ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Амарил® М

Регистрационный номер: ЛП-000130.

Торговое название препарата: Амарил®М.

Международное непатентованное или группировочное название: глимепирид+метформин&.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Таблетки 1 мг + 250 мг

В одной таблетке содержится:

действующие вещества: глимепирид микронизированный – 1 мг, метформина гидрохлорид – 250 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 25 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 7,5 мг, повидон-К30 – 12,5 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 25 мг, кросповидон – 5 мг, магния стеарат – 2,5 мг;

пленочная оболочка: гипромеллоза – 4,7 мг, макрогол-6000 – 0,85 мг, титана диоксид (Е 171) – 0,85 мг, воск карнаубский 0,1 мг.

Таблетки 2 мг + 500 мг

В одной таблетке содержится:

действующие вещества: глимепирид микронизированный – 2 мг, метформина гидрохлорид – 500 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 50 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 15 мг, повидон-К30 – 25 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 50 мг, кросповидон – 10 мг, магния стеарат – 5 мг;

пленочная оболочка: гипромеллоза – 9,4 мг, макрогол-6000 - 1,7 мг, титана диоксид (Е 171) – 1,7 мг, воск карнаубский – 0,2 мг.

Описание

Таблетки 1 мг + 250 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой HD125 на одной стороне.

Таблетки 2 мг + 500 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой HD25 на одной стороне и риской на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для перорального применения комбинированное (бигуанид + производное сульфонилмочевины).

Код АТХ: A10BD02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Амарил® М является комбинированным гипогликемическим препаратом, в состав которого входят глимепирид и метформин.

Фармакодинамика глимепирида

Глимепирид, одно из активных веществ препарата Амарил® М, представляет собой гипогликемическое средство для перорального применения, производное сульфонилмочевины III поколения.

Глимепирид стимулирует секрецию и высвобождение инсулина из бета-клеток поджелудочной железы (панкреатическое действие), улучшает чувствительность периферических тканей (мышечной и жировой) к действию эндогенного инсулина (экстрапанкреатическое действие).

Влияние на секрецию инсулина

Производные сульфонилмочевины повышают секрецию инсулина путем закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов, расположенных в цитоплазматической мембране бета-клеток поджелудочной железы.

94621

Закрывая калиевые каналы, они вызывают деполяризацию бета-клеток, что способствует открытию кальциевых каналов и увеличению поступления кальция внутрь клеток. Глимепирид с высокой замещающей скоростью соединяется и отсоединяется от белка бета-клеток поджелудочной железы (мол. масса 65 кД/SURX), который ассоциируется с АТФ-зависимыми калиевыми каналами, но отличается от места связывания обычных производных сульфонилмочевины (белок с мол. массой 140 кД/SUR1).

Указанный процесс приводит к высвобождению инсулина путем экзоцитоза, при этом количество секретируемого инсулина значительно меньше, чем при действии производных сульфонилмочевины II поколения (например, глибенкламида).

Минимальное стимулирующее влияние глимепирида на секрецию инсулина обеспечивает и меньший риск развития гипогликемии.

Экстрапанкреатическая активность

Как и традиционные производные сульфонилмочевины, но в значительно большей степени, глимепирид обладает выраженными экстрапанкреатическими эффектами (уменьшение инсулинорезистентности, антиатерогенное, антиагрегантное и антиоксидантное действие).

Утилизация глюкозы периферическими тканями (мышечной и жировой) происходит с помощью специальных транспортных белков (GLUT1 и GLUT4), расположенных в клеточных мембранах. Транспорт глюкозы в эти ткани при сахарном диабете 2 типа является ограниченным по скорости этапом утилизации глюкозы. Глимепирид очень быстро увеличивает количество и активность молекул, транспортирующих глюкозу (GLUT1 и GLUT4), способствуя увеличению усвоения глюкозы периферическими тканями.

Глимепирид оказывает более слабое ингибирующее влияние на АТФ-зависимые калиевые каналы кардиомиоцитов. При приеме глимепирида сохраняется способность метаболической адаптации миокарда к ишемии.

9 4 6 2 1

Глимепирид увеличивает активность фосфолипазы С, в результате чего внутриклеточная концентрация кальция в мышечных и жировых клетках снижается, вызывая уменьшение активности протеинкиназы А, что в свою очередь, приводит к стимуляции метаболизма глюкозы.

Глимепирид ингибирует выход глюкозы из печени путем увеличения внутриклеточных концентраций фруктозо-2,6-бисфосфата, который в свою очередь ингибирует глюконеогенез.

Глимепирид избирательно ингибирует циклооксигеназу и снижает превращение арахидоновой кислоты в тромбоксан А2, важный эндогенный фактор агрегации тромбоцитов.

Глимепирид способствует снижению содержания липидов, значительно уменьшает перекисное окисления липидов, с чем связано его антиатерогенное действие.

Глимепирид повышает содержание эндогенного α-токоферола, активность каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы, что способствует снижению выраженности окислительного стресса, который постоянно присутствует в организме пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Фармакодинамика метформина

Метформин является гипогликемическим средством из группы бигуанидов. Его гипогликемическое действие возможно только при условии сохранения секреции инсулина (хотя и сниженной). Метформин не оказывает воздействия на бета-клетки поджелудочной железы и не увеличивает секрецию инсулина. Метформин в терапевтических дозах не вызывает гипогликемии у человека. Механизм действия метформина пока до конца не выяснен. Предполагается, что метформин может потенцировать эффекты инсулина или, что он может увеличивать эффекты инсулина в зонах периферических рецепторов. Метформин увеличивает чувствительность тканей к инсулину за счет увеличения количества инсулиновых рецепторов на поверхности клеточных мембран. Помимо этого метформин тормозит

глюконеогенез в печени, уменьшает образование свободных жирных кислот и окисление жиров, снижает концентрацию в крови триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛНОНП). Метформин незначительно снижает аппетит и уменьшает абсорбцию углеводов в кишечнике. Он улучшает фибринолитические свойства крови за счет подавления ингибитора тканевого активатора плазминогена.

Фармакокинетика

Фармакокинетика глимепирида

При многократном приеме глимепирида в суточной дозе 4 мг максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается примерно через 2,5 ч и составляет 309 нг/мл; существует линейное соотношение между дозой и C_{max}, а также между дозой и AUC (площадью под кривой «концентрация - время»). При приеме внутрь глимепирида его абсолютная биодоступность является полной. Прием пищи не оказывает существенного влияния на всасывание, за исключением незначительного замедления его скорости. Для глимепирида характерен очень низкий объем распределения (около 8,8 л), приблизительно равный объему распределения альбумина, высокая степень связывания с белками плазмы крови (более 99 %) и низкий клиренс (около 48 мл/мин).

После однократного приема глимепирида внутрь 58 % принятой дозы выводится почками (в виде метаболитов), а 35 % принятой дозы выводится через кишечник. Период полувыведения при плазменных концентрациях глимепирида в плазме крови, соответствующих многократному приему, составляет 5-8 ч. После приема высоких доз период полувыведения несколько увеличивается.

В моче и в кале 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 3-5 ч и 5-6 ч, соответственно.

Глимепирид проникает в грудное молоко и через плацентарный барьер. Глимепирид плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

Сравнение однократного и многократного (2 раза в сутки) приема глимепирида не выявило достоверных различий в фармакокинетических показателях, а их вариабельность у разных пациентов была незначительной. Значимое накопление глимепирида отсутствовало.

У пациентов разного пола и различных возрастных групп фармакокинетические показатели глимепирида являются одинаковыми.

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

Фармакокинетика метформина

После приема внутрь метформин абсорбируется из желудочно-кишечного тракта достаточно полно. Абсолютная биодоступность составляет 50-60 %. C_{max}, составляющая в среднем 2 мкг/мл, достигается через 2,5 ч. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и замедляется.

Метформин быстро распределяется в ткани, практически не связывается с белками плазмы крови. Подвергается метаболизму в очень слабой степени и выводится почками. Клиренс у здоровых добровольцев составляет 440 мл/мин (в 4 раза больше, чем клиренс креатинина), что свидетельствует о наличии активной канальциевой секреции метформина. Период полувыведения составляет приблизительно 6,5 ч.

При почечной недостаточности появляется риск кумуляции метформина.

Фармакокинетика препарата Амарил® М с фиксированными дозами глимепирида и метформина

Значения C_{max} и AUC при приеме комбинированного препарата Амарил® М с фиксированными дозами (таблетка, содержащая глимепирид 2 мг + метформин 500 мг) соответствуют критериям биоэквивалентности при сравнении с этими же показателями при приеме той же комбинации в виде отдельных препаратов (таблетка глимепирида 2 мг и таблетка метформина 500 мг).

Кроме этого было показано дозопропорциональное увеличение C_{max} и AUC глимепирида при увеличении его дозы с 1 мг до 2 мг в комбинированных препаратах с фиксированными дозами при постоянной дозе метформина (500 мг) в составе этих препаратов.

Кроме этого не наблюдалось никаких значимых различий в отношении безопасности, включая профиль нежелательных эффектов, у пациентов, принимавших препарат Амарил® М 1 мг + 500 мг и пациентов, принимавших препарат Амарил® М 2 мг + 500 мг.

Показания к применению

Лечение сахарного диабета 2 типа (в дополнение к диете, физической нагрузке и снижению массы тела):

- когда гликемический контроль не может быть достигнут с помощью монотерапии глимепиридом или метформином;
- при замене комбинированной терапии монопрепаратами глимепирида и метформина на прием комбинированного препарата Амарил® М.

Противопоказания

- Сахарный диабет 1 типа.
- Диабетический кетоацидоз, в т.ч. в анамнезе, диабетическая кома и прекома, острый или хронический метаболический ацидоз.

94621

- Повышенная чувствительность к производным сульфонилмочевины, сульфаниламидным препаратам или бигуанидам, а также к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Тяжёлое нарушение функции печени (отсутствие опыта применения; таким пациентам для обеспечения адекватного гликемического контроля необходимо лечение инсулином).
- Пациенты на гемодиализе (отсутствие опыта применения).
- Почечная недостаточность и нарушение функции почек (концентрация креатинина в плазме крови: ≥ 1,5 мг/дл (135 мкмоль/л) у мужчин и ≥ 1,2 мг/дл (110 мкмоль/л) у женщин или снижение клиренса креатинина (повышенный риск развития лактоацидоза и других побочных эффектов метформина).
- Острые состояния, при которых возможно нарушение функции почек (дегидратация, тяжелые инфекции, шок, внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ (см. раздел «Особые указания»).
- Острые и хронические заболевания, которые могут вызывать тканевую гипоксию (сердечная или дыхательная недостаточность, острый и подострый инфаркт миокарда, шок).
- Склонность к развитию лактоацидоза, лактоацидоз в анамнезе.
- Стрессовые ситуации (тяжелые травмы, ожоги, хирургические вмешательства, тяжёлые инфекции с лихорадочным состоянием, септицемия).
- Истощение, голодание, соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут).
- Нарушение всасывания пищи и лекарственных препаратов в желудочно-кишечном тракте (при кишечной непроходимости, парезе кишечника, диарее, рвоте).
- Хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация.

94621

- Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Беременность, планирование беременности.
- Период грудного вскармливания.
- Детский и подростковый возраст до 18 лет (недостаточный опыт клинического применения).

С осторожностью

- В первые недели лечения препаратом Амарил® М, из-за риска развития гипогликемии, требуется особенно тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови, особенно при указанных ниже состояниях, при которых повышается риск развития гипогликемии:
  - нежелание или неспособность пациента сотрудничать с врачом [чаще всего это наблюдается у пациентов пожилого возраста];
  - недостаточное питание, нерегулярный прием пищи, пропуски приемов пищи;
  - несоответствие между физической нагрузкой и потреблением углеводов;
  - изменение диеты;
  - употребление алкогольных напитков, особенно в комбинации с пропусками приёмов пищи;
  - нарушения функции печени и почек;
  - некоторые некомпенсированные эндокринные расстройства, такие как нарушения функции щитовидной железы, недостаточность гормонов передней доли гипофиза или коры надпочечников, оказывающих влияние на метаболизм углеводов или активацию механизмов, направленных на повышение концентрации глюкозы в крови при гипогликемии;
  - при лечении глимепиридом в отсутствии каких-либо показаний;
  - при передозировке глимепирида;

94621

- при развитии интеркуррентных заболеваний во время лечения или при изменении образа жизни.

В этих случаях необходим более тщательный контроль концентрации глюкозы в крови и признаков гипогликемии, может потребоваться коррекция дозы препарата Амарил® М или всей гипогликемической терапии.

- При одновременном применении некоторых лекарственных препаратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- У пациентов пожилого возраста (в этих случаях часто имеется бессимптомное снижение функции почек).
- В ситуациях, когда может ухудшиться функция почек, таких, как начало приема пациентом гипотензивных препаратов или диуретиков, а также нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (повышенный риск развития лактоацидоза и других побочных эффектов метформина).
- При выполнении тяжелой физической работы (возрастает опасность развития лактоацидоза при приеме метформина).
- При стертости или отсутствии симптомов адренергической противогипогликемической регуляции в ответ на развивающуюся гипогликемию (у пациентов пожилого возраста, при вегетативной нейропатии или при одновременно проводимой терапии бета-адреноблокаторами, клонидином, гуанетидином, резерпином и другими симпатоликами) (у таких пациентов необходим более тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови).

- При недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (у таких пациентов при приеме производных сульфонилмочевины возможно развитие гемолитической анемии, поэтому следует рассмотреть вопрос о применении альтернативных гипогликемических препаратов, не являющихся производными сульфонилмочевины).

Беременность и период грудного вскармливания

Беременность

Применение препарата Амарил® М противопоказано во время беременности из-за возможного неблагоприятного воздействия на внутриутробное развитие плода. Беременные женщины и женщины, планирующие беременность, должны сообщать об этом лечащему врачу. Во время беременности и при ее планировании женщины с нарушениями углеводного обмена, не корректирующимися одной диетой и физическими нагрузками, для поддержания нормальных концентраций глюкозы в крови должны получать инсулинотерапию.

Период грудного вскармливания

Во избежание попадания препарата с грудным молоком в организм ребёнка женщинам в период грудного вскармливания нельзя принимать данный препарат. В случае необходимости проведения гипогликемической терапии пациентка должна быть переведена на лечение инсулином, в противном случае ей следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Как правило, доза препарата Амарил® М должна определяться целевой концентрацией глюкозы в крови пациента. Следует применять наименьшую дозу, достаточную для достижения необходимого метаболического контроля.

Во время лечения препаратом Амарил® М необходимо регулярно определять концентрацию глюкозы в крови. Кроме этого, рекомендуется регулярный

94621

контроль процентного содержания гликозилированного гемоглобина в крови.

Неправильный прием препарата, например, пропуск приема очередной дозы, никогда не должен восполняться путем последующего приема более высокой дозы.

Действия пациента при ошибках при приеме препарата (в частности, при пропуске приема очередной дозы препарата Амарил® М или при пропуске приема пищи), или в ситуациях, когда нет возможности принять препарат, должны обговариваться пациентом и врачом заблаговременно.

Так как улучшение метаболического контроля ассоциируется с повышением чувствительности тканей к инсулину, то в ходе лечения препаратом Амарил® М может уменьшиться потребность в глимепириде. Для того чтобы избежать развития гипогликемии необходимо своевременно снижать дозы или прекращать прием препарата Амарил® М.

Препарат Амарил® М следует принимать один или два раза в сутки во время приема пищи.

Максимальная разовая доза метформина составляет 1000 мг.

Максимальная суточная доза: для глимепирида – 8 мг, для метформина – 2000 мг.

Только у небольшого количества пациентов более эффективна суточная доза глимепирида более 6 мг.

Для того чтобы избежать развития гипогликемии, начальная доза препарата Амарил® М не должна превышать суточные дозы глимепирида и метформина, которые уже принимает пациент. При переводе пациентов с приема комбинации монопрепаратов глимепирида и метформина на препарат Амарил® М доза препарата Амарил® М определяется на основании уже принимаемых доз глимепирида и метформина в виде отдельных препаратов.

При необходимости увеличения дозы суточная доза препарата Амарил® М должна титроваться с шагом только в 1 таблетку препарата Амарил® М 1 мг + 250 мг или ½ таблетки препарата Амарил® М 2 мг + 500 мг.

Продолжительность лечения

Обычно лечение препаратом Амарил® М проводится длительно.

Применение у детей

Изучение безопасности и эффективности препарата у детей с сахарным диабетом 2 типа не проводилось.

Применение у пациентов пожилого возраста

Метформин выводится, главным образом, почками. Поскольку риск развития тяжёлых нежелательных реакций на метформин у пациентов с нарушением функции почек выше, его можно применять только пациентам с нормальной функцией почек. В связи с тем, что с возрастом функция почек снижается, у пациентов пожилого возраста метформин следует применять с осторожностью. Следует тщательно подобрать дозу и обеспечить тщательный и регулярный мониторинг функции почек.

Побочное действие

Частота побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ): очень часто (≥ 10 %), часто (≥ 1 %, < 10 %); нечасто (≥ 0,1 %, < 1 %); редко (≥ 0,01 %, < 0,1 %) и очень редко, включая отдельные сообщения (< 0,01 %), частота неизвестна (по имеющимся данным частоту определить не представляется возможным).

Глимепирид + метформин

Прием комбинации этих двух препаратов, как в виде свободной комбинации монопрепаратов глимепирида и метформина, так и в виде комбинированного препарата с фиксированными дозами глимепирида и метформина, характеризуется таким же профилем безопасности, что и применение каждого из этих препаратов в отдельности.

Глимепирид

На основании клинического опыта применения глимепирида и известных данных о других производных сульфонилмочевины, возможно развитие перечисленных ниже неблагоприятных реакций.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Гипогликемия

Возможно развитие гипогликемии, которая может носить затяжной характер. К симптомам развивающейся гипогликемии относятся: головная боль, острое чувство голода, тошнота, рвота, слабость, вялость, расстройства сна, беспокойство, агрессивность, снижение концентрации внимания, снижение бдительности и замедление психомоторных реакций, депрессия, спутанность сознания, речевые расстройства, афазия, нарушения зрения, тремор, парез, нарушение чувствительности, головокружение, беспомощность, потеря самоконтроля, делирий, судороги, сонливость и потеря сознания вплоть до развития комы, поверхностное дыхание и брадикардия.

Кроме этого, возможно развитие симптомов адренергической противогипогликемической регуляции в ответ на развивающуюся гипогликемию, таких как повышенное потоотделение, липкость кожных покровов, повышенная тревожность, тахикардия, повышение артериального давления, ощущение сердцебиения, стенокардия и нарушения сердечного ритма.

Клиническая картина приступа тяжёлой гипогликемии может напоминать острое нарушение мозгового кровообращения.

Симптомы почти всегда разрешаются после устранения гипогликемии.

Нарушения со стороны органа зрения

Временное ухудшение зрения, особенно в начале лечения, из-за колебания концентрации глюкозы в крови. Причиной ухудшения зрения является временное изменение набухаемости хрусталиков, зависящее от

концентрации глюкозы в крови, и за счет этого изменение их показателя преломления.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Развитие желудочно-кишечных симптомов, таких как тошнота, рвота, чувство переполнения желудка, боли в животе и диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

В отдельных случаях могут возникать гепатит, повышение активности «печёночных» ферментов и/или холестаз и желтуха, которые могут прогрессировать до угрожающей жизни печёночной недостаточности, но могут подвергаться обратному развитию после отмены глимепирида.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Изменения в картине крови: тромбоцитопения (редко), в отдельных случаях - лейкопения или гемолитическая анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз или панцитопения. После выхода препарата на рынок описаны случаи тяжелой тромбоцитопении (с количеством тромбоцитов менее, 10000/мкл) (частота неизвестна) и тромбоцитопенической пурпуры (частота неизвестна).

Нарушения со стороны иммунной системы

Аллергические или псевдоаллергические реакции (например, зуд, крапивница или высыпания). Эти реакции проявляются в лёгкой форме, однако, могут переходить в тяжёлую форму с одышкой или снижением артериального давления, иногда прогрессирующего до развития шока. В случае развития крапивницы следует незамедлительно сообщить об этом врачу. Возможна перекрестная аллергия с другими производными сульфонилмочевины, сульфаниламидами или подобными им веществами.

В отдельных случаях аллергический васкулит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

В отдельных случаях фотосенсибилизация.

Лабораторные и инструментальные данные

В отдельных случаях гипонатриемия.

Метформин

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Лактоацидоз (очень редко: 0,03 случая на 1000 пациенто-лет) (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота диарея, боли в животе, повышенное газообразование, метеоризм и потеря аппетита) - самые частые реакции при монотерапии метформином (очень часто: более 10 %), особенно часто встречающиеся в начальном периоде лечения и спонтанно разрешающиеся при продолжении лечения. В отдельных случаях может быть полезным временное снижение дозы. Для предотвращения развития подобных реакций рекомендуется суточную дозу препарата (если она превышает 1 мг глимепирида и 250 мг метформина), делить на 2 приема. В связи с тем, что развитие желудочно-кишечных симптомов в начальном периоде лечения является дозозависимым, постепенное увеличение дозы препарата при ее подборе или прием его после еды может также уменьшить эти симптомы.

Поскольку сильная диарея и (или) рвота могут привести к дегидратации и преренальной азотемии, при их появлении следует временно прекратить приём препарата Амарил® М. Появление неспецифических желудочно-кишечных симптомов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, со стабилизированным состоянием на фоне приема препарата Амарил® М может быть связано не только с терапией, но и с интеркуррентными заболеваниями или развитием лактоацидоза.

В начале лечения метформином (часто: примерно у 3 % пациентов) возможно появление неприятного или «металлического» вкуса во рту, который, обычно, спонтанно исчезает.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень редко (<0,01 %) эритема у пациентов с гиперчувствительностью, зуд, сыпь.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Анемия, гемолитическая анемия (частота неизвестна), лейкоцитопения или тромбоцитопения.

При наличии у пациента мегалобластной анемии следует учитывать возможность снижения абсорбции витамина B_{12}, связанного с приемом метформина (см. ниже).

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Отклонение от нормы показателей функциональных «печеночных» тестов или гепатит, которые подвергались обратному развитию при прекращении приема метформина.

Лабораторные и инструментальные данные

Снижение концентрации тиреотропного гормона у пациентов с гипотиреозом (частота неизвестна) (см. раздел «Особые указания»).

Гипомагниемия (при диарее) (частота неизвестна).

Снижение концентрации витамина B_{12} в крови: у< 0,01 % пациентов, длительно принимавших метформин, наблюдалось уменьшение всасывания витамина B_{12}, сопровождающееся обычно клинически незначимым снижением его концентрации в сыворотке крови.

Нарушения со стороны нервной системы

Энцефалопатия (частота неизвестна).

При постмаркетинговом применении метформина у пациентов с дефицитом витамина B_{12} наблюдались случаи периферической нейропатии (частота неизвестна) (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Фотосенсибилизация (частота неизвестна).

При развитии вышеуказанных или других нежелательных реакций пациенту следует незамедлительно сообщить об этом своему лечащему врачу.

Так как некоторые нежелательные реакции, в том числе гипогликемия, лактоацидоз, гематологические нарушения, тяжёлые аллергические и псевдоаллергические реакции и печёночная недостаточность могут угрожать жизни пациента, в случае развития таких реакций пациенту следует незамедлительно сообщить об этом своему лечащему врачу и прекратить дальнейший приём препарата до получения инструкций от врача.

Передозировка

Передозировка глимепирида

Поскольку препарат Амарил® М содержит глимепирид, передозировка (как острая, так и при длительном приеме препарата в высоких дозах) может вызвать тяжелую, угрожающую жизни гипогликемию.

Как только установлена передозировка глимепирида, необходимо немедленно сообщить об этом врачу.

Пациент до прибытия врача должен немедленно принять сахар, если возможно, то в виде декстрозы (глюкозы).

Пациентам, которые приняли угрожающее жизни количество глимепирида, необходимо провести промывание желудка и дать активированный уголь.

Иногда, в качестве профилактической меры, необходима госпитализация.

Легко выраженную гипогликемию без потери сознания и неврологических проявлений необходимо лечить с помощью перорального введения декстрозы (глюкозы) и коррекции дозы препарата Амарил® М и/или диеты пациента.

Значительная передозировка и серьезные гипогликемические реакции с такими симптомами, как потеря сознания или другими серьезными неврологическими нарушениями, являются критическими состояниями, требующими незамедлительной госпитализации пациента. При бессознательном состояния пациента показано введение концентрированного раствора глюкозы (декстрозы) внутривенно струйно,

например, для взрослых начинают с 40 мл 20 %-ного раствора глюкозы (декстрозы).

Альтернативным лечением для взрослых пациентов считается введение глюкагона, например, в дозе от 0,5 до 1 мг внутривенно, подкожно или внутримышечно.

После быстрого введения глюкозы обязательно необходимо проведение инфузии глюкозы в низкой концентрации до тех пор, пока врач не убедится в том, что миновала угроза возобновления гипогликемии.

Следует тщательно мониторировать концентрацию глюкозы в крови в течение не менее 24-48 ч, так как после видимого клинического выздоровления гипогликемия может повториться.

Опасность повторного возникновения гипогликемии в тяжелых случаях с затяжным течением могут сохраняться несколько дней.

При лечении гипогликемии у детей при случайном приеме ими глимепирида следует очень тщательно корректировать дозу вводимой декстрозы под постоянным контролем концентрации глюкозы в крови, из-за возможного развития опасной гипергликемии.

Передозировка метформина

При приеме метфромина до 85 г гипогликемии не наблюдалось, хотя в некоторых случаях наблюдался лактоацидоз.

Значительная передозировка метформина или имеющиеся у пациента сопутствующие риски могут приводить к развитию лактоацидоза, требующего оказания неотложной медицинской помощи в стационаре.

Наиболее эффективным способом удаления лактата и метформина из организма пациента является гемодиализ. При хорошей гемодинамике метформин способен выводиться с помощью гемодиализа с клиренсом до 170 мл/мин.

При передозировке метформина возможно развитие острого панкреатита.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействие глимепирида с другими лекарственными средствами

При одновременном применении глимепирида с другими лекарственными средствами возможны нежелательные реакции: усиление или ослабление его гипогликемического действия. Исходя из клинического опыта применения глимепирида и других препаратов сульфонилмочевины, следует учитывать перечисленные ниже лекарственные взаимодействия.

- *С лекарственными средствами, являющимися индукторами и ингибиторами изофермента CYP2C9:*

Глимепирид метаболизируется с помощью цитохрома Р450 2С9 (изофермент CYP2C9). При его одновременном применении с индукторами изофермента CYP2C9 (например, рифампицином) возможно уменьшение гипогликемического эффекта глимепирида, в то время как при отмене индукторов изофермента CYP2C9 без коррекции дозы глимепирида возможно увеличение риска развития гипогликемии. Одновременное применение ингибиторов изофермента CYP2C9 (например, флуконазола) увеличивает риск развития гипогликемии и побочных эффектов глимепирида, в то время как при отмене ингибиторов изофермента CYP2C9 без коррекции дозы глимепирида возможно уменьшение его гипогликемического эффекта.

- *С лекарственными средствами, усиливающими гипогликемическое действие глимепирида: инсулин и его аналоги, гипогликемические препараты для перорального приема, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), анаболические стероиды, мужские половые гормоны, хлорамфеникол, непрямые антикоагулянты, производные кумарина, циклофосфамид, дизопирамид, фенфлурамин, фенирамидол, фибраты, флуоксетин, гуанетидин, ифосфамид, ингибиторы моноаминооксидазы (МАО), миконазол, флуконазол, аминосалициловая кислота, пентоксифиллин (высокие дозы парентерально), фенилбутазон, азапропазон,*

оксифенбутазон, пробенецид, противомикробные препараты – производные хинолона, салицилаты, сульфинпиразон, кларитромицин, сульфаниламидные противомикробные препараты, тетрациклины, тритоквалин, трофосфамид

Повышение риска развития гипогликемии при одновременном применении данных препаратов с глимепиридом и риск ухудшения гликемического контроля при их отмене без коррекции дозы глимепирида.

- С лекарственными средствами, ослабляющими гипогликемическое действие: ацетазоламид, барбитураты, глюкокортикостероиды, диазоксид, диуретики, эпинефрин (адреналин) или другие симпатомиметики, глюкагон, слабительные (длительное применение), никотиновая кислота (высокие дозы), эстрогены, прогестагены, фенотиазины, фенитоин, рифампицин, препараты гормонов щитовидной железы

Риск ослабления гипогликемического действия глимепирида при совместном применении с этими препаратами и повышение риска развития гипогликемии в случае их отмены без коррекции дозы глимепирида.

- С блокаторами H_2-гистаминовых рецепторов, бета-адреноблокаторами, клонидином, резерпином, гуанетидином.

Возможно как усиление, так и уменьшение гипогликемического эффекта глимепирида. Необходим тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

- С бета-адреноблокаторами, клонидином, гуанетидином и резерпином

Бета-адреноблокаторы, клонидин, гуанетидин и резерпин могут ослаблять или полностью устранять реакции адренергической контррегуляции (реакции симпатической нервной системы в ответ на гипогликемию, направленные на повышение концентрации глюкозы в крови), что приводит ослаблению проявлений гипогликемии (делает ее развитие более незаметным для пациента и врача) и поэтому затрудняет ее своевременное выявление и лечение.

- С этанолом

Острое и хроническое употребление алкогольных напитков может, причем непредсказуемо, либо ослаблять, либо усиливать гипогликемическое действие глимепирида.

- С непрямыми антикоагулянтами, производными кумарина

Глимепирид может, как усиливать, так и уменьшать эффекты непрямых антикоагулянтов, производных кумарина.

- *С секвестрантами желчных кислот*: колесевелам связывается с глимепиридом и уменьшает всасывание глимепирида из желудочно-кишечного тракта. Однако при применении глимепирида не менее чем за 4 ч до приема колесевелама, этого взаимодействия не наблюдается. Поэтому глимепирид необходимо принимать не менее чем за 4 ч до приема колесевелама.

Взаимодействие метформина с другими лекарственными средствами

Нерекомендуемые комбинации

- С этанолом

При острой алкогольной интоксикации увеличивается риск развития лактоацидоза, особенно в случае пропуска или недостаточного приема пищи, наличия печеночной недостаточности. Следует избегать приема алкоголя (этанола) и содержащих этанол препаратов.

- С йодсодержащими контрастными веществами

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных препаратов может приводить к развитию почечной недостаточности, что в свою очередь может привести к накоплению метформина и увеличению риска развития лактоацидоза. Прием метформина следует прекратить до исследования или во время исследования и не возобновлять в течение 48 ч после него; возобновление приема метформина возможно только после исследования и получения нормальных показателей функции почек (см. раздел «Особые указания»).

- С антибиотиками, обладающими выраженным нефротоксическим эффектом (гентамицин)

Увеличение риска развития лактоацидоза.

Комбинации с метформином, требующие соблюдения осторожности

- С глюкокортикостероидами (системными или для местного применения), бета$_2$-адреностимуляторами и диуретиками, имеющими собственную гипергликемическую активность.

Следует проинформировать пациента о необходимости проведения более частого мониторинга концентраций глюкозы в крови, особенно в начале комбинированной терапии. Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических препаратов во время применения или после отмены вышеуказанных препаратов.

- С гипотензивными лекарственными средствами

Гипотензивные лекарственные средства, включая ингибиторы АПФ, могут изменять концентрацию глюкозы в крови. При необходимости, следует скорректировать дозу метформина. Однако следует учитывать, что при применении метформина в монотерапии в сочетании с ингибиторами АПФ развития гипогликемии не наблюдалось.

- С фенпрокоумоном

Метформин может уменьшать антикоагулянтный эффект фенпрокоумона. Поэтому рекомендуется тщательный мониторинг Международного Нормализованного Отношения (МНО).

С левотироксином натрия

Левотироксин натрия может уменьшать гипогликемический эффект метформина. Рекомендуется мониторинг концентраций глюкозы в крови, особенно при начале лечения или при прекращении лечения препаратами гормонов щитовидной железы, при необходимости следует корректировать дозу метформина.

- С препаратами, усиливающими гипогликемическое действие метформина: инсулин, препараты сульфонилмочевины, анаболические стероиды, гуанетидин, салицилаты (ацетилсалициловая кислота и т.д.), бета-адреноблокаторы (пропранолол и др.), ингибиторы МАО.

В случае одновременного применения вышеуказанных препаратов с метформином необходимы тщательное наблюдение за пациентом и контроль концентрации глюкозы в крови, так как возможно усиление гипогликемического действия метформина.

- С препаратами, ослабляющими гипогликемическое действие метформина: эпинефрин, глюкокортикостероиды, гормоны щитовидной железы, эстрогены, пиразинамид, изониазид, никотиновая кислота, фенотиазины, тиазидные диуретики и диуретики других групп, пероральные контрацептивы, фенитоин, симпатомиметики, блокаторы «медленных» кальциевых каналов.

В случае одновременного применения вышеуказанных препаратов с метформином необходимы тщательное наблюдение за пациентом и контроль концентрации глюкозы в крови, так как возможно ослабление гипогликемического действия.

Взаимодействия, которые следует принимать во внимание

- С фуросемидом

В клиническом исследовании взаимодействия метформина и фуросемида при их однократном приеме у здоровых добровольцев было показано, что одновременное применение этих препаратов влияет на их фармакокинетические показатели. Фуросемид увеличивал C_{max} метформина в плазме крови на 22 %, а AUC на 15 % без каких-либо существенных изменений почечного клиренса метформина. При применении с метформином C_{max} и AUC фуросемида снижались на 31 % и 12 %, соответственно, по сравнению с монотерапией фуросемидом, а период окончательного полувыведения снижался на 32 % без каких-либо

существенных изменений почечного клиренса фуросемида. Информация о взаимодействии метформина и фуросемида при длительном применении отсутствует.

- С нифедипином

В клиническом исследовании взаимодействия метформина и нифедипина при их однократном приеме у здоровых добровольцев было показано, что одновременное совместное применение метформина и нифедипина повышает C_{max} и AUC метформина в плазме крови на 20 % и 9 % соответственно, а также повышает количество метформина, выводящееся почками. Метформин оказывал минимальный эффект на фармакокинетику нифедипина.

- С катионными препаратами: амилорид, дикогсин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм и ванкомицин.

Катионные препараты, выводящиеся с помощью канальцевой секреции в почках, теоретически способны взаимодействовать с метформином в результате конкуренции за общую канальцевую транспортную систему. Такое взаимодействие между метформином и пероральным циметидином наблюдали у здоровых добровольцев в клинических исследованиях по взаимодействию метформина и циметидина при однократном и многократном применении, где отмечалось 60 %-ное увеличение максимальной плазменной концентрации и общей концентрации метформина в крови и 40 %-ное увеличение плазменной и общей AUC метформина. При однократном приеме изменений в периоде полувыведения не было. Метформин не влиял на фармакокинетику циметидина. Несмотря на то, что такие взаимодействия остаются чисто теоретическими (за исключением циметидина), следует обеспечить тщательный мониторинг пациентов и проводить коррекцию дозы метформина и/или взаимодействующего с ним лекарственного препарата в

случае одновременного приёма катионных препаратов, выводящихся из организма секреторной системой проксимальных канальцев почек.

- С пропранололом, ибупрофеном

У здоровых добровольцев в исследованиях однократного приема метформина и пропранолола, а также метформина и ибупрофена не наблюдалось изменений их фармакокинетических показателей.

Особые указания

Контроль за эффективностью лечения

Эффективность любой гипогликемической терапии следует контролировать путём периодического контроля концентрации глюкозы и гликозилированного гемоглобина в крови. Целью лечения является нормализация этих показателей. Концентрация гликозилированного гемоглобина позволяет проводить оценку гликемического контроля.

Лактоацидоз

Лактоацидоз является редким, но тяжёлым (с высокой смертностью при отсутствии надлежащего лечения) метаболическим осложнением, которое развивается в результате накопления метформина во время лечения. Частота зарегистрированных случаев лактоацидоза у пациентов, принимавших метформин, очень низкая (около 0,03 случаев на 1000 пациенто-лет). Зарегистрированные случаи лактоацидоза встречались, главным образом, у пациентов с сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью, в том числе, с врождёнными заболеваниями почек и гипоперфузией почек, часто при наличии многочисленных сопутствующих состояний, требующих медикаментозного и/или хирургического лечения.

Риск развития лактоацидоза возрастает по мере выраженности нарушений функции почек, а также с возрастом. Вероятность лактоацидоза при приеме метформина можно значительно снизить при регулярном контроле почечной функции и применении минимальных эффективных доз метформина. Частота развития лактоацидоза может и должна быть снижена за счет оценки

наличия у пациентов других ассоциированных факторов риска развития лактоацидоза, таких как плохо контролируемый сахарный диабет, кетоацидоз, длительное голодание, интенсивное употребление напитков, содержащих этанол, печеночная недостаточность и состояния, сопровождающиеся гипоксией тканей.

Диагностика лактоацидоза

Лактоацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болями в животе и гипотермией, с последующим развитием комы. Диагностическими лабораторными проявлениями являются повышение концентрации лактата в крови (> 5 ммоль/л), снижение pH крови, нарушение водно-электролитного баланса с увеличением дефицита анионов и соотношения лактат/пируват. В случаях, когда причиной лактоацидоза является метформин, плазменная концентрация метформина, как правило, составляет > 5 мкг/мл. При подозрении на развитие лактоацидоза прием метформина должен быть немедленно прекращен, и пациент должен быть немедленно госпитализирован.

В связи с тем, что нарушение функции печени может значительно ограничить выведение лактата, следует избегать применения препарата Амарил® М пациентам с клиническими или лабораторными признаками заболеваний печени.

Кроме того приём препарата Амарил® М следует временно прекратить перед проведением рентгеновских исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащих контрастных веществ и перед хирургическими вмешательствами. Прием метформина должен быть прерван на период 48 ч до и 48 ч после оперативного вмешательства с применением общей анестезии.

Часто лактоацидоз развивается постепенно и проявляется только неспецифическими симптомами, такими как плохое самочувствие, миалгия, нарушения дыхания, нарастающая сонливость и неспецифические

нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. При более выраженном ацидозе возможно развитие гипотермии, снижения артериального давления и резистентной брадиаритмии. Как пациент, так и лечащий врач, должны знать, насколько важными могут оказаться эти симптомы. Следует проинструктировать пациента о необходимости информирования врача о возникновении таких симптомов. Для уточнения диагноза лактоацидоза необходимо провести определение концентрации электролитов и кетонов в крови, концентрации глюкозы в крови, pH крови, концентрации лактата и метформина в крови. У пациентов, принимающих метформин плазменная концентрация лактата в венозной крови натощак, превышающая верхний предел нормы (но ниже 5 ммоль/л), не обязательно указывает на лактоацидоз. Ее повышение может быть объяснено другими механизмами, такими как плохо контролируемый сахарный диабет или ожирение, интенсивная физическая нагрузка или технические погрешности при заборе крови на анализ.

Следует предположить наличие лактоацидоза у пациента с сахарным диабетом с метаболическим ацидозом при отсутствии кетоацидоза (кетонурии и кетонемии).

Лактоацидоз является критическим состоянием, требующим стационарного лечения. В случае диагностирования лактоацидоза следует немедленно прекратить приём препарата Амарил® М и приступить к общим поддерживающим мерам. Метформин удаляется из крови с помощью гемодиализа с клиренсом до 170 мл/мин, поэтому при условии отсутствия гемодинамических нарушений, рекомендуется немедленное проведение гемодиализа для выведения накопившегося метформина и лактата. Такие меры часто приводят к быстрому исчезновению симптомов и к выздоровлению.

Гипогликемия

В первые недели лечения необходим тщательный мониторинг состояния пациента из-за риска развития гипогликемии, особенно при повышенном риске ее развития (у пациентов, нежелающих или неспособных следовать рекомендациям врача, чаще всего у пациентов пожилого возраста; при недостаточном питании, нерегулярных приёмах пищи, при пропусках приёмов пищи; при несоответствии между физической нагрузкой и потреблением углеводов; при изменениях диеты; при употреблении алкогольных напитков, особенно в комбинации с пропуском приёмов пищи; при нарушении функции почек; при тяжёлых нарушениях функции печени; при передозировке глимепирида, при некоторых некомпенсированных нарушениях эндокринной системы (например, при некоторых нарушения функции щитовидной железы и недостаточности гормонов передней доли гипофиза или коры надпочечников); при одновременном применении некоторых других лекарственных препаратов, влияющих на углеводный обмен (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»), при применении глимепирида в отсутствии показаний.

В таких случаях необходим тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Пациент должен сообщать врачу об этих факторах риска и о симптомах гипогликемии, если таковые имеют место. При наличии факторов риска гипогликемии может потребоваться коррекция дозы данного препарата либо всей терапии. Такой подход используется всякий раз, когда во время терапии развивается какое-либо заболевание или происходит изменение образа жизни пациента. Симптомы гипогликемии, отражающие адренергическую противогипогликемическую регуляцию в ответ на развивающуюся гипогликемию (см. раздел «Побочное действие»), могут быть менее выраженными или вообще отсутствовать, если гипогликемия развивается постепенно, а также у пациентов пожилого возраста, при вегетативной нейропатии или при одновременно проводимой терапии бета-

адреноблокаторами: клонидином, резерпином, гуанетидином и другими симпатолитиками.

Почти всегда гипогликемию можно быстро купировать с помощью немедленного приёма углеводов (глюкозы или сахара, например, кусок сахара, фруктовый сок, содержащий сахар, чай с сахаром и т.д.). С этой целью пациент должен носить при себе, по крайней мере, не менее 20 г сахара. Ему может потребоваться помощь окружающих во избежание осложнений. Заменители сахара неэффективны.

По опыту применения других препаратов сульфонилмочевины известно, что, несмотря на начальную действенность предпринятых контрмер, гипогликемия может повториться, поэтому пациенты должны оставаться под тщательным наблюдением. Развитие тяжёлой гипогликемии требует незамедлительного лечения и врачебного наблюдения, в некоторых случаях - стационарного лечения.

Общие указания

Необходимо поддерживать целевую гликемию с помощью комплексных мер: соблюдения диеты и выполнения физических упражнений, снижения массы тела, а если необходимо, то и регулярного приёма гипогликемических препаратов. Пациентов следует информировать о важности соблюдения диетических предписаний и проведения регулярных физических упражнений.

К клиническим симптомам неадекватно регулируемой гликемии в крови относятся олигурия, жажда, в т. ч. патологически сильная жажда, сухая кожа и другие.

Если лечение пациенту проводит не лечащий врач (например, госпитализация, несчастный случай, необходимость в визите к врачу в выходной день и т.д.), пациент должен поставить его в известность о заболевании сахарным диабетом и о проводимом лечении.

В стрессовых ситуациях (например, травма, хирургическое вмешательство, инфекционное заболевание с лихорадкой) гликемический контроль может нарушиться, а для обеспечения необходимого метаболического контроля может потребоваться временный переход на инсулинотерапию.

Мониторинг функции почек

Метформин выводится, главным образом, почками. При нарушении функции почек увеличивается риск кумуляции метформина и развития лактоацидоза. При концентрации креатинина в сыворотке крови, превышающей верхний возрастной предел нормы, принимать препарат Амарил® М не рекомендуется. Для пациентов пожилого возраста необходимо тщательное титрование дозы метформина, чтобы подобрать минимальную эффективную дозу, так как с возрастом функция почек снижается. Функцию почек у пациентов с нормальной функцией почек следует проверять, как минимум, 1 раз в год, а у пациентов с концентрацией креатинина в крови на верхней границе нормы и у пациентов пожилого возраста 2 - 4 раза в год. У пациентов пожилого возраста снижение функции почек часто протекает бессимптомно. Следует соблюдать особую осторожность в случаях возможного ухудшения функции почек, например, при начале гипотензивной или диуретической терапии или приема НПВП. У пациентов пожилого возраста, также, как правило, не следует повышать дозу метформина до его максимальной суточной дозы.

Одновременный приём других лекарственных препаратов может влиять на функцию почек или на выведение метформина или вызвать значительные изменения гемодинамики, включая почечный кровоток.

Рентгенологические исследования с внутрисосудистым введением йодсодержащих контрастных веществ [например, внутривенная урография, внутривенная холангиография, ангиография и компьютерная томография (КТ) с применением контрастного вещества]

Контрастные внутривенные йодсодержащие вещества, предназначенные для проведения рентгенологических исследований, могут вызвать острое нарушение функции почек; их применение ассоциируется с развитием лактоацидоза у пациентов, принимающих метформин (см. раздел «Противопоказания»). Если планируется проведение такого исследования, препарат Амарил® М необходимо отменить до проведения исследования или во время его проведения и не возобновлять прием глимепирида в последующие 48 ч после процедуры. Возобновить лечение препаратом Амарил® М можно только после повторного исследования функции почек и получения нормальных показателей почечной функции.

Состояния, при которых возможно развитие гипоксии

Коллапс или шок любого происхождения, острая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда и другие состояния, характеризующиеся гипоксемией и гипоксией тканей, могут также вызывать преренальную почечную недостаточность и увеличивать риск развития лактоацидоза. Если у пациентов, принимающих Амарил М®, возникнут такие состояния, следует немедленно отменить препарат.

Хирургические вмешательства

При любом плановом хирургическом вмешательстве необходимо за 48 ч прекратить терапию препаратом Амарил® М (за исключением небольших процедур, не требующих ограничений в приёме пищи и жидкости), терапию нельзя возобновлять до тех пор, пока не восстановится пероральный приём пищи и почечная функция не будет признана нормальной.

Приём этанолсодержащих лекарственных препаратов и алкогольных напитков

Этанол усиливает действие метформина на метаболизм лактата. Следует предостерегать пациентов от употребления препаратов и напитков, содержащих этанол, во время приёма препарата Амарил® М.

Нарушение функции печени

Поскольку в некоторых случаях нарушению функции печени сопутствовал лактоацидоз, пациентам с клиническими или лабораторными признаками поражения печени следует избегать применения данного препарата.

Изменение в клиническом состоянии пациента с ранее контролируемым сахарным диабетом

Пациент с сахарным диабетом, ранее хорошо контролируемым приемом метформина, подлежит немедленному обследованию, особенно при нечётко и плохо распознанном заболевании, для исключения кетоацидоза и лактоацидоза. В исследование должно включаться: определение содержания электролитов и кетоновых тел в сыворотке крови, определение концентрации глюкозы в крови и, если необходимо, pH крови, концентрации в крови лактата, пирувата и метформина. В случае наличия любой из форм ацидоза следует немедленно отменить прием препарата Амарил® М и применять другие препараты для поддержания гликемического контроля.

Информация для пациентов

Следует проинформировать пациентов о возможном риске и о пользе данного препарата, а также об альтернативных способах лечения. Необходимо также хорошо разъяснить всю важность соблюдения указаний по диете и выполнению регулярной физической нагрузки, регулярного контролирования концентрации глюкозы в крови, концентрации гликозилированного гемоглобина, функции почек и гематологических показателей, а также о риске развития гипогликемии, о её симптомах и лечении и о состояниях, предрасполагающих к её развитию.

Концентрация витамина B_{12} в крови

Длительное лечение метформином ассоциировалось со снижением сывороточных концентраций витамина B_{12}, которое может вызвать развитие периферической нейропатии. Рекомендуется мониторинг концентрации витамина B_{12} в крови (см. раздел «Побочное действие»).

Лабораторный контроль безопасности лечения

Следует периодически контролировать гематологические показатели (гемоглобин или гематокрит, количество эритроцитов) и показатели функции почек (концентрация креатинина сыворотке крови).

При необходимости пациенту показано соответствующее обследование и лечение любых явных патологических изменений.

Несмотря на то, что при приёме метформина развитие мегалобластной анемии наблюдали редко, при подозрении на неё следует провести обследование для исключения дефицита витамина B_{12}.

У пациентов с гипотиреозом требуется регулярный мониторинг концентрации тиреотропного гормона в крови (см. раздел «Побочное действие»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности

Скорость реакций пациента может ухудшаться в результате гипогликемии и гипергликемии, особенно, в начале лечения или после изменений в лечении, или при нерегулярном приёме препарата. Это может повлиять на способности, необходимые для управления транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности.

Следует предупреждать пациентов о необходимости соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, особенно в случае склонности к развитию гипогликемии и/или уменьшения выраженности ее предвестников.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг + 250 мг и 2 мг + 500 мг.

По 10 таблеток в ПВХ/Алюминиевый блистер.

По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

АО «Санофи-авентис груп», Франция.

Производитель

Хэндок Инк., Корея.

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

Претензии потребителей направлять по адресу:

125009, Москва, ул. Тверская, 22.

Телефон: (495) 721-14-00.

Факс: (495) 721-14-11.

Менеджер отдела регистрации М. В. Поройкова

CCDS v6

МЗ РФ
ФГБУ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА НЦЭСМП
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 4

94621