

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АМАРИЛ® М 2 мг / 500 мг

(AMARYL® М 2 mg / 500 mg)

Склад:

діючі речовини: глімепірид та метформін;

1 таблетка містить глімепіриду мікронізованого 2,0 мг та метформіну гідрохлориду 500,0 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат; натрію амілопектину гліколят; повідон К-30; целюлоза мікрокристалічна; кросповідон; магнію стеарат;

оболонка: гідроксипропілметилцелюлоза; поліетиленгліколь 6000; титану діоксид (Е 171); віск карнаубський.

Лікарська форма. таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білі, овальні, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, з гравіруванням «HD25» з одного боку та насічкою з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Антидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів. Метформін і сульфонаміди. Код АТХ А10В D02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Глімепірид – це речовина, що має гіпоглікемічну активність при пероральному застосуванні та належить до групи похідних сульфонілсечовини. Його можна застосовувати при інсулінонезалежному цукровому діабеті.

Вплив глімепіриду реалізується шляхом стимуляції вивільнення інсуліну з β -клітин підшлункової залози. Як і інші похідні сульфонілсечовини, він підвищує чутливість β -клітин підшлункової залози до фізіологічної стимуляції глюкозою. Крім того, глімепірид, як і інші похідні сульфонілсечовини, ймовірно, чинить виражену позапанкреатичну дію.

Вивільнення інсуліну.

Сульфонілсечовина регулює секрецію інсуліну, закриваючи АТФ-чутливі калієві канали на

мембрані β -клітини. Таке закриття призводить до деполяризації клітинної мембрани, внаслідок чого відкриваються кальцієві канали і до клітини входить велика кількість кальцію.

Це стимулює вивільнення інсуліну шляхом екзоцитозу.

Глімепірид з високою спорідненістю приєднується на мембрані β -клітин до білка, зв'язаного з АТФ-чутливим калієвим каналом, але не в тому місці, до якого зазвичай приєднується сульфонілсечовина.

Позапанкреатична активність.

Позапанкреатична дія полягає, зокрема, у підвищенні чутливості периферичних тканин до інсуліну та зменшенні захоплення інсуліну печінкою.

Перенесення глюкози з крові до периферичних м'язової та жирової тканин відбувається через спеціальні транспортні білки, локалізовані на клітинній мембрані. Саме транспорт глюкози до цих тканин є етапом, який лімітує швидкість засвоєння глюкози. Глімепірид дуже швидко збільшує кількість активних переносників глюкози на плазматичній мембрані м'язових та жирових клітин, стимулюючи тим самим захоплення глюкози.

Глімепірид підвищує активність фосфоліпази С, специфічної до глікозил-фосфатидилінозиту, і з цим може бути пов'язане посилення ліпогенезу та глікогенезу, які спостерігаються в ізолюваних жирових і м'язових клітинах під дією цього засобу.

Глімепірид перешкоджає утворенню глюкози в печінці, збільшуючи внутрішньоклітинну концентрацію фруктозо-2,6-дифосфату, який, в свою чергу, інгібує глюконеогенез.

Метформін є бігуанідом з гіпоглікемічною дією, яка проявляється у зниженні як базального рівня глюкози в плазмі, так і її рівня в плазмі після прийому їжі. Він не стимулює секрецію інсуліну, отже, не призводить до розвитку гіпоглікемії.

Дія метформіну полягає у:

- зменшенні вироблення глюкози печінкою шляхом інгібування глюконеогенезу й глікогенолізу;
- у м'язах – збільшенні чутливості до інсуліну, поліпшенні периферичного захоплення й утилізації глюкози;
- затримці абсорбції глюкози в кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, впливаючи на глікогенсинтазу.

Метформін підвищує транспортну здатність специфічних мембранних переносників глюкози (GLUT-1 і GLUT-4).

У людей, незалежно від рівня глюкози в крові, метформін впливає на метаболізм ліпідів. Це було показано при застосуванні препарату в терапевтичних дозах під час контрольованих середньо- чи довготермінових клінічних досліджень: метформін

знижує загальний рівень холестерину, ЛПНЩ (ліпопротеїнів низької щільності) і тригліцеридів.

Фармакокінетика.

Глімепірид.

Абсорбція.

Біодоступність глімепіриду після перорального прийому є повною. Вживання їжі істотно не впливає на абсорбцію, лише дещо знижується її швидкість. C_{max} досягається приблизно через 2,5 години після перорального застосування (в середньому 0,3 мкг/мл після багатократного прийому препарату в добовій дозі 4 мг). Між дозою та C_{max} і AUC існує лінійна залежність.

Розподіл.

Глімепірид має дуже низький об'єм розподілу (близько 8,8 літра), який приблизно дорівнює об'єму розподілу альбуміну, має високий ступінь зв'язування з білками крові (>99 %) та низький кліренс (приблизно 48 мл/хв).

У тварин глімепірид екскретується в молоко. Глімепірид може проходити через плаценту. Проникнення через гематоенцефалічний бар'єр є незначним.

Біотрансформація та елімінація.

Середній час напіввиведення, який залежить від концентрації в сироватці крові за умови багатократного прийому препарату, становить 5–8 годин. Після отримання високих доз спостерігалися дещо довші періоди напіввиведення.

Після одноразової дози міченого радіоактивною міткою глімепіриду 58 % виявлялося в сечі, а 35 % – у фекаліях. У незмінному стані речовина до сечі не потрапляє. Із сечею та фекаліями виводяться два метаболіти, найімовірніше – продукти метаболізму в печінці (основний фермент, що забезпечує біотрансформацію, – цитохром P2C9): гідроксипохідна та карбоксипохідна. Після перорального прийому глімепіриду термінальні періоди напіввиведення цих метаболітів становили 3-6 годин та 5-6 годин відповідно.

Порівняння показало відсутність істотних відмінностей у фармакокінетиці після застосування одноразової та багаторазових доз, варіабельність результатів для одного індивіда була дуже низькою. Значної кумуляції не спостерігалось.

Фармакокінетика була подібною у чоловіків та жінок, а також у молодих і літніх (понад 65 років) пацієнтів. Для пацієнтів з низьким кліренсом креатиніну спостерігалася тенденція до зростання кліренсу та зменшення середніх сироваткових концентрацій глімепіриду, причиною чого є, найімовірніше, більш швидка його елімінація внаслідок гіршого зв'язування з білками. Виведення двох метаболітів нирками зменшувалося. Додаткового ризику кумуляції препарату в таких пацієнтів загалом не було.

У п'яти пацієнтів, які не мали діабету, після оперативного втручання на жовчних протоках фармакокінетика була подібною до такої у здорових добровольців.

Метформін.

Абсорбція.

Після перорального прийому метформіну час досягнення максимальної плазмової концентрації ($t_{\max}$) становить 2,5 години. Абсолютна біодоступність метформіну при застосуванні дози 500 мг перорально у здорових добровольців становить приблизно 50–60 %. Після перорального застосування неабсорбована фракція, яка виявлялася у фекаліях, становила 20–30 %.

Абсорбція метформіну після перорального застосування є насичуваною і неповною. Було зроблено припущення, що фармакокінетика абсорбції метформіну має лінійний характер. За звичайних доз і схем застосування метформіну рівноважна плазмова концентрація досягається через 24–48 годин і зазвичай становить не більше 1 мкг/мл. Під час контрольованих клінічних досліджень $C_{\max}$ метформіну в плазмі крові не перевищувала 4 мкг/мл, навіть при застосуванні найвищих доз.

Вживання їжі зменшує ступінь і дещо подовжує час абсорбції метформіну. Після прийому дози 850 мг разом з їжею спостерігалось зниження $C_{\max}$ у плазмі крові на 40 %, зменшення AUC на 25 % і подовження $t_{\max}$ на 35 хв. Клінічна значущість таких змін невідома.

Розподіл.

Зв'язування з білками крові є незначним. Метформін розподіляється в еритроцитах. $C_{\max}$ у крові є меншою, ніж $C_{\max}$ у плазмі, та досягається приблизно за такий самий час. Еритроцити є, ймовірно, вторинним депо розподілу. Середнє значення V_d коливається у межах 63–276 л.

Біотрансформація та елімінація.

Метформін виводиться у незміненому вигляді з сечею. Ніяких метаболітів у людей виявлено не було.

Нирковий кліренс метформіну становить > 400 мл/хв, що свідчить про те, що метформін виводиться шляхом клубочкової фільтрації і канальцевої секреції. Після прийому дози всередину термінальний період напіввиведення становить приблизно 6,5 години. Якщо функція нирок погіршена, нирковий кліренс зменшується пропорційно до кліренсу креатиніну, внаслідок чого період напіввиведення подовжується, що призводить до збільшення рівня метформіну в плазмі крові.

Клінічні характеристики.

Показання.

Як доповнення до дієти та фізичних вправ для хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет (II типу):

- якщо монотерапія глімепіридом або метформіном не забезпечує належного рівня глікемічного контролю;

- у разі заміни комбінованої терапії глімепіридом та метформіном.

Протипоказання.

- Інсулінозалежний цукровий діабет I типу (наприклад цукровий діабет з кетонемією в анамнезі), діабетична кетонемія, діабетична кома та прекома, гострий або хронічний метаболічний ацидоз.

- Гіперчутливість до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу цього препарату, або сульфонілсечовини, сульфаніламідів або бігуанідів.

- Печінкова недостатність, тяжкі порушення функції печінки, перебування на гемодіалізі (поки що немає досвіду застосування препарату у таких випадках). У разі тяжких розладів функції печінки та нирок для досягнення належного контролю над рівнем цукру в крові пацієнта необхідно перевести на інсулін.

- Вагітність; вірогідна вагітність; період годування груддю.

- Схильність до розвитку лактоацидозу, випадки лактоацидозу в анамнезі, ниркова недостатність або порушення ниркової функції (про що свідчить, наприклад, показник креатиніну в плазмі крові 1,5 мг/дл у чоловіків та 1,4 мг/дл у жінок або порушення кліренсу креатиніну), що також може бути спричинено такими станами, як серцево-судинний колапс (шок), гострий інфаркт міокарда та септицемія.

- Рентгенологічні дослідження із внутрішньосудинним введенням контрастних засобів, що містять йод (такі як внутрішньовенна урографія, внутрішньовенна холангіографія, ангіографія та комп'ютерна томографія (КТ)): йодовмісні контрастні засоби, призначені для внутрішньовенного введення під час проведення обстежень, можуть спричинити гостре порушення функції нирок та молочнокислий ацидоз у пацієнтів, які приймають Амарил® М 2 мг/500 мг. Тому пацієнти, для яких плануються такі дослідження, повинні тимчасово припинити застосування препарату Амарил® М 2 мг/500 мг за 48 годин до проведення процедури. При цьому лікування не слід відновлювати доти, доки не буде здійснено повторної оцінки функції нирок і не встановлено, що вона є нормальною. Крім цього, препарат протипоказаний пацієнтам, які мають гострі симптоми, що можуть обумовлювати порушення функції нирок (дегідратація, тяжка інфекція, шок).

- Тяжкі інфекції, стани до та після хірургічних втручань, серйозна травма. При проведенні будь-якого хірургічного втручання необхідно тимчасово відкласти лікування цим препаратом (за винятком невеликих процедур, що не вимагають обмежень у прийомі їжі та рідини). Терапію не можна поновлювати доти, доки пацієнт не почне самостійно приймати їжу, а показники ниркової функції не будуть у межах норми.

- Недоїдання, голодування або виснаження пацієнта.

- Гіпофункція гіпофіза чи надниркових залоз.

- Порушення функції печінки (оскільки спостерігалися випадки виникнення лактоацидозу при порушенні функції печінки, цей препарат, як правило, не слід призначати пацієнтам із клінічними або лабораторними ознаками захворювання печінки), інфаркт легенів, тяжке порушення легеневої функції та інші стани, які можуть супроводжуватися гіпоксемією (серцева або легенева недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок), надмірне

зловживання алкоголем, дегідратація, шлунково-кишкові розлади, у тому числі діарея і блювання.

- Тяжка недостатність нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) $\leq$ 30 мл/хв).
- Тяжкі інфекції.
- Застійна серцева недостатність, що вимагає медикаментозного лікування, та нещодавно перенесений інфаркт міокарда, тяжка серцево-судинна недостатність або порушення дихання.

Оскільки препарат Амарил® М 2 мг/500 мг містить лактозу, його не слід призначати пацієнтам з такими генетичними захворюваннями, як непереносимість галактози, лактазодефіцит Лапа або синдром мальабсорбції глюкози/галактози.

Особливі заходи безпеки.

Застереження

При прийомі препарату Амарил® М 2 мг/500 мг:

- можливий розвиток гіпоглікемії або тяжкого лактоацидозу, див. розділи «Особливості застосування» та «Передозування»;
- зростає ризик смерті від серцево-судинних ускладнень.

Зростання ризику смерті від серцево-судинних ускладнень

Як відомо, призначення пероральних цукрознижувальних засобів порівняно з лікуванням за допомогою лише контролю дієти пацієнтів або дієти з прийомом інсуліну призводить до зростання смертності від серцево-судинних ускладнень. Це застереження базується на дослідженні Діабетичної програми університетської групи (UGDP), яке проводилося для оцінки ефективності застосування лікарських засобів, що знижують рівень цукру в крові, для запобігання або затримання розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет. За даними цього дослідження встановлено, що у пацієнтів, яких протягом 5–8 років лікували шляхом контролю дієти з прийомом фіксованої дози толбутаміду (1,5 г/добу) або фенформіну (100 мг/добу), спостерігалось зростання частоти смерті від серцево-судинних ускладнень у 2,5 раза порівняно з такою у пацієнтів, які лікувалися лише шляхом контролю дієти, що дало змогу відмінити терапію толбутамідом або фенформіном. Незважаючи на розбіжності у інтерпретації цих даних, результати дослідження UGDP дають суттєве підґрунтя для застережень з точки зору безпеки та з огляду на подібність механізму дії можуть також стосуватися і інших цукрознижувальних засобів цих класів.

Пацієнта необхідно проінформувати щодо потенційної небезпеки та переваг застосування гліметіриду та альтернативних схем лікування.

Хоча у цьому дослідженні вивчався лише один лікарський засіб з класу похідних сульфонілсечовини (толбутамід) та один лікарський засіб з класу бігуанідів (фенформін), з точки зору безпеки доцільно вважати, що це застереження може також стосуватися і інших гіпоглікемічних препаратів цього класу через схожість їх механізму дії та хімічної будови.

Функція нирок

Необхідно оцінювати ШКФ перед початком лікування та періодично у подальшому (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Метформін протипоказаний у пацієнтів зі ШКФ < 30 мл/хв і має бути тимчасово відмінений у випадку наявності станів, які впливають на функцію нирок (див. розділ «Протипоказання»).

У осіб похилого віку зниження функції нирок зустрічається часто і є безсимптомним. Особливої обережності вимагають ситуації, коли можливе погіршення функції нирок, наприклад на початку застосування антигіпертензивних препаратів або діуретиків та на початку лікування нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП).

Тривале лікування метформіном асоціюється зі зниженням рівнів вітаміну B₁₂ у сироватці крові, що може обумовити розвиток периферичної нейропатії. Рекомендується здійснювати контроль рівнів вітаміну B₁₂.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Якщо пацієнт, який приймає Амарил® М 2 мг/500 мг, одночасно отримує деякі інші лікарські засоби або припиняє їх прийом, це може привести як до небажаного посилення, так і до зниження цукрознижувальної дії гліметіриду. З огляду на досвід застосування препарату Амарил® М 2 мг/500 мг та інших похідних сульфонілсечовини, слід враховувати можливість виникнення нижчезазначених взаємодій препарату Амарил® М 2 мг/500 мг з іншими лікарськими засобами.

Цей препарат метаболізується під дією цитохрому P450 2C9 (CYP2C9), що необхідно враховувати у разі одночасного призначення індукторів (наприклад рифампіцину) або інгібіторів (наприклад флуконазолу) CYP2C9.

Лікарські засоби, що посилюють цукрознижувальний ефект: інсулін та пероральні протидіабетичні препарати, нестероїдні протизапальні препарати, інгібітори АПФ (ангіотензинперетворюючий фермент), алопуринол, анаболічні стероїди, чоловічі статеві гормони, хлорамфенікол, антикоагулянти групи похідних кумарину, циклофосфамід, дизопірамід, фенфлурамін, фенірамідол, фібрати, флуоксетин, гуанетидин, ізофосфамід, інгібітори МАО, міконазол, флуконазол, парааміносаліцилова кислота, пентоксифілін (при парентеральному введенні у високих дозах), фенілбутазон, азапропазон, оксифенбутазон, пробенецид, хінолонові антибіотики, саліцилати, сульфінпіразон, кларитроміцин, сульфаніламід, тетрацикліни, тритоквалін, трофосфамід, симпатолітики.

Лікарські засоби, що зменшують цукрознижувальний ефект: ацетазоламід, барбітурати, кортикостероїди, діазоксид, діуретики, епінефрин (адреналін) або симпатоміметики, глюкагон, проносні засоби (при тривалому застосуванні), нікотинова кислота (у високих дозах), естрогени, прогестагени, пероральні контрацептиви, фенотіазини, фенітоїн, рифампіцин, гормони щитовидної залози, хлорпромазин, ізоніазид.

Лікарські засоби, здатні як посилювати, так і зменшувати цукрознижувальний ефект: антагоністи H₂-рецепторів, клонідин і резерпін.

Блокатори β -адренорецепторів знижують толерантність до глюкози. Це може призводити до порушення метаболічного контролю у хворих на цукровий діабет. Блокатори β -адренорецепторів можуть посилювати ризик виникнення гіпоглікемії (внаслідок порушення контррегуляції).

Лікарські засоби, під впливом яких спостерігається послаблення або блокування ознак адренергічної контррегуляції гіпоглікемії: симпатолітичні засоби (наприклад блокатори β -адренорецепторів, клонідин, гуанетидин, резерпін).

Як разове, так і регулярне вживання *алкоголю* може непередбачуваним чином посилювати або послаблювати цукрознижувальну дію препарату Амарил® М 2 мг/500 мг.

Амарил® М 2 мг/500 мг може як посилювати, так і послаблювати ефекти антикоагулянтів, що є похідними кумарину.

Секвестранти жовчних кислот. Колесевелам зв'язується з глімепіридом та зменшує всмоктування глімепіриду зі шлунково-кишкового тракту. Не спостерігалось ніякої взаємодії, коли глімепірид застосовувався принаймні за 4 години до колесевелама. Тому глімепірид слід застосовувати принаймні за 4 години до колесевелама.

При одночасному застосуванні з деякими засобами може розвинути лактоацидоз. Стан пацієнта необхідно ретельно контролювати у разі одночасного застосування з такими препаратами: водовмісні рентгеноконтрастні засоби, антибіотики, що чинять сильну нефротоксичну дію (гентаміцин та ін.).

При одночасному застосуванні з деякими лікарськими засобами цукрознижувальний ефект може як посилюватися, так і зменшуватися. Ретельне спостереження за станом пацієнта та контроль рівня цукру в крові необхідні у разі одночасного застосування з:

- препаратами, що посилюють цукрознижувальний ефект: інсулін, сульфаніламід, препарати сульфонілсечовини, меглітиніди (репаглінід та ін.), інгібітори α -глікозидази (акарбоза та ін.), анаболічні стероїди, гуанетидин, саліцилати (аспірин та ін.), блокатори β -адренорецепторів (пропранолол та ін.), інгібітори МАО, інгібітори АПФ;

- препаратами, що зменшують цукрознижувальний ефект: адреналін, симпатоміметичні засоби, кортикостероїди, гормони щитовидної залози, естрадіол, естрогени, пероральні контрацептиви, тіазиди та інші діуретики, піразинамід, ізоніазид, нікотинова кислота, фенотіазини, фенітоїн, блокатори кальцієвих каналів, β -2-агоністи (сальбутамол, формотерол та ін.).

Глібурид. Під час дослідження взаємодій з однократним введенням дози препарату хворим на цукровий діабет II типу одночасне призначення метформіну та глібуриду не призвело до жодних змін ані у фармакокінетиці, ані у фармакодинаміці метформіну. Спостерігалось зменшення площі під фармакокінетичною кривою «концентрація/час» (AUC) і максимальної концентрації в сироватці крові ($C_{\max}$) глібуриду, яке було досить варіабельним. У зв'язку з тим, що під час дослідження препарат вводився однократно, а також через відсутність кореляції між рівнями метформіну в крові та його фармакодинамічними ефектами, немає впевненості у тому, що ця взаємодія має клінічне значення.

Фуросемід. Під час дослідження взаємодій між метформіном та фуросемідом з однократним введенням дози препарату здоровим добровольцям було продемонстровано, що одночасне призначення цих лікарських засобів впливає на їх фармакокінетичні параметри. Фуросемід збільшив $C_{\max}$ метформіну в плазмі крові на 22 %, а AUC крові – на 15 % без будь-яких істотних

змін ниркового кліренсу метформіну. При застосуванні з метформіном показники $C_{\max}$ та AUC фуросеміду знизилися на 31 % та 12 % відповідно порівняно з цими показниками на фоні монотерапії фуросемідом, а термінальний період напіввиведення знизився на 32% без будь-яких істотних змін у нирковому кліренсі фуросеміду. Інформація про взаємодії між метформіном та фуросемідом при тривалому застосуванні відсутня.

Ніфедипін. Під час дослідження взаємодій між метформіном та ніфедипіном з однократним введенням дози препарату здоровим добровольцям було продемонстровано, що одночасне призначення ніфедипіну підвищує показники $C_{\max}$ та AUC метформіну в плазмі крові на 20 % та 9 % відповідно, а також збільшує кількість препарату, що виводиться з сечею. Відсутній вплив на час до досягнення максимальної концентрації ($T_{\max}$) та на період напіввиведення метформіну. Встановлено, що ніфедипін посилював абсорбцію метформіну, а метформін майже не впливав на фармакокінетику ніфедипіну.

Катіонні препарати. Катіонні препарати (наприклад амілорид, дигоксин, морфін, прокаїнамід, хінідин, хінін, ранітидин, тріамтерен, триметоприм, ванкоміцин), що виводяться нирками шляхом канальцевої секреції, теоретично здатні до взаємодії з метформіном внаслідок конкурування за спільну канальцеву транспортну систему нирок. Така взаємодія між метформіном та циметидином при пероральному застосуванні спостерігалася під час досліджень взаємодій між метформіном та циметидином з однократним та багаторазовим введенням препаратів здоровим добровольцям. Ці дослідження продемонстрували збільшення на 60 % $C_{\max}$ метформіну у плазмі крові і загальних концентрацій в крові, а також збільшення на 40 % AUC метформіну у плазмі і у крові. Під час дослідження із однократним введенням препарату не було виявлено змін у тривалості періоду напіввиведення. Метформін не впливав на фармакокінетику циметидину. Незважаючи на те, що такі взаємодії теоретично можливі (за винятком циметидину), слід проводити ретельне спостереження за пацієнтами та коригувати дози метформіну та/або лікарського засобу, що з ним взаємодіє, у разі прийому катіонних препаратів, які виводяться з організму шляхом секреції у проксимальних канальцях нирок.

Інші. Під час дослідження взаємодії з однократним введенням препаратів здоровим добровольцям фармакокінетика метформіну та пропранололу, а також метформіну та ібупрофену при одночасному застосуванні цих препаратів не змінилася.

Ступінь зв'язування метформіну з білками плазми крові є незначним, отже, його взаємодія з препаратами, які мають високий ступінь зв'язування з білками плазми крові, такими як саліцилати, сульфаніламід, хлорамфенікол, пробенецид, менш імовірна порівняно з похідними сульфонілсечовини, які мають високий ступінь зв'язування з білками плазми крові.

Метформін може зменшувати антикоагулянтний ефект фенпрокумону. З огляду на це рекомендується ретельний контроль МНВ (міжнародного нормалізованого відношення).

Левотироксин може зменшувати цукрознижувальний ефект метформіну. Рекомендується контроль рівнів глюкози в крові, особливо на початку або при припиненні лікування гормонами щитоподібної залози, і за необхідності слід коригувати дозу метформіну.

Транспортери органічних катіонів (ОСТ).

Метформін є субстратом для транспортерів ОСТ1 і ОСТ2.

Одночасне застосування метформіну з

- Інгібіторами ОСТ1 (такими як верапаміл) може знижувати ефективність метформіну.

- Індукторами ОСТ1 (такими як рифампіцин) може посилювати всмоктування метформіну у шлунково-кишковому тракті та збільшувати його ефективність.
- Інгібіторами ОСТ2 (такими як циметидин, долутегравір, ранолазин, триметоприм, вандетаніб, ізавуконазол) може зменшувати виведення метформіну нирками і, таким чином, призводити до збільшення концентрації метформіну в плазмі крові.
- Інгібіторами як ОСТ1, так і ОСТ2 (такими як кризотиніб, олапариб) може змінювати ефективність метформіну та його виведення нирками.

У зв'язку з цим рекомендується дотримуватися обережності при одночасному застосуванні цих препаратів з метформіном, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок, оскільки це може збільшувати концентрацію метформіну в плазмі крові. За необхідності можна розглянути доцільність коригування дози метформіну, оскільки інгібітори/індуктори ОСТ можуть змінювати ефективність метформіну.

Особливості застосування.

Особливі запобіжні заходи

Протягом першого тижня лікування потрібен ретельний моніторинг стану пацієнта через підвищений ризик виникнення гіпоглікемії. Ризик виникнення гіпоглікемії існує у таких пацієнтів або при таких станах:

- небажання або нездатність пацієнта до співпраці з лікарем (частіше пацієнти літнього віку);
- недоїдання, нерегулярне харчування, пропуск прийомів їжі;
- дисбаланс між фізичним навантаженням та споживанням вуглеводів, тяжкий міокінез;
- вживання алкоголю;
- порушення функції нирок (може призвести до підвищеної чутливості до цукрознижувального ефекту гліметіриду);
- тяжке порушення функції печінки;
- передозування препарату;
- деякі декомпенсовані захворювання ендокринної системи (наприклад порушення функції щитовидної залози та аденогіпофізарна або адренкортикальна недостатність), які можуть впливати на вуглеводний обмін та контррегуляцію гіпоглікемії;
- одночасне застосування деяких інших лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

При наявності таких факторів, що підвищують ризик розвитку гіпоглікемії, слід скоригувати дозу препарату Амарил® М 2 мг/500 мг або всю схему лікування. Це необхідно зробити також у разі будь-якого захворювання або зміни способу життя пацієнта. Симптоми гіпоглікемії, що спричинені адренергічною контррегуляцією (див. розділ «Загальні запобіжні заходи»), можуть бути згладжені або зовсім відсутні тоді, коли гіпоглікемія розвивається поступово: у літніх

пацієнтів, у хворих на вегетативну нейропатію або в тих, хто одночасно отримує лікування симпатолітиками.

-

Загальні запобіжні заходи

Гіпоглікемія

Із досвіду застосування інших препаратів сульфонілсечовини відомо, що, незважаючи на початковий успіх вжитих запобіжних заходів, можливі повторні епізоди гіпоглікемії. У зв'язку з цим пацієнт повинен перебувати під ретельним спостереженням.

До можливих симптомів гіпоглікемії належать головний біль, сильне відчуття голоду («вовчий» апетит), нудота, блювання, підвищена втомлюваність, сонливість, апатія, безсоння, порушення сну, неспокій, агресивність, порушення концентрації уваги, зниження пильності та швидкості реакції, депресія, сплутаність свідомості, порушення мовлення, афазія, порушення зору, тремор, парези, порушення чутливості, запаморочення, втрата самоконтролю, делірій, судоми центрального ґенезу, втрата свідомості, кома, поверхнєве дихання та брадикардія. Крім того, можливі ознаки адренергічної контррегуляції: надмірне потовиділення, липка шкіра, тривожність, тахікардія, артеріальна гіпертензія, посилене серцебиття, напад стенокардії та серцеві аритмії.

Клінічна картина тяжкого епізоду гіпоглікемії може нагадувати інсульт. Тяжка гіпоглікемія вимагає негайного лікування під наглядом лікаря, а за певних обставин – і госпіталізації пацієнта. Майже завжди гіпоглікемію можна швидко усунути, негайно прийнявши вуглеводи (глюкозу або цукор, наприклад, у вигляді шматочка цукру, фруктового соку із цукром або підсолодженого чаю). Для цього хворий повинен завжди мати при собі не менше 20 г цукру. Пацієнти та їх родини мають бути проінформовані про небезпеку, симптоми, способи лікування та фактори ризику розвитку гіпоглікемії. Для уникнення ускладнень пацієнту може бути потрібна допомога сторонніх осіб. Штучні підсолоджувачі не виявляють жодного ефекту на контроль рівня цукру в крові.

Лактоацидоз

Лактоацидоз – рідкісне, але серйозне метаболічне ускладнення, що розвивається внаслідок кумуляції метформіну під час лікування цим препаратом. Якщо цей стан виникає, то майже у 50 % випадків він закінчується летально. Лактоацидоз також може виникати при деяких патофізіологічних станах, у тому числі при цукровому діабеті, а також на фоні значної гіперперфузії тканин і гіпоксемії.

Для лактоацидозу характерне підвищення рівня лактату в крові (> 5 ммоль/л), зниження рН крові, порушення електролітного балансу зі збільшенням аніонного інтервалу та збільшення співвідношення лактат/піруват. У разі коли лактоацидоз спричинений метформіном, рівень метформіну у плазмі крові, як правило, перевищує 5 мкг/мл.

Частота зареєстрованих випадків лактоацидозу у пацієнтів, які приймали метформіну гідрохлорид, дуже низька (приблизно 0,03 випадків/1000 пацієнтів на рік із приблизною кількістю летальних випадків 0,015/1000 пацієнтів на рік). Зареєстровані випадки виникали переважно у хворих на цукровий діабет із вираженою нирковою недостатністю, спричиненою як власне ураженням нирок, так і гіперперфузією нирок, часто – при численній супутній терапевтичній/хірургічній патології та прийомі великої кількості лікарських засобів.

Ризик виникнення лактоацидозу зростає пропорційно до ступеня тяжкості ниркової дисфункції та віку пацієнта. Однак ризик виникнення лактоацидозу у пацієнтів, які приймають метформін, можна значно знизити шляхом постійного спостереження за функціонуванням нирок та застосування мінімальних ефективних доз метформіну. Крім того, при виникненні будь-яких станів, які супроводжуються гіпоксемією, дегідратацією або септицемією, прийом препарату слід негайно припинити.

У зв'язку з тим, що при порушенні печінкової функції здатність до виведення лактату може зменшитися, препарат не слід приймати пацієнтам із клінічними або лабораторними ознаками захворювання печінки. Пацієнтів слід застерегти від надмірного вживання алкоголю (як разового, так і хронічного) під час лікування цим препаратом, оскільки алкоголь посилює вплив метформіну на метаболізм лактату. Також прийом препарату слід тимчасово припинити перед проведенням будь-яких досліджень із внутрішньосудинним введенням рентгеноконтрастних засобів і перед будь-яким хірургічним втручанням.

Досить часто лактоацидоз починається майже непомітно та супроводжується тільки неспецифічними симптомами, такими як загальне нездужання, міалгія, респіраторний дистрес-синдром, посилення сонливості та неспецифічний абдомінальний дискомфорт. При більш вираженому ацидозі можуть спостерігатися гіпотермія, артеріальна гіпотензія та резистентна брадіаритмія. І пацієнт, і лікар повинні усвідомлювати, наскільки важливими можуть бути такі симптоми. Тому слід проінструктувати пацієнта, щоб він негайно повідомляв лікаря про появу подібних симптомів.

Для виявлення лактоацидозу може бути корисним дослідження таких показників, як рівень електролітів та кетонів у плазмі крові, рівень цукру в крові, рН крові, концентрація лактату та метформіну в крові. Після досягнення стабілізації при прийомі будь-якої дози препарату Амарил® М 2 мг/500 мг шлунково-кишкова симптоматика, яка часто спостерігається на початку терапії метформіном, найімовірніше, не буде пов'язаною із застосуванням препарату. Шлунково-кишкові симптоми, що виникли пізніше, можуть бути спричинені лактоацидозом або іншим серйозним захворюванням.

Рівень лактату у плазмі венозної крові натще, що перевищує верхню межу норми, але нижче 5 ммоль/л, у пацієнтів, які приймають цей препарат, не обов'язково означає неминучу появу лактоацидозу. Він може пояснюватися іншими механізмами, такими як, наприклад, незадовільний контроль цукрового діабету або ожиріння, інтенсивне фізичне навантаження, або ж проблемами технічного характеру при проведенні аналізу крові.

Виникнення лактоацидозу слід підозрювати у будь-якого хворого на цукровий діабет, у якого наявний метаболічний ацидоз, а ознаки кетоацидозу (кетонурія та кетонемія) відсутні.

Лактоацидоз є невідкладним станом, що вимагає стаціонарного лікування. Пацієнтам з лактоацидозом, які отримують цей препарат, його слід негайно відмінити та одразу вжити необхідних загальних підтримуючих заходів. У зв'язку з тим, що метформіну гідрохлорид виводиться шляхом діалізу (при кліренсі до 170 мл/хв за умов належної гемодинаміки), рекомендується негайно провести гемодіаліз з метою корекції ацидозу та виведення накопиченого метформіну. Такі лікувальні заходи часто призводять до швидкого зникнення симптомів та усунення лактоацидозу.

- Оптимальний рівень цукру в крові слід підтримувати шляхом одночасного дотримання дієти та достатнього рівня фізичного навантаження, а також, якщо необхідно, шляхом зниження маси тіла та за допомогою регулярного прийому препарату Амарил® М 2 мг/500 мг. Клінічними симптомами незадовільного контролю рівня цукру в крові є олігурія, спрага, полідипсія, сухість

шкіри.

- На початку лікування пацієнтів слід проінформувати про користь та потенційний ризик, пов'язаний із застосуванням препарату Амарил® М 2 мг/500 мг, а також про важливість дотримання дієти та регулярного фізичного навантаження. Слід наголошувати на важливості позитивної співпраці пацієнта.

- Необхідно стежити за реакцією пацієнта на всі методи лікування цукрового діабету шляхом періодичного вимірювання рівня цукру в крові натще та глікозильованого гемоглобіну з метою досягнення нормального рівня цих показників. Показник глікозильованого гемоглобіну може бути особливо корисним при оцінці тривалого контролю глікемії.

- Якщо пацієнт лікується в іншого лікаря (наприклад, під час госпіталізації, внаслідок нещасного випадку, за необхідності звернутися по медичну допомогу у вихідні дні), він повинен обов'язково повідомити про чинну ситуацію з контролем цукрового діабету та про лікарські засоби, які приймалися пацієнтом раніше.

- У виняткових стресових ситуаціях (наприклад, при травмі, хірургічному втручанні, інфекційному захворюванні з високою температурою) регуляція рівня цукру в крові може погіршуватися і для забезпечення належного метаболічного контролю може виникнути необхідність у тимчасовому переведенні пацієнта на інсулін.

- Лікування препаратом Амарил® М 2 мг/500 мг слід розпочинати з мінімальних доз. Під час лікування цим препаратом необхідно регулярно контролювати рівень глюкози в крові та сечі. Крім цього, рекомендується визначати рівень глікозильованого гемоглобіну. Необхідно також оцінювати ефективність лікування, і, якщо вона є недостатньою, слід одразу ж перевести пацієнта на іншу терапію.

- Можливе зниження уваги та швидкості реакції, спричинене гіпо- або гіперглікемією, особливо на початку лікування, при переході з одного лікарського засобу на інший або при нерегулярному прийомі препарату Амарил® М 2 мг/500 мг. Це може негативно позначитися на здатності керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами.

- Контроль функції нирок: відомо, що метформін виводиться переважно нирками, тому ризик його кумуляції та розвитку лактоацидозу зростає пропорційно до ступеня тяжкості ниркової патології. Через це пацієнтам, у яких рівень креатиніну в сироватці крові перевищує верхню вікову межу норми, не можна приймати цей препарат. Для пацієнтів літнього віку потрібне обережне титрування дози препарату Амарил® М 2 мг/500 мг для того, щоб визначити мінімальну дозу, що виявляє належний глікемічний ефект, оскільки з віком функція нирок знижується. У пацієнтів літнього віку слід регулярно контролювати функцію нирок, а цей препарат зазвичай не слід титрувати до максимальної дози. Необхідно оцінювати та підтверджувати нормальний стан функції нирок перед початком лікування та не рідше рази на рік після початку лікування препаратом Амарил® М 2 мг/500 мг. Для пацієнтів, у яких очікується розвиток порушення ниркової функції, її стан слід перевіряти частіше та, якщо з'являються докази її порушення, припиняти застосування цього препарату.

- Одночасне застосування інших лікарських засобів, які можуть негативно позначитися на нирковій функції або фармакокінетиці метформіну: одночасний прийом лікарських засобів, що можуть негативно позначитися на нирковій функції або спричиняти значні зміни в гемодинаміці, або ж вплинути на фармакокінетику препарату Амарил® М 2 мг/500 мг, зокрема катіонні препарати, необхідно застосовувати з обережністю, оскільки їх виведення здійснюється нирками шляхом канальцевої секреції. Особлива обережність необхідна у

ситуаціях, за яких може розвинутися порушення функції нирок, наприклад на початку антигіпертензивної терапії або лікуванні діуретиками чи нестероїдними протизапальними препаратами.

- Діабетоподібні симптоми: препарат Амарил® М 2 мг/500 мг потрібно призначати лише пацієнтам з діагнозом цукровий діабет II типу. Також слід звертати увагу на захворювання, які супроводжуються діабетоподібними симптомами: ниркова глюкозурія, вікові порушення метаболізму глюкози, дисфункція щитовидної залози тощо, включаючи порушення толерантності до глюкози чи наявність глюкози у сечі.

- Коригування дози препарату Амарил® М 2 мг/500 мг: для окремих пацієнтів може бути необхідним припинення застосування пероральних протидіабетичних препаратів або зниження їх дози. Для багатьох пацієнтів ефективність пероральних протидіабетичних препаратів знижується з часом через прогресування основного захворювання або виникнення інфекційних ускладнень. Таким чином, рішення щодо продовження лікування цим препаратом, вибору його дози та одночасного призначення іншого препарату слід приймати на основі таких факторів, як раціон харчування, зміна маси тіла, рівень цукру в крові, наявність інфекції тощо.

- Гіпоксичні стани: серцево-судинний колапс (шок) будь-якого ґенезу, гостра застійна серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда та інші стани, для яких характерна гіпоксемія, можуть супроводжуватися розвитком лактоацидозу, а також можуть спричинити преренальну азотемію. Якщо у пацієнтів, які приймають Амарил® М 2 мг/500 мг, виникнуть подібні стани, препарат слід негайно відмінити.

- Вживання алкоголю: відомо, що алкоголь посилює дію метформіну на метаболізм лактату. Тому пацієнтів слід застерегти від надмірного разового чи регулярного вживання алкоголю під час прийому препарату Амарил® М 2 мг/500 мг.

- Рівні вітаміну B₁₂: під час контрольованих клінічних досліджень, що тривали впродовж 29 тижнів, приблизно у 7 % пацієнтів, які приймали метформін, спостерігалось зниження рівня вітаміну B₁₂ у сироватці крові нижче норми, яке не супроводжувалося жодними клінічними проявами. Ймовірно, це зниження обумовлено впливом комплексу вітамін B₁₂-внутрішній фактор на абсорбцію вітаміну B₁₂, проте воно дуже рідко супроводжується анемією і при припиненні прийому даного препарату або при призначенні вітаміну B₁₂ швидко зникає. Пацієнтам, які приймають Амарил® М 2 мг/500 мг, рекомендується щорічно робити аналіз крові, а при виявленні відхилень від норми – проводити необхідне обстеження та лікування. У деяких осіб (із недостатнім рівнем споживання або засвоєння вітаміну B₁₂ чи кальцію) спостерігається схильність до зниження рівня вітаміну B₁₂ нижче норми. Для таких пацієнтів може бути корисним регулярне, кожні 2–3 роки, визначення рівня вітаміну B₁₂ у сироватці крові.

- Зміна клінічного стану пацієнта з раніше контрольованим цукровим діабетом: виникнення відхилень лабораторних показників від норми або клінічних ознак нездужання (особливо таких, як підвищена втомлюваність, нечітко виражене захворювання) у пацієнта, в якого раніше був досягнутий контроль над перебігом цукрового діабету при застосуванні таблеток метформіну, вимагає негайного обстеження з метою виключення кетоацидозу або лактоацидозу. Необхідно визначити концентрацію електролітів і кетонів у сироватці крові, рівень глюкози в крові, а також, якщо є показання, рН крові, рівні лактату, пірувату та метформіну. При виникненні будь-якої форми ацидозу прийом препарату Амарил® М 2 мг/500 мг слід негайно припинити та розпочати інші необхідні заходи коригування.

- Втрата контролю за рівнем глюкози в крові: може спостерігатися тимчасова втрата контролю

за рівнем глюкози в крові, якщо пацієнт у стабільному стані на фоні будь-якої схеми лікування зазнає стресу, наприклад, у таких ситуаціях, як висока температура тіла, тремор, інфекція або хірургічне втручання. У таких випадках може виникнути необхідність відмінити прийом цього препарату та тимчасово призначити інсулін. При повторній втраті контролю при лікуванні препаратом Амарил® М 2 мг/500 мг необхідно розглянути інші схеми лікування, включаючи початок інсулінотерапії.

- Пацієнти з особливими умовами роботи: пацієнти, які працюють на висоті або керують автомобілем, повинні бути обережними, оскільки зрідка можуть виникати тяжкий лактоацидоз або тяжка пізня гіпоглікемія. Такі пацієнти та їхні родини повинні бути у повній мірі попереджені про небезпеку, пов'язану з лактоацидозом або гіпоглікемією, та бути особливо уважними.

Пацієнтів слід інформувати про безпеку, ефективність та альтернативні способи лікування при застосуванні препарату Амарил® М 2 мг/500 мг. Їх слід також інформувати про важливість регулярного прийому їжі та дотримання дієти, регулярного виконання фізичних вправ, а також про необхідність здійснювати регулярний контроль за рівнем цукру в крові, глікозильованим гемоглобіном, нирковою функцією та гематологічними показниками. Пацієнти з ожирінням повинні дотримуватися низькокалорійної дієти.

Пацієнтам слід пояснити, в чому полягає небезпека виникнення лактоацидозу, якими симптомами він супроводжується і які стани сприяють його розвитку, як це зазначено в розділах «Особливі заходи безпеки» та «Загальні запобіжні заходи». Пацієнтам необхідно порадити негайно припинити прийом цього препарату та одразу звернутися до лікаря у разі виникнення таких симптомів, як гіпервентиляція нез'ясованого походження, міалгія, загальне нездужання, незвична сонливість або інші неспецифічні симптоми, які не можна пояснити. Після досягнення стабілізації при прийомі будь-якої дози препарату Амарил® М 2 мг/500 мг шлунково-кишкова симптоматика, яка часто спостерігається на початку терапії метформіном, найімовірніше, не буде пов'язаною із застосуванням препарату. Шлунково-кишкові симптоми, що виникли пізніше, можуть бути спричинені лактоацидозом або іншим серйозним захворюванням.

Лікар повинен пояснити пацієнту та його родині, в чому полягає небезпека виникнення гіпоглікемії, якими симптомами вона супроводжується і які стани сприяють її появі.

Пацієнтів слід застерегти від надмірного вживання алкоголю, як разового, так і регулярного, під час лікування препаратом Амарил® М 2 мг/500 мг.

Лікування пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази препаратами сульфонілсечовини може привести до гемолітичної анемії. Оскільки глімепірид належить до похідних сульфонілсечовини, слід виявляти обережність щодо таких пацієнтів та зважити доцільність призначення альтернативного лікування, що не містить похідних сульфонілсечовини.

Рекомендується регулярно контролювати рівні тиреотропного гормону (ТТГ) у пацієнтів з гіпотиреозом.

Застосування пацієнтами літнього віку

Беручи до уваги зниження ниркової функції у літніх людей, необхідно підбирати дозу метформіну з урахуванням стану функції нирок та за необхідності здійснювати спостереження за функцією нирок. Відомо, що метформін та глімепірид виводяться переважно нирками.

Оскільки ризик розвитку тяжких побічних реакцій на Амарил® М 2 мг/500 мг у пацієнтів з порушенням ниркової функції значно вищий, препарат можна застосовувати тільки пацієнтам з нормальною функцією нирок.

Застосування дітям

Безпека та ефективність застосування препарату дітям (до 18 років) не встановлені. Дослідження застосування препарату при цукровому діабеті дорослого типу у молодих (Maturity-Onset Diabetes of the Young, MODY) не проводилися.

Метформін як монотерапія

До початку лікування метформіном необхідно підтвердити, що пацієнт страждає на цукровий діабет II типу. Хоча однорічне контрольоване клінічне дослідження підтвердило, що метформін як монотерапія не виявляє негативного впливу на ріст та статеве дозрівання пацієнтів, наразі відсутні результати довгострокових досліджень з оцінки цих специфічних аспектів. У зв'язку з цим рекомендується ретельно контролювати вплив метформіну на ці параметри, коли препарат призначається дітям, особливо дітям, які не досягли пубертатного віку.

У контрольованому клінічному дослідженні застосування метформіну дітям, які знаходяться у фазі росту, взяли участь лише 15 пацієнтів віком від 10 до 12 років. Хоча ефективність та безпека метформіну для дітей віком до 12 років не відрізнялися від таких для дітей віком від 12 років, необхідно дотримуватися обережності при призначенні метформіну дітям віком від 10 до 12 років.

Інші ефекти

Вплив на масу тіла. Препарат Амарил® М 2 мг/500 мг має більше переваг при застосуванні порівняно з іншими лікарськими засобами (похідні сульфонілсечовини, тіазоліндіони тощо), які зазвичай призначають для зниження рівня глюкози, оскільки цей препарат не призводить до збільшення маси тіла у пацієнтів, які хворіють на цукровий діабет II типу. Стабілізація або зниження маси тіла при застосуванні цього препарату обмежують несприятливий вплив інших факторів ризику, пов'язаних зі збільшенням маси тіла. При тривалому застосуванні препарату досягається більш стабільний глікемічний контроль та зниження ризику діабетичних ускладнень. Препарат Амарил® М 2 мг/500 мг під час клінічних досліджень продемонстрував покращання глікемічного контролю без збільшення маси тіла або навіть із невеликим зменшенням маси тіла пацієнтів.

Зловживання препаратом або розвиток залежності. Метформіну гідрохлорид не має ані первинних, ані вторинних фармакодинамічних властивостей, які могли б призводити до його немедичного застосування як рекреаційного наркотику або до виникнення залежності.

Лабораторні аналізи

Необхідно періодично контролювати показники крові (наприклад гемоглобін/гематокрит і еритроцитарні показники) та функцію нирок (креатинін плазми крові), принаймні щорічно. При застосуванні метформіну мегалобластна анемія спостерігається рідко, однак якщо є підозра на її виникнення, необхідно виключити можливий дефіцит вітаміну B₁₂.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Амарил® М 2 мг/500 мг не можна приймати під час вагітності через існуючий ризик шкідливого впливу на розвиток дитини. Вагітні пацієнтки та пацієнтки, які планують вагітність, повинні повідомляти про це лікаря для зменшення ризику вроджених вад розвитку плода, спричиненого надмірним рівнем глюкози у крові. Таких пацієнток по можливості необхідно перевести на інсулін для підтримання нормального рівня глюкози в крові.

Щоб уникнути потрапляння глімепіриду і метформіну разом із грудним молоком в організм дитини, його не слід приймати жінкам в період годування груддю. За необхідності пацієнтку слід перевести на інсулін або повністю відмовитися від годування груддю.

Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності

Глімепірид

- Дослідження на щурах із застосуванням глімепіриду в дозах до 5000 мільйонних частин (що приблизно у 340 разів вище максимальної рекомендованої дози для людини в перерахунку на площу поверхні тіла) при повноцінному харчуванні протягом 30 місяців не виявили підтверджень канцерогенності препарату. У мишей застосування глімепіриду протягом 24 місяців призвело до зростання частоти розвитку доброякісної аденоми підшлункової залози. Цей ефект є дозозалежним та вважається наслідком хронічного стимулювання підшлункової залози. Максимальна доза, яка не призводить до жодних спостережуваних ефектів (NOEL), у цьому дослідженні розвитку аденоми у мишей була 320 мільйонних частин при повноцінному харчуванні, або 46–54 мг/кг маси тіла/на добу. Це приблизно у 35 разів вище максимальної рекомендованої дози для людини (8 мг один раз на добу) в перерахунку на площу поверхні тіла.

- У дослідженнях мутагенезу *in vitro* та *in vivo* глімепірид не виявив мутагенної дії.

- Вплив на фертильність самців мишей при застосуванні доз до 2500 мг/кг маси тіла (>1700 максимальних рекомендованих доз для людини в перерахунку на площу поверхні тіла) був відсутнім. Глімепірид не впливав на фертильність самців та самок щурів при застосуванні доз до 4000 мг/кг маси тіла (приблизно 4000 максимальних рекомендованих доз для людини в перерахунку на площу поверхні тіла).

Метформін

- Довгострокові дослідження канцерогенності метформіну були проведені на щурах і мишах із тривалістю застосування препарату 104 тижні та 91 тиждень відповідно. При цьому застосовувалися дози до 900 мг/кг/добу та 1500 мг/кг/добу відповідно. Обидві дози майже втричі перевищували максимальну рекомендовану добову дозу для людини в перерахунку на площу поверхні тіла. Ані у самців, ані у самок мишей ознаки канцерогенної дії метформіну не були виявлені. Аналогічно у самців щурів не був виявлений туморогенний потенціал метформіну. Однак у самок щурів при застосуванні доз 900 мг/кг/добу спостерігалася зростання частоти виникнення доброякісних поліпів строми матки.

- Ознак мутагенності метформіну не було виявлено під час жодного з таких тестів: тесту Еймса (*S. typhimurium*), тесту на генну мутацію (клітини лімфоми миші), тесту на хромосомні аберації (лімфоцити людини) та мікроядерного тесту *in vivo* (червоний кістковий мозок мишей).

- Метформін не впливав на фертильність самців і самок щурів у дозах, що досягали

600 мг/кг/добу, тобто у дозах, що приблизно вдвічі перевищували максимальну рекомендовану добову дозу для людини в перерахунку на площу поверхні тіла.

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

Пацієнтів слід попередити про необхідність бути обережними при керуванні транспортним засобом та під час роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дози протидіабетичних лікарських засобів потрібно визначати в індивідуальному порядку, залежно від рівня глюкози в крові пацієнта. Як правило, лікування рекомендується починати з найменшої ефективної дози та збільшувати дозу з урахуванням препаратів, які наразі отримує пацієнт, а також залежно від рівня глюкози в крові пацієнта. Для цього необхідно проводити регулярне спостереження за рівнем глюкози в крові.

Початкова доза препарату у клінічному дослідженні становила 2 мг глімепіриду/500 мг метформіну, яка поступово збільшувалася до 8 мг глімепіриду/2000 мг метформіну, залежно від результатів контролю рівнів цукру у крові. Хоча при монотерапії глімепіридом додаткові ефекти, як правило, були мінімальними, коли препарат застосовувався у дозах 4 мг на добу або вище, у деяких пацієнтів спостерігалось поліпшення метаболічного контролю при збільшенні дози до 6 мг (або 8 мг).

Препарат застосовують виключно дорослим пацієнтам.

Препарат слід застосовувати 1 або 2 рази на добу до або під час прийому їжі.

У разі переходу з комбінованої терапії глімепіридом та метформіном у вигляді окремих таблеток Амарил® М 2 мг/500 мг призначають з огляду на ті дози та спосіб введення глімепіриду та метформіну гідрохлориду, які вже отримує пацієнт.

У випадку пропуску попередньої дози не слід збільшувати чергову дозу цього препарату.

Діти. Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені. Дослідження з вивчення лікування препаратом інсулінонезалежного діабету дорослого типу у молодих (MODY) не проводилися.

Передозування. Оскільки цей препарат містить глімепірид, передозування може призвести до гіпоглікемії. Необхідно невідкладно звернутися до лікаря одразу ж після виявлення передозування глімепіридом. Пацієнт повинен негайно прийняти цукор, за можливості – у формі глюкози, за винятком випадків, коли лікар сам бере на себе відповідальність за лікування передозування. Легку гіпоглікемію без втрати свідомості та неврологічних порушень необхідно активно лікувати за допомогою перорального прийому глюкози та корекції дози препарату та/або дієти. Дуже важливо продовжувати ретельне спостереження безпосередньо до того моменту, коли лікар впевниться, що

пацієнт знаходиться поза небезпекою. Лікування полягає головним чином у запобіганні адсорбції препарату шляхом індукції блювання з подальшим прийомом солодких неалкогольних напоїв або води, що містять активоване вугілля (адсорбент) і сульфат натрію (проносне). У разі адсорбції досить великої кількості препарату необхідно провести промивання шлунка з подальшим прийомом активованого вугілля і сульфату натрію.

Випадки значного передозування та тяжких реакцій з такими ознаками, як втрата свідомості та інші серйозні неврологічні порушення, є невідкладними медичними станами, які потребують негайного лікування і госпіталізації пацієнта. Якщо діагностована або підозрюється гіпоглікемічна кома, пацієнту необхідно ввести у вигляді швидкої внутрішньовенної ін'єкції концентрований (50 %) розчин глюкози або 40 мл 20 % розчину глюкози, а потім проводити тривале інфузійне введення менш концентрованого (10 %) розчину глюкози зі швидкістю, яка забезпечує підтримання стабільного рівня глюкози в крові вище 100 мг/дл. Як альтернативу дорослим можна призначати в/в, в/м або п/к глюкагон, наприклад у дозах 0,5–1,0 мг шляхом внутрішньовенної або внутрішньом'язової, або підшкірної ін'єкції. За пацієнтом необхідно ретельно спостерігати протягом не менше 24–48 годин, оскільки після явного клінічного покращання стану пацієнта гіпоглікемія може з'явитися знову.

У разі розвитку гіпоглікемії внаслідок випадкового прийому глімепіриду немовлятами та дітьми молодшого віку необхідний дуже ретельний підбір дози глюкози, що вводиться, та уважне спостереження за рівнем глюкози в крові.

Через наявність у цьому препараті метформіну можливий розвиток лактоацидозу. Після прийому метформіну гідрохлориду у дозах до 85 г гіпоглікемія не спостерігається. Метформін виводиться шляхом діалізу (при кліренсі до 170 мл/хв за умов задовільної гемодинаміки). Тому при підозрі на передозування метформіном проведення гемодіалізу є найбільш ефективним заходом для виведення з організму накопиченого препарату.

При передозуванні метформіну може розвинути панкреатит.

Побічні реакції.

Лактатацидоз: див. розділи «Особливості застосування» та «Передозування».

Гіпоглікемія: див. розділи «Особливості застосування» та «Передозування».

З боку шлунково-кишкового тракту: шлунково-кишкові симптоми (діарея, нудота, блювання, здуття живота, відсутність апетиту, диспепсія, запор, біль у животі) є найбільш частими реакціями на прийом метформіну та на фоні монотерапії метформіном зустрічалися майже на 30 % частіше, ніж у пацієнтів, які приймали плацебо, особливо на початку лікування. Ці симптоми переважно є транзиторними та минають самостійно при продовженні лікування. В окремих випадках може бути корисним тимчасове зниження дози. Під час клінічних досліджень метформін довелося відмінити через виникнення реакцій з боку шлунково-кишкового тракту у приблизно 4 % пацієнтів.

Оскільки симптоми з боку шлунково-кишкового тракту на початку лікування є дозозалежними, їх прояви можна зменшити шляхом поступового підвищення дози та прийому препарату під час їжі. Оскільки значуща діарея та/чи блювання можуть призводити до дегідратації організму та преренальної азотемії, у такій ситуації прийом препарату слід тимчасово припинити.

Виникнення неспецифічних шлунково-кишкових симптомів у пацієнтів, які приймають стабільні дози препарату Амарил® М 2 мг/500 мг, може бути пов'язано із супутніми захворюваннями або лактоацидозом, а не із застосуванням препарату.

Лікування гліметіридом інколи може спричинити нудоту, блювання, відчуття здуття або напруженості в епігастральній ділянці, біль у животі та діарею.

З боку органів чуття: на початку лікування метформіном приблизно 3 % пацієнтів можуть скаржитися на неприємний або металевий присмак у роті, який зазвичай зникає самостійно. На початку лікування можуть спостерігатися транзиторні порушення зору, зумовлені зміною рівня глюкози в крові, особливо на початку лікування. Із досвіду післяреєстраційного застосування відомо про виникнення дисгевзії після приймання гліметіриду (частота невідома).

Реакції з боку шкіри та гіперчутливість: іноді можуть спостерігатися алергічні або псевдоалергічні реакції (наприклад легка еритема (дуже рідко – 0,01%), свербіж, кропив'янка або висипання). Більшість таких реакцій легкі, але можуть прогресувати до серйозних та супроводжуватися задишкою та падінням артеріального тиску, іноді до розвитку шоку. При виникненні кропив'янки слід негайно звернутися до лікаря. Можливі перехресні алергічні реакції з сульфонілсечовиною або сульфаніламідом чи їх похідними.

З боку показників крові: рідко можлива тромбоцитопенія, в окремих випадках – лейкоцитопенія або гемолітична анемія, еритроцитопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія. Потрібен ретельний контроль за станом пацієнта, оскільки під час лікування препаратом Амарил® М 2 мг/500 мг разом з іншими препаратами сульфонілсечовини були зареєстровані випадки апластичної анемії. При виникненні цих явищ прийом препарату слід припинити та розпочати відповідне лікування. Із досвіду післяреєстраційного застосування препарату Амарил® М 2 мг/500 мг відомі випадки тяжкої тромбоцитопенії з кількістю тромбоцитів <10 000/мкл та тромбоцитопенічної пурпури (частота невідома).

У пацієнтів, які тривалий час приймали метформін, спостерігали зменшення всмоктування вітаміну В₁₂ та зниженням його рівнів в сироватці крові, загалом це явище є клінічно незначущим (< 0,01%). Проте у ході післяреєстраційного досвіду застосування препарату повідомлялося про випадки розвитку периферичної нейропатії у пацієнтів з дефіцитом вітаміну В₁₂ (частота невідома).. Рівень фолієвої кислоти в плазмі крові істотно не знижувався. Під час прийому препарату Амарил® М 2 мг/500 мг була зареєстрована тільки мегалобластна анемія без збільшення частоти симптомів невропатії. У зв'язку з цим необхідно ретельно контролювати рівень вітаміну В₁₂ у сироватці крові або періодично додатково вводити парентерально вітамін В₁₂.

Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів: в окремих випадках можливе підвищення активності печінкових ферментів та порушення функції печінки (наприклад холестаз і жовтяниця), а також гепатит, який може прогресувати до печінкової недостатності. При застосуванні метформіну надходили повідомлення про відхилення від норми показників функції печінки або випадки гепатиту, що минали після відміни метформіну.

Інші реакції: в окремих випадках можуть спостерігатися алергічний васкуліт, гіперчутливість шкіри до світла та зниження рівня натрію в сироватці крові.

Крім цього, виникали й інші побічні явища, частота яких була невідома:

- зниження рівня тиротропіну у пацієнтів з гіпотиреозом;
- гіпомагнеземія на фоні діареї;
- енцефалопатія;
- алопеція, збільшення маси тіла (після приймання глімепіриду).

У разі виникнення вищевказаних побічних реакцій або інших небажаних реакцій чи неочікуваних змін стану пацієнт повинен негайно повідомити про це лікаря. Певні небажані реакції, у тому числі тяжка гіпоглікемія, деякі зміни показників крові, тяжкі алергічні або псевдоалергічні реакції та печінкова недостатність, за певних умов можуть становити загрозу для життя пацієнта. У разі виникнення таких реакцій пацієнт повинен негайно повідомити про це лікаря та припинити подальший прийом препарату Амарил® М 2 мг/500 мг до отримання інструкцій від лікаря.

Непередбачені побічні реакції на цей препарат, за винятком уже відомих реакцій на глімепірид і метформін, під час місцевих клінічних досліджень I фази та відкритих досліджень III фази не спостерігалися.

Небажані явища у дітей при застосуванні метформіну як монотерапії. Небажані явища, які спостерігалися в ході клінічного дослідження у невеликої когорти дітей віком від 10 до 16 років, які отримували метформін протягом 1 року, а також небажані явища, про які повідомлялося у публікаціях та й у період постмаркетингового нагляду, були подібними за своїми характеристиками та ступенем тяжкості небажаних явищ, зареєстрованих у дорослих.

Небажані явища за результатами постмаркетингового нагляду.

Частота виникнення небажаних явищ, незалежно від причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням досліджуваного препарату, в ході дослідження у рамках постмаркетингового нагляду з повторного вивчення препарату тривалістю 6 років за участю 1235 пацієнтів з інсулінонезалежним цукровим діабетом (II типу) становила 2,75 % (34/1235 пацієнтів, 35 випадків). Ці небажані явища включали такі, як: гіпоглікемія з частотою 0,8 % (10/1235 пацієнтів, 10 випадків); біль у животі – 0,57 % (7/1235 пацієнтів, 7 випадків); здуття живота – 0,49 % (6/1235 пацієнтів, 6 випадків); блювання та диспепсія – по 0,16 % кожне явище (2/1235 пацієнтів, 2 випадки); гіпертрофія передміхурової залози, посилене серцебиття, запаморочення, діарея, нудота, набряк нижніх кінцівок, зупинка серця та рак прямої кишки – по 0,08 % кожне явище (1/1235 пацієнтів, 1 випадок). Частота виникнення небажаних реакцій на лікарський засіб, для яких причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням досліджуваного препарату не може бути виключений, становила 2,02 % (25/1235 пацієнтів, 26 випадків), в тому числі: гіпоглікемія – з частотою 0,8 % (10/1235 пацієнтів, 10 випадків); здуття живота та біль у животі – по 0,48 % кожна реакція (6/1235 пацієнтів, 6 випадків); посилене серцебиття, блювання, диспепсія та запаморочення – по 0,08 % кожна реакція (1/1235 пацієнтів, 1 випадок). Серйозні небажані явища включали зупинку серця та рак прямої кишки з частотою по 0,08 % для кожного явища (1/1235 пацієнтів, 1 випадок), жодне з яких не мало причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням досліджуваного препарату. Неочікувані небажані явища включали диспепсію з частотою 0,16 % (2/1235 пацієнтів, 2 випадки); гіпертрофію передміхурової залози, набряк нижніх кінцівок та рак прямої кишки – по 0,08 % для кожного явища (1/1235 пацієнтів, 1 випадок). З них небажаною лікарською реакцією, для якої не можна виключити причинно-наслідковий зв'язок із

застосуванням цього лікарського засобу, була диспепсія.

Небажані явища при застосуванні гліметіриду (для перорального прийому) як монотерапії за результатами постмаркетингового нагляду

Частота виникнення небажаних явищ, незалежно від причинно-наслідкового зв'язку з застосуванням досліджуваного препарату, в ході дослідження у рамках постмаркетингового нагляду тривалістю 6 років за участю 12 056 пацієнтів становила 1,2 % (149/12 056 пацієнтів, 181 випадок). Найчастіше серед небажаних явищ спостерігалася гіпоглікемія – з частотою 0,75 % (90/12 056 пацієнтів, 102 випадки); далі в порядку зменшення частоти розташовані вертиго (запаморочення) – 0,08 % (10/12 056 пацієнтів, 10 випадків); дисфункція печінки – 0,07 % (8/12 056 пацієнтів, 8 випадків) та біль у животі – 0,06 % (7/12 056 пацієнтів, 7 випадків). З них новими небажаними явищами, які раніше не спостерігалися в ході клінічних досліджень, проведених в дореєстраційний період, були артралгія, диспепсія, набряк обличчя (по 2 випадки для кожного явища), імпотенція, алопеція, гіперемія та гастрит (по 1 випадку для кожного явища).

Якщо виникнуть будь-які із зазначених вище побічних реакцій, інші небажані реакції або неочікувані зміни, пацієнтам необхідно негайно звернутися до свого лікаря. Деякі побічні реакції, в тому числі тяжка гіпоглікемія, специфічні зміни з боку показників крові, тяжкі алергічні або псевдоалергічні реакції та печінкова недостатність, за певних умов можуть бути небезпечними для життя. Тому про такі реакції, пацієнтам необхідно негайно повідомити свого лікаря та припинити приймання препарату до отримання вказівок від лікаря.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 30° С.

Упаковка. № 30 (10×3): по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Хендок Інк., Республіка Корея/Handok Inc., Republic of Korea

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Даепунсандан-ро, 78, Даесо-м'єон, Еумсонг-гун, Чунгчеонгбук-до, Республіка Корея/

78, Daepungsandan-ro, Daeso-myeon, Eumseong-gun, Chungcheongbuk-do, Republic of Korea.

