

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу ДІМАРИЛ, таблетки по 2 мг, 3 мг, 4 мг

Міжнародна непатентована назва: *glimepiride*

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювань

У розвинених європейських країнах поширеність цукрового діабету становить 3-10% в загальній популяції, а серед осіб з факторами ризику та у літніх досягає 30% загальної чисельності населення, при цьому вперше діагностований ЦД склав 58-60% від загальної кількості хворих. Кожні 20 хвилин в США реєструється новий випадок захворювання на діабет, а в Європі - кожні сорок хвилин.

У першому десятилітті ХХІ століття спостерігається значне зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД), перш за все в вікових групах старше 40 років. Кожні 10-15 років кількість хворих на це захворювання подвоюється. В даний час, за даними Міжнародної Діабетичної Федерації, налічується 415 млн людей від 20 до 79 років хворих на ЦД, що становить 8,8% від усього населення [*International Diabetes Federation. IDF. Diabetes, 7 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015 // http://www.diabetesatlas.org1*]. Більшу частину з них складають хворі на цукровий діабет 2-го типу (ЦД 2), що, мабуть, пов'язано зі зростаючою урбанізацією, зміною стилю життя і старінням населення [*Roglic G. World Diabetes Congress 2015: The Global Health Challenges Stream // Diabetes research and clinical practice. 2015. T.108. №. 2. - P. 367-368.*].

Україна належить до країн з високим рівнем захворюваності на ЦД. Станом на 1 січня 2015 року в Україні зареєстровано 1 198 047 хворих на ЦД, із них на ЦД 1-го типу хворіє приблизно 85 тис. людей, інші (90%) – мають ЦД 2-го типу. Щорічний приріст хворих на ЦД обох типів в Україні становить 50–60 тис. осіб. Варто зауважити, що при цьому на кожного виявленого хворого припадає 3–4 не виявлених. Оскільки ожиріння є фактором ризику розвитку ЦД 2-го типу та вважається станом предіабету, варто зазначити, що 30% населення України має надмірну масу тіла (80% пацієнтів із ЦД 2-го типу скаржаться на зайву вагу) [*Глинкіна І.В., Пчелинцев М.В., Шмидт О.М. Фармакоепідеміологічні аспекти застосування глімепіриду при сахарному діабеті 2-го типу // Ендокринологія. – 2012. – №3. – С. 1573–1578.*]

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Власних клінічних досліджень заявником лікарського засобу ДІМАРИЛ, таблетки по 2 мг, 3 мг, 4 мг для ін'єкцій не проводилося. Дані про ефективність та безпеку застосування препарату наводяться у відповідності до референтного лікарського засобу АМАРІЛ®, таблетки по 2 мг, або 3 мг, або 4 мг, виробництва САНОФІ С.п.А., (Італія) та підтверджується досвідом застосування в медичній практиці лікарських засобів, діючою речовиною яких є *glimepiride*;

VI.2.3. Невідоме відносно результатів лікування

Досвід застосування глімепіриду, що є діючою речовиною препарату ЛЗ Дімарил, таблетки по 2 мг, 3 мг, 4 мг, свідчить про його ефективність для пацієнтів цільової популяції. Відсутні відомості щодо можливих відмінностей у результатах лікування пацієнтів залежно від віку та статі. Не існує доказів того, що результати застосування відрізнятимуться у пацієнтів іншої расової приналежності. VI.2.4. Резюме проблем безпеки.

Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо	Попереджуваність
Гіперчутливість	Відомо, що при медичному застосуванні глімепіриду можуть розвиватися реакції гіперчутливості, включаючи побічні реакції з боку шкіри та підшкірної клітковини. реакції підвищеної чутливості при застосуванні глімепіриду можуть проявлятися по типу гіперчутливості негайного типу, які можуть прогресувати до тяжких форм, супроводжуючись задишкою, падінням артеріального тиску та іноді шоком. Можлива перехресна алергія з сульфонілсечовиною, сульфонамідами або спорідненими речовинами. Можуть виникнути алергічні та псевдоалергічні реакції, включаючи свербіж, висипання, кропив'янку та чутливість до світла, лейкоцитокластичний васкуліт.	З метою попередження виникнення даного ризику використання препарату рекомендоване лише за призначенням лікаря з попередньою оцінкою стану здоров'я та показань до застосування в кожного пацієнта: - Застосування препарату за показаннями, з урахуванням рекомендацій щодо дозування та способу введення, викладених в ІМЗ. - Пацієнтам з підвищеною чутливістю до глімепіриду застосування препарату протипоказано. - При розвитку у пацієнта реакції гіперчутливості необхідно надати йому медичну допомогу згідно із затвердженими протоколами лікування захворювань і невідкладних станів. - Пацієнтам з виявленими реакціями гіперчутливості необхідна консультація алерголога з метою обстеження і вибору подальшої тактики лікування.
Використання глімепіриду у пацієнтів інсулінозалежним діабетом	глімепірид діє переважно шляхом стимуляції вивільнення інсуліну з бета-клітин підшлункової залози, ефект ґрунтується на підвищенні чутливості клітин підшлункової залози до фізіологічної стимуляції глюкозою, регулюють секрецію інсуліну шляхом	З метою попередження виникнення даного ризику використання препарату рекомендоване лише за призначенням лікаря з попередньою оцінкою стану здоров'я та показань до застосування в кожного пацієнта. Не застосовувати препарат пацієнтам із цукровим діабетом 1-го типу.

	<p>закриття АТФ-залежного калієвого каналу, розташованого у мембрані бета-клітини підшлункової залози. Глімепірид також сприяє зниженню інсулінорезистентності за рахунок посилення поглинання глюкози у печінці та периферичних тканинах і пригнічення виділення глюкози печінкою, що неможливо при цукровому діабеті 1-го типу, при якому відбувається руйнування бета-клітин підшлункової залози та відбувається абсолютна інсулінова недостатність.</p>	
<p>Використання глімепіриду у пацієнтів з діабетичною комою або кетоацидозом</p>	<p>Гостра декомпенсація вуглеводного, жирового, білкового обмінів, а також водно-електролітного балансу і кислотно-лужної рівноваги, з гіперглікемією, гіперкетонемією, кетонурією та кетоацидозом, що виникають в результаті раптового і значного дефіциту інсуліну. Характерною особливістю є наявність кетонових тіл у сироватці крові і в сечі. Внаслідок дефіциту інсуліну відбувається надмірне утворення глюкози в печінці в результаті глюконеогенезу, а також посилений ліполіз з утворенням кетонових тел. Наслідком цього є:</p>	<p>З метою попередження виникнення даного ризику використання препарату рекомендоване лише за призначенням лікаря з попередньою оцінкою стану здоров'я та показань до застосування в кожного пацієнта:</p> <p>ЛЗ Дімарил® протипоказано застосовувати при діабетичному кетоацидозі, діабетичній комі</p> <p>-Застосування препарату за показаннями, з урахуванням рекомендацій щодо дозування та способу введення, викладених в ІМЗ.</p> <p>-Застосування препарату здійснювати за рекомендаціями лікаря</p> <p>-Проводити регулярні лабораторні обстеження для контролю стану пацієнтів.</p>

	<p>гіперглікемія, втрата глюкози з сечею, осмотичний діурез, зневоднення, електролітні порушення (особливо гіперкаліємія з супутнім внутрішньоклітинним дефіцитом калію) і метаболічний ацидоз.</p>	
<p>Використання глімепіриду у пацієнтів з порушенням функції нирок</p>	<p>У сечі 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.</p> <p>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.</p> <p>Досвід застосування препарату Дімарил® пацієнтам із тяжкими порушеннями функцій нирок або пацієнтам, які</p>	<p>З метою попередження виникнення даного ризику використання препарату рекомендоване лише за призначенням лікаря з попередньою оцінкою стану здоров'я та показань до застосування в кожного пацієнта: Застосування препарату протипоказане хворим з тяжкими порушеннями функцій нирок. У випадку тяжких порушень функцій нирок, потрібно перевести пацієнта на інсулін. Під час лікування препаратом Дімарил® необхідно регулярно контролювати показники функції нирок.</p> <p>-Застосування препарату за показаннями, з урахуванням рекомендацій щодо дозування та способу введення, викладених в ІМЗ.</p> <p>-Застосування препарату здійснювати за рекомендаціями лікаря.</p>

	перебувають на діалізі, відсутній.	
Використання глімепіриду у пацієнтів з порушенням функції печінки	<p>У калі виявляються два метаболіти, які, найбільш імовірно, утворюються в результаті метаболізму в печінці (головний фермент CYP2C9), один з яких є гідроксипохідним, а інший – карбоксипохідни. Після перорального застосування глімепіриду термінальні періоди напіввиведення цих метаболітів становили від 3 до 6 та від 5 до 6 годин відповідно. Досвід застосування препарату Дімарил® пацієнтам із тяжкими порушеннями функцій печінки або пацієнтам, які перебувають на діалізі, відсутній.</p>	<p>З метою попередження виникнення даного ризику використання препарату рекомендоване лише за призначенням лікаря з попередньою оцінкою стану здоров'я та показань до застосування в кожного пацієнта: Застосування препарату протипоказане хворим з тяжкими порушеннями функцій печінки. У випадку тяжких порушень функцій печінки, потрібно перевести пацієнта на інсулін. Під час лікування препаратом Дімарил® необхідно регулярно контролювати показники функції печінки.</p> <p>-Застосування препарату за показаннями, з урахуванням рекомендацій щодо дозування та способу введення, викладених в ІМЗ.</p> <p>-Застосування препарату здійснювати за рекомендаціями лікаря.</p>
Гіпоглікемія	<p>У випадку нерегулярного харчування або пропуску прийому їжі лікування препаратом Дімарил може спричинити гіпоглікемію. Виділення інсуліну з β-клітин підшлункової залози на тлі прийому глімепіриду є дозозалежним процесом. Крім того, кількість інсуліну, вивільнене з острівців β-клітин на тлі лікування глімепіридом, залежить від концентрації глюкози.</p>	<p>З метою попередження виникнення даного ризику використання препарату рекомендоване лише за призначенням лікаря з попередньою оцінкою стану здоров'я та показань до застосування в кожного пацієнта: Симптоми гіпоглікемії майже завжди можна швидко усунути негайним вживанням вуглеводів (цукор). Штучні підсолоджувачі неефективні. Тяжка або тривала гіпоглікемія, яка лише тимчасово усувається звичайними кількостями цукру, потребує негайного</p>

		<p>лікування, іноді – госпіталізації. З досвіду застосування інших похідних сульфонілсечовини відомо, що, незважаючи на початкову ефективність заходів щодо усунення гіпоглікемії, вона може виникнути знову.</p> <p>-Регулярний контроль рівня глюкози в крові та сечі.</p> <p>-Рекомендується визначати вміст глікозильованого гемоглобіну</p> <p>-Застосування препарату за показаннями, з урахуванням рекомендацій щодо дозування та способу введення, викладених в ІМЗ.</p> <p>-Застосування препарату здійснювати за рекомендаціями лікаря</p>
<p>Застосування у пацієнтів з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіциту лактази Лаппа або мальабсорбції глюкози-галактози</p>	<p>В основі непереносимості лежить дефіцит або структурні зміни транспортного переносника моносахарів в ентероцитах, що визначає наявність декількох генетичних варіантів глюкозо-галактозної мальабсорбції. Гідроліз дисахаридів при цьому не порушується, однак абсорбція моносахаридів, які отримують у результаті гідролізу, не здійснюється. В результаті порушень обміну моносахаридів у порожнині кишечника утворюються органічні кислоти та інші</p>	<p>З метою попередження виникнення даного ризику використання препарату рекомендоване лише за призначенням лікаря з попередньою оцінкою стану здоров'я та показань до застосування в кожного пацієнта: препарат не слід приймати пацієнтам, які мають досить рідкісну спадкову непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення абсорбції глюкози-галактози</p>

	<p>метаболіти, що призводять до збільшення осмотичного тиску, втраті води і електролітів. При цьому розвивається осмотична діарея, яка швидко призводить до дегідратації. Можлива часткова реабсорбція глюкози в проксимальних канальцях нирок. Всмоктування фруктози не порушено. Оскільки Дімарил® містить лактози моногідрат, його не слід приймати пацієнтам, які мають досить рідкісну спадкову непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення абсорбції глюкози-галактози.</p>	
--	--	--

Важливі потенційні ризики

Ризик	Що відомо
<p>Розвиток гемолітичної анемії при застосуванні глімепіриду у пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази</p>	<p>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.</p>

<p>Захворювання крові і лімфатичної системи (тромбоцитопенія, лейкопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз, еритропенія, гемолітична анемія та панцитопенія)</p>	<p>Під час лікування препаратом Дімарил необхідно регулярно контролювати гематологічні показники (особливо кількість лейкоцитів і тромбоцитів).</p> <p>Виникають рідко тромбоцитопенія, лейкопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз, еритропенія, гемолітична анемія та панцитопенія, які, як правило, є оборотними після припинення прийому препарату.</p> <p>В ході післяреєстраційного нагляду реєструвалися випадки важкої тромбоцитопенії з кількістю тромбоцитів менше 10000 / мкл і тромбоцитопенічна пурпура.</p>
---	---

Відсутня інформація

Ризик	Що відомо
<p>Застосування у період вагітності та годування груддю.</p>	<p><i>Вагітність.</i> <u>Ризик, пов'язаний із діабетом.</u> 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. Вагітну з цукровим діабетом потрібно перевести на інсулін. Жінки, які хворіють на цукровий діабет, повинні інформувати свого лікаря про заплановану вагітність для корекції лікування та переходу на інсулін. <u>Ризик, пов'язаний із глімепіридом.</u> Немає даних щодо застосування глімепіриду вагітними жінками. Згідно з результатами 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. Якщо пацієнтка, яка приймає глімепірид, планує вагітність або завагітніла, її якомога швидше слід перевести на терапію інсуліном. <u>Період годування груддю.</u> Невідомо, чи виділяється препарат у грудне молоко у людини. У щурів глімепірид виділяється у грудне молоко. Оскільки інші похідні сульфонілсечовини виділяються у грудне молоко і враховуючи ризик розвитку гіпоглікемії у дітей, яких годують грудним молоком, на фоні лікування глімепіридом годування груддю не рекомендується.</p>
<p>Застосування дітям та підліткам</p>	<p>На сьогодні відсутні доказові дані щодо застосування глімепіриду пацієнтам віком до 8 років. Для дітей віком від 8 до 17 років існують обмежені доказові дані щодо</p>

	застосування глімепіриду як монотерапії. Існуючих даних стосовно безпеки та ефективності застосування препарату дітям недостатньо, тому його не рекомендується застосовувати цій категорії пацієнтів.
--	---

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

До препарату ДІМАРИЛ, таблетки по 2 мг, 3 мг, 4 мг, додається інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Лікарський засіб ДІМАРИЛ, таблетки по 2 мг, 3 мг, 4 мг не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6. План запланованого післяреєстраційного розвитку

Дослідження ДІМАРИЛ, таблетки по 2 мг, 3 мг, 4 мг в плані післяреєстраційного розвитку не заплановані.

VI.2.7. Зведена таблиця змін у плані управління ризиками з часом

ПУР надається вперше для перереєстрації ДІМАРИЛ, таблетки по 2 мг, 3 мг, 4 мг