоту, чувство усталости, сонливость, нарушения сна, беспокойство, агрессивность, нарушения концентрации, внимания и реакции, депрессию, спутанность сознания, речевые и зрительные расстройства, афазию, тремор, парез, сенсорные нарушения, головокружения, чувство беспомощности, потерю самоконтроля, делирий, церебральные судороги, спутанность и потерю сознания, включая коматозное состояние, поверхностное дыхание, брадикардию. Кроме этого, в результате адренергического механизма по типу обратной связи могут возникать такие симптомы, как холодный, липкий пот, беспокойство, тахикардия, артериальная гипертензия, учащенное сердцебиение, стенокардия и нарушения сердечного ритма.

Тяжелая или длительная гипогликемия, которая лишь временно контролируется приемом обычных количеств сахара, требует немедленной медицинской помощи или даже госпитализации.

Лечение глимепиридом требует регулярного мониторинга концентрации глюкозы в крови и моче. Кроме того, рекомендуется определение уровня гликозилированного гемоглобина.

Также при лечении глимепиридом необходимы регулярные проверки функции печени и подсчет форменных элементов крови (особенно лейкоцитов и тромбоцитов).

В стрессовых ситуациях (например, после несчастных случаев, срочных операций, лихорадящих инфекций и т.д.) может быть показан временный переход на инсулин.

Лечение производными сульфонилмочевины может приводить к гемолитической анемии у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Поскольку глимепирид принадлежит к классу производных сульфонилмочевины, у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы его следует применять с осторожностью. Кроме того, следует рассмотреть варианты лечения альтернативными средствами, не содержащими производных сульфонилмочевины.

**Инсуприд** содержит лактозы моногидрат, поэтому его не следует принимать пациентам с наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или нарушением всасывания глюкозы-лактозы.

### *ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ К ВОЖДЕНИЮ АВТОТРАНСПОРТА И УПРАВЛЕНИЮ МЕХАНИЗМАМИ*

Исследование влияния глимепирида на способность управлять автотранспортом и механизмами не проводилось. Реакция пациента или способность к концентрации внимания могут быть снижены в результате развития гипогликемии или гипергликемии.

Пациентов следует проинформировать о необходимости принятия мер предосторожности во избежание гипогликемии во время вождения.

### *ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ*

**Инсуприд** противопоказан к применению при беременности. В случае планируемой беременности или при наступлении беременности женщину следует перевести на инсулинотерапию.

Установлено, что глимепирид выделяется с грудным молоком. В период лактации следует перевести женщину на инсулин или прекратить грудное вскармливание.

### *ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕДИАТРИИ*

Отсутствуют данные по применению глимепирида у детей до 8 лет. Имеющиеся данные по эффективности и безопасности у детей в возрасте 8-17 лет недостаточны для применения глимепирида, поэтому такое использование не рекомендуется.

### *ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ*

#### *Применение в комбинации с метформином*

У пациентов с недостаточно контролируемым сахарным диабетом при приеме глимепирида или метформина в максимальных суточных дозах может быть начато лечение комбинацией этих двух препаратов. При этом проводившееся ранее лечение или глимепиридом, или метформином продолжается в тех же дозах, а дополнительный прием метформина или глимепирида начинают с низкой дозы, которая затем титруется в зависимости от целевого уровня метаболического контроля, вплоть до максимальной суточной дозы. Комбинированную терапию следует начинать под строгим медицинским наблюдением.

#### *Применение в комбинации с инсулином*

Пациентам с недостаточно контролируемым сахарным диабетом при приеме глимепирида в максимальной суточной дозе может быть одновременно назначен инсулин. В этом случае последняя, назначенная больному доза глимепирида, остается неизменной. При этом лечение инсулином начинается с низких доз, которые постепенно повышают под контролем концентрации глюкозы в крови. Комбинированное лечение проводится под тщательным медицинским наблюдением. При поддержании длительного контроля гликемии данная комбинированная терапия может снизить потребность в инсулине почти на 40%.

Глимепирид метаболизируется цитохромом P4502C9, что должно учитываться при одновременном применении с индукторами (например, рифампицин) или ингибиторами (например, флуконазол).

Опубликованные в литературе результаты взаимодействий *in vivo* указывают на то, что флуконазол, один из самых мощных ингибиторов CYP32C9, увеличивает AUC глимепирида, примерно в 2 раза.

Усиление гипогликемического действия и связанное с этим возможное развитие гипогликемии может наблюдаться при одновременном применении глимепирида с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), аллопуринолом, анаболическими стероидами и мужскими половыми гормонами, хлорамфениколом, производными кумарина, цикло-, тро- и изофосфамидами, фенфлурамином, фибратами, флуоксетином, симпатолитиками (гуанетидином), ингибиторами моноаминоксидазы (MAO), миконазолом, флуконазолом, пентоксифиллином (при парентеральном введении в высоких дозах), фенилбутазоном, азапропазоном, оксифенбутазоном, пробеницидом, хинолонами, салицилатами и аминосалициловой кислотой, сульфипиразоном, некоторыми сульфаниламидами длительного действия, тетрациклинами, тритоквалином.

Ослабление гипогликемического действия и связанное с этим повышение концентрации глюкозы в крови может наблюдаться при одновременном применении глимепирида с ацетазоламидом, барбитуратами, глюкокортикостероидами, диазоксидом, сальуретиками, тиазидными диуретиками, эпинефрином и другими симпатомиметическими средствами, глюкагоном, слабительными средствами (при длительном применении), никотиновой кислотой (в высоких дозах) и производными никотиновой кислоты, эстрогенами и прогестогенами, фенотиазинами, хлорпромазином, фенитоином, рифампицином, гормонами щитовидной железы, солями лития.

Блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов, клонидин и резерпин способны как усиливать, так и ослаблять гипогликемическое действие глимепирида.

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

Однократное или хроническое употребление алкоголя может как усиливать, так и ослаблять гипогликемическое действие глимепирида.

### *ПЕРЕДОЗИРОВКА*

При передозировке производных сульфонилмочевины, в том числе и **Инсуприда**, возможно развитие гипогликемии. Симптомы гипогликемии средней степени тяжести, без потери сознания или других неврологических нарушений, могут почти всегда быть быстро купированы немедленным приемом углеводов (глюкозы или кусочка сахара, сладкого фруктового сока или чая). В некоторых случаях для предотвращения абсорбции препарата может потребоваться проведение промывания желудка и прием активированного угля. До того момента, пока врач не решит, что пациент находится вне опасности, пациенту необходимо тщательное медицинское наблюдение.

Значительная передозировка и тяжелая реакция с такими проявлениями, как потеря сознания или другие серьезные неврологические нарушения являются неотложными медицинскими состояниями и требуют немедленного лечения и госпитализации. При потере сознания необходимо в/в введение концентрированного 50% раствора глюкозы. После этого необходимо продолжать введение 10% раствора глюкозы до достижения уровня глюкозы выше 100 мг/дл. Концентрацию глюкозы в крови у таких пациентов следует постоянно контролировать в течение 24-48 часов, так как возможен повтор явлений гипогликемии.

### *ФОРМА ВЫПУСКА*



10 таблеток в блистере.

3 блистера в картонной коробке вместе с листком-вкладышем.

*УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ*

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

*СРОК ГОДНОСТИ*

3 года от даты производства.

Не применять по истечении срока годности.

*УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК*

Отпускается по рецепту.