

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета фармации  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «15» \_\_05\_\_ 2018 г.  
№ N015004

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства**

**АМАРИЛ® М**

**Торговое название**

Амарил® М

**Международное непатентованное название**

Нет

**Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2 мг/500 мг

**Состав**

*Одна таблетка содержит:*

*активные вещества:* глимепирид микронизированный 2 мг,  
метформина гидрохлорид 500 мг.

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, натрия амилопектина гликолят, повидон К-30, целлюлоза микрокристаллическая РН 102, кросповидон, магния стеарат, вода очищенная,

*состав пленочной оболочки:* гипромеллоза (НРМС 2910, 6 ср), полиэтиленгликоль 6000, титана диоксид (Е 171), воск карнауба, вода очищенная.

**Описание**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой овальной формы, двояковыпуклые, белого цвета, с гравировкой «HD 25» на одной стороне.

**Фармакотерапевтическая группа**

Сахароснижающие препараты для перорального приема. Комбинация бигуанидов и сульфонамидов. Метформин и сульфонамиды.

Код АТХ А10BD02

**Фармакологические свойства**

**Фармакокинетика**

*Глимепирид*

Глимепирид полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Прием пищи не оказывает влияния на всасывание. Максимальная концентрация в сыворотке крови ( $C_{max}$ ) достигается примерно через 2,5 час. Между дозой и  $C_{max}$ , а также между дозой и AUC (площадь под кривой «концентрация - время») существует линейное соотношение. Период полувыведения при концентрациях препарата в сыворотке крови, соответствующих многократному режиму дозирования, составляет 5-8 часов. После приема больших доз период полувыведения несколько увеличивается. В моче и фекалиях выявляются два неактивных метаболита, образующиеся в результате метаболизма в печени (главный фермент CYP2C9), один из них является гидроксипроизводным, а другой - карбоксипроизводным. Фармакокинетика при однократном и многократном приеме глимепирида один раз в сутки не имеет отличий. Фармакокинетические параметры сходны у пациентов разного пола и различных возрастных групп. У пациентов со сниженным клиренсом креатинина наблюдалась тенденция к увеличению клиренса глимепирида и к уменьшению его средних концентраций в сыворотке, что, по всей вероятности, обусловлено более быстрым выведением вследствие меньшей степени связывания его с белками. В целом, у данной категории пациентов не имеется дополнительного риска кумуляции препарата. Глимепирид проходит через плацентарный барьер и плохо проникает через гематоэнцефалический барьер.

#### *Метформин*

После перорального приема метформина  $C_{max}$  достигается через 2,5 часа. Абсолютная биодоступность составляет приблизительно 50–60%. После перорального введения в фекалиях обнаруживается 20–30% оставшегося препарата. Абсорбция метформина после перорального введения является насыщаемой и неполной, фармакокинетика абсорбции метформина является нелинейной. Стабильная концентрация метформина в плазме при введении обычных доз в стандартном режиме достигается в течение 24–48 часов, и составляет обычно менее 1 мкг/мл. Прием пищи уменьшает степень абсорбции метформина и несколько замедляет скорость абсорбции. Препарат практически не связывается с белками плазмы. Метформин распределяется в эритроцитах. Максимальная его концентрация в крови ниже, чем в плазме, а время достижения максимальной концентрации в плазме и в крови приблизительно одинаковое. Метформин выводится в неизменном виде с мочой, каких-либо метаболитов не обнаруживается. Конечный период полувыведения составляет около 6,5 часов. При нарушении функции почек почечный клиренс метформина снижается пропорционально уменьшению клиренса креатинина, таким образом, увеличивается период полувыведения, что приводит к повышению уровня препарата в плазме.

Значения  $C_{max}$  и AUC препарата с постоянной комбинацией доз (таблетка с 2 мг глимепирида и 500 мг метформина) соответствовали критериям

эквивалентности при сравнении со значениями свободной комбинации таблетки глимепирида 2 мг и таблетки метформина 500 мг.

*Имеется следующая дополнительная информация:*

С участием 32 здоровых субъектов из Кореи (16 мужчин и 16 женщин) было проведено открытое, рандомизированное, перекрёстное исследование с 2 периодами, 2 лечениями и 2 следующими друг за другом отдельными дозами в состоянии натощак для установления биоэквивалентности между комбинацией постоянных доз (таблетка с 2 мг глимепирида и 500 мг метформина) и свободной комбинацией таблетки 2 мг глимепирида и таблетки 500 мг метформина. Между двумя лечебными периодами был 7-дневный период вымывания.

Фармакокинетические параметры:

|             | Глимепирид           |                       | Метформин            |                       |
|-------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
|             | Свободная комбинация | Постоянная комбинация | Свободная комбинация | Постоянная комбинация |
| $T_{max}^*$ | 3,0 (1,0 - 5,0)      | 1,0 (0,5 - 5,0)       | 2,0 (0,5 - 4,0)      | 2,5 (0,5 - 5,0)       |
| $C_{max}$   | 202 ± 51             | 205 ± 56              | 1122 ± 291           | 1084 ± 305            |
| $AUC_{0-8}$ | 922 ± 265            | 903 ± 250             | 6595 ± 1272          | 6382 ± 1365           |
| $t_{1/2}$   | 6,51 ± 2,03          | 6,94 ± 2,61           | 5,10 ± 0,93          | 5,40 ± 1,13           |

Показатели указаны в форме средней ± CO, за исключением  $T_{max}$ : медиана (мин.-макс.).

### **Фармакодинамика**

#### *Глимепирид*

Глимепирид представляет собой сахароснижающий препарат для перорального применения из группы сульфонилмочевины для лечения инсулиннезависимого сахарного диабета. Глимепирид действует преимущественно путем стимуляции высвобождения инсулина из бета-клеток поджелудочной железы. Эффект глимепирида, как и других производных сульфонилмочевины, связан с усилением физиологической реакции бета-клеток поджелудочной железы на действие глюкозы. Механизм действия заключается в регулировании секреции инсулина путем закрытия АТФ-зависимых калиевых каналов плазматической мембраны бета-клеток поджелудочной железы. Закрытие калиевых каналов вызывает деполяризацию бета-клеток, что приводит к открытию кальциевых каналов и увеличению поступления кальция внутрь клеток. Это приводит к высвобождению инсулина путем экзоцитоза. Глимепирид с высокой замещающей скоростью связывается с белком клеточной мембраны бета-клеток, что соответствует АТФ-зависимому калиевому каналу, но при этом отличается от обычного места связывания производных сульфонилмочевины.

Кроме того, глимепирид оказывает выраженное внепанкреатическое действие, повышая чувствительность периферических тканей к инсулину и уменьшая поступление инсулина в печень. Глимепирид очень быстро увеличивает количество активных молекул транспортных белков в

плазматической мембране мышечных и жировых клеток, что увеличивает поступление глюкозы внутрь клеток. Глимепирид повышает активность гликозил-фосфатидилинозитол-специфической фосфолипазы C, что в результате стимулирует метаболизм глюкозы. Глимепирид подавляет синтез глюкозы в печени за счет повышения концентрации фруктозы-2,6-бисфосфата.

### *Метформин*

Метформин является бигуанидом с сахароснижающим действием, уменьшающим как базальную, так и постпрандиальную гликемию. Метформин не стимулирует секрецию инсулина и поэтому не вызывает гипогликемию.

Механизм действия метформина:

- снижает образование глюкозы в печени за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза
- умеренно повышает чувствительность мышечной ткани к инсулину, что улучшает поглощение и утилизацию глюкозы на периферии
- уменьшает всасывание глюкозы в кишечнике.

Метформин, действуя на гликогенсинтетазу, стимулирует внутриклеточный синтез гликогена. Увеличивает транспортную емкость специфических типов мембранных белков-транспортеров глюкозы (GLUT-1 и GLUT-4). Положительно влияет на жировой обмен, что не зависит от сахароснижающего действия. В терапевтических дозах снижает уровень общего холестерина, холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов.

Было проведено открытое, рандомизированное, многоцентровое клиническое исследование для сравнения эффективности и безопасности постоянной комбинации глимепирида и метформина со свободной комбинацией сульфонилмочевины и метформина на субъектах из Кореи, страдавших 2 типом сахарного диабета. Всего 209 субъектов со 2 типом сахарного диабета было рандомизировано для осуществления предварительно заданного режима титрования постоянной (n=105) и свободной (n=104) комбинаций глимепирида и метформина, принимаемых дважды в день, до еды, на протяжении 16 недель. Таблетки постоянной комбинации поставлялись в форме либо 1 мг глимепирида/250 мг метформина, либо 2 мг глимепирида/ 500 мг метформина. Свободная комбинация поставлялась в форме либо 1 мг глимепирида, либо 2 мг глимепирида и 250 мг метформина или 500 мг метформина.

Главным параметром эффективности у каждого субъекта было изменение в HbA1c (%) за период от исходного до конечного этапа исследования. В группе постоянной комбинации исходный HbA1c равнялся 7,99%, а в группе свободной комбинации - 7,88%. В ходе исследования HbA1c снизился в среднем на 1,13% (скорректированное среднее снижение: 1,09%) в группе постоянной комбинации и в среднем на 1,04% (скорректированное среднее снижение: 1,08%) в группе свободной комбинации. Разница между группами в изменении скорректированного

среднего значения составила - 0,01%, а соответствующий, двусторонний, 95% доверительный интервал (-0,21%; 0,19%) был включён в заранее оговоренный интервал эквивалентности (-0,5%; +0,5%). Было доказано, что постоянная и свободная комбинации были равноценными по эффективности.

В группе постоянной комбинации соблюдение больными предписаний было 94,6% в сравнение с 91,4% в группе свободной комбинации (p=0,1511).

Между группами постоянной и свободной комбинаций не было разницы в количестве эпизодов гипогликемии у больных (соответственно, 45,5% и 41,4%; p=0,6838).

### **Показания к применению**

В качестве дополнения к диете и физическим упражнениям для больных, страдающих инсулиннезависимым сахарным диабетом (тип 2):

- в случае, когда монотерапия глимепиридом или метформином не обеспечивает достаточный гликемический контроль
- замена комбинированной терапии глимепиридом и метформином

### **Способ применения и дозы**

Амарил® М следует применять один или два раза в день, непосредственно перед едой или во время еды.

Дозировка может быть индивидуальной на основании проводимого лечебного режима больного, эффективности и переносимости; с этой целью следует проводить соответствующий мониторинг уровней глюкозы в крови. Как правило, следует рекомендовать начинать лечение с наименьшей эффективной дозы и повышать её в зависимости от проводимого медикаментозного лечения и уровней глюкозы в крови. Начальной дозой этого препарата в клиническом исследовании были 2 мг глимепирида и 500 мг метформина гидрохлорида, затем дозу постепенно увеличивали до 8 мг глимепирида и 2000 мг метформина гидрохлорида согласно результатам мониторинга глюкозы в крови. Несмотря на то, что монотерапия глимепиридом обычно оказывает небольшой, дополнительный эффект, когда доза составляет 4 мг или больше в день, некоторые больные продемонстрировали улучшение метаболического контроля, когда доза была увеличена до 6 мг (или 8 мг).

При переходе от комбинированной терапии этот препарат следует применять, исходя из дозировки и способа введения глимепирида и метформина гидрохлорида, которые в настоящее время применяются в комбинации.

Если предшествующая доза препарата была пропущена, следует избегать его передозировки при следующем приеме.

### **Побочные действия**

- лактоацидоз и гипогликемия: см. «Особые указания»

### *Очень часто*

- симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, рвота, вздутие, анорексия, диспепсия, запор, абдоминальные боли) встречаются примерно на 30% чаще у больных, находящихся на монотерапии метформином, чем у больных, получавших плацебо, особенно в начале терапии этим препаратом. Эти симптомы, как правило, временные и в ходе непрерывного лечения разрешаются спонтанно. Иногда может оказаться полезным временное снижение дозы. Поскольку желудочно-кишечные симптомы в начале лечения зависят от дозы, их проявление можно ослабить благодаря постепенному повышению дозы и приёму препарата во время еды. При развитии выраженной диареи и/или рвоты может возникнуть обезвоживание организма и внепочечная азотемия, при таких состояниях этот препарат следует временно отменить. В случае больных стабильно принимающих этот препарат, неспецифические желудочно-кишечные симптомы не следует приписывать данной терапии, пока не будут исключены сопутствующее заболевание и лактоацидоз.

Терапия глимепиридом иногда ассоциирована с такими желудочно-кишечными симптомами как тошнота, рвота, вздутие в эпигастральной области или напряженность, боли в животе и диарея.

- в начальной стадии лечения метформином около 3% больных могут жаловаться на неприятный или металлический привкус во рту, который обычно проходит самостоятельно. Особенно в начале лечения вероятны преходящие нарушения зрения вследствие изменения концентрации глюкозы в крови. Постмаркетинговые наблюдения показали появление дисгевзии после приема Глимепирида (частота неизвестна).

### *Иногда*

- аллергические и псевдоаллергические реакции (например, покраснение, зуд, крапивница или сыпь). Большинство таких реакций носит лёгкую форму, но они могут перерасти в серьёзные реакции с одышкой и падением артериального давления, иногда вплоть до шока. В случае появления крапивницы необходимо немедленно поставить в известность врача.

Между препаратами сульфонилмочевины или сульфониламидами и их производными могут развиваться перекрестные аллергические реакции.

### *В отдельных случаях*

- тромбоцитопения (редко), лейкопения или гемолитическая анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения. Поскольку было зарегистрировано, что возможно появление апластической анемии в случае применения других производных сульфонилмочевины, следует проводить тщательный мониторинг. Если такие реакции имеют место, препарат следует отменить и начать соответствующее лечение.

По данным пост-маркетинговых исследований, возможно развитие тяжелой тромбоцитопении со снижением числа тромбоцитов до

10,000/мкл, и тромбоцитопенической пурпуры (частота неизвестна).

- снижение концентрации витамина В<sub>12</sub> в плазме крови наблюдалось у больных, которые принимали метформин длительное время. В пост-маркетинговый период сообщалось о случаях появления периферической нейропатии у пациентов с дефицитом Витамина В<sub>12</sub> (частота неизвестна). Поэтому необходимо вести тщательный мониторинг содержания витамина В<sub>12</sub> в плазме крови или рассмотреть периодическое парентеральное введение витамина В<sub>12</sub>.

Плазменный уровень фолиевой кислоты снижался не в существенной степени. При приеме данного препарата была зарегистрирована только мегалобластная анемия.

- в некоторых случаях возможно повышение активности печёночных ферментов и нарушение функции печени (например, холестаза и желтуха), а также гепатит, который может прогрессировать вплоть до печёночной недостаточности

*В отдельных случаях*

- аллергический васкулит, повышенная чувствительность кожи к свету или снижение концентрации натрия в сыворотке

*Частота неизвестна*

- снижение уровня тиреотропина у пациентов с гипотиреозом

- гипомагниемия при диарее

- энцефалопатия

- алопеция, набор массы тела (после приема глимепирида)

*Побочные явления у детей:* побочные явления, наблюдавшиеся в ходе клинического исследования, включавшего детей в возрасте от 10 до 16 лет, получавших метформин в течение 1 года, также как побочные явления, о которых сообщалось в пост-маркетинговом периоде, были схожи по характеру и степени тяжести с побочными явлениями, развивавшимися у взрослых.

*Данные постмаркетинговых исследований*

- гипогликемия (0.81%)

- абдоминальные боли (0.57%), вздутие живота (0.49%), рвота (0.16%), диспепсия (0.16%)

- гипертрофия простаты (0.08%)

- учащенное сердцебиение (0.08%)

- головокружение (0.08%)

- диарея, тошнота (0.08%)

- отек нижних конечностей (0.08%)

- остановка сердца (0.08%)

- ректальный рак (0.08%)

Ни одно из серьезных побочных явлений, включая остановку сердца и ректальный рак по 0,08%, не было связано с приемом препарата.

*Данные постмаркетинговых исследований при монотерапии глимепиридом*

- гипогликемия (0.75%)

- головокружение (0.08%)
- нарушение функции печени (0.07%)
- абдоминальные боли (0.06%)

*Впервые обнаруженные побочные явления*

- артралгия
- диспепсия
- отек лица
- импотенция
- алопеция
- приливы
- гастрит

При развитии вышеуказанных или других нежелательных реакций, а также в случае внезапных изменений больным следует незамедлительно сообщить об этом своему лечащему врачу. Некоторые нежелательные реакции, в том числе тяжёлая гипогликемия, определённые изменения гематологических показателей, тяжёлые аллергические и псевдоаллергические реакции, а также печёночная недостаточность при некоторых состояниях могут носить угрожающий для жизни характер. И если развиваются такие реакции, больным следует незамедлительно сообщить об этом своему лечащему врачу и прекратить приём препарата до получения инструкций от врача.

### **Противопоказания**

- инсулинзависимый (1 тип) сахарный диабет (например, кетонемия в анамнезе у больных сахарным диабетом), диабетическая кетонемия, диабетическая кома и предкоматозное состояние, острый или хронический метаболический ацидоз
- известная повышенная чувствительность к какому-либо из вспомогательных веществ этого препарата или к производным сульфонилмочевины, сульфонидам или бигуанидам
- больные с тяжёлым нарушением функции печени или находящиеся на гемодиализе (опыта применения с такими больными не было). В случае тяжёлых нарушений функции печени или почек необходим переход на инсулин для обеспечения соответствующего контроля глюкозы в крови.
- беременные женщины или женщины, планирующие беременность, период кормления грудью
- больные, склонные к лактоацидозу, больные с лактоацидозом в анамнезе, почечной недостаточностью, нарушением функции почек [например, как предполагается на основании уровней креатинина в сыворотке, равных 1,5 мг/дл (мужчины) и 1,4 мг/дл (женщины), либо патологического клиренса креатинина], которые также могут быть следствием таких состояний, как кардиоваскулярный коллапс (шок), острый инфаркт миокарда и септицемия
- рентгенологические обследования, включающие использование внутрисосудистых йодированных контрастных средств [например,

внутривенная урография, внутривенная холангиография, ангиография и компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастированием]. (Такие обследования могут привести к острым нарушениям функции почек, и быть связаны с лактоацидозом у больных, принимающих этот препарат. Следовательно, больным, которым планируется такое обследование, следует временно отменить этот препарат за 48 часов до процедуры, и возобновить его применение только после того, как функция почек будет повторно оценена в пределах нормы). Кроме того, препарат противопоказан больным с острыми симптомами и возможным нарушением функции почек (обезвоживание, тяжёлая инфекция, шок).

- тяжёлые инфекции, состояние перед и после хирургических операций [этот препарат следует временно отменить в случае любой хирургической процедуры (за исключением небольших процедур, не сопровождающихся ограничениями в приёме пищи и жидкости), его применение не должно возобновляться до тех пор, пока больной не возобновит пероральный приём пищи, и функция почек вновь не будет считаться нормальной], тяжёлая травма

- плохое питание, голодание или ослабленные больные, либо больные с недостаточностью гипофиза или надпочечников

- нарушение функции печени (так как нарушение печёночной функции было связано с несколькими случаями лактоацидоза, следует избегать применение этого лекарственного средства больным с клиническими и лабораторными проявлениями болезни печени), инфаркт лёгких, тяжёлое нарушение функции лёгких, другие состояния, вероятно, протекающие с гипоксемией (сердечная или лёгочная недостаточность, недавний инфаркт миокарда, шок), чрезмерное потребление алкоголя, дегидратация, желудочно-кишечные расстройства, в том числе диарея и рвота

- застойная сердечная недостаточность, требующая лекарственной терапии, недавний инфаркт миокарда, тяжёлый кардиоваскулярный коллапс или нарушение дыхания

- больные с генетическими заболеваниями непереносимости галактозы, недостаточности лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции, ввиду содержания в препарате лактозы

## **Лекарственные взаимодействия**

### *Глимепирид*

Больному, принимающему данный препарат при одновременном назначении или отмене других лекарственных препаратов, возможно нежелательное повышение или снижение гипогликемического действия глимепирида. Исходя из опыта, применения с этим препаратом и другими препаратами сульфонилмочевины, следует учитывать следующие взаимодействия:

- препарат метаболизируется с помощью *цитохрома P450 2C9 (CYP2C9)*. Следует учитывать этот факт в случае одновременного применения

индукторов СYP2C9 (например, рифампицин) или ингибиторов СYP2C9 (например, флуконазол).

- *Лекарственные средства, усиливающие сахароснижающий эффект:* инсулин и пероральные антидиабетические средства, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ингибиторы АПФ, аллопуринол, анаболические стероиды, мужские половые гормоны, хлорамфеникол, кумариновые антикоагулянты, циклофосфамид, дизопирамид, фенфлурамин, фенираמידол, фибраты, флуоксетин, гуанетидин, изофосфамид, ингибиторы МАО, миконазол, флуконазол, парааминосалициловая кислота, пентоксифиллин (парентеральное введение высоких доз), фенилбутазон, азапропазон, оксифенбутазон, пробенецид, хинолоновые антибиотики, салицилаты, сульфинпиразон, кларитромицин, сульфонамид, тетрациклины, тритоквалин, трофосфамид, ингибиторы симпатической нервной системы.

- *Лекарственные средства, ослабляющие сахароснижающий эффект:* ацетазоламид, барбитураты, кортикостероиды, диазоксид, диуретики, эпинефрин (адреналин) или симпатомиметики, глюкагон, слабительные (длительное применение), никотиновая кислота (высокие дозы), эстрогены, прогестагены, оральные контрацептивы, фенотизины, фенитоин, рифампицин, гормоны щитовидной железы, хлорпромазин, изониазид.

- *Лекарственные средства усиливающие, или снижающие гипогликемический эффект:* антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминорецепторов, клонидин, резерпин.

- *Бета-блокаторы* снижают толерантность к глюкозе. Снижение толерантности к глюкозе может изменить метаболический контроль у больных диабетом. Бета-блокаторы могут повысить риск развития гипогликемии (вследствие недостаточной противорегуляции).

- *Лекарственные средства, снижающие либо блокирующие проявления адренергической противорегуляции гипогликемии:* симпатолитики, например, β-блокаторы, клонидин, гуанетидин, резерпин.

- *Как острое, так и хроническое потребление алкоголя* может усиливать либо ослаблять сахароснижающий эффект препарата в непредсказуемой форме.

- Препарат может как усиливать, так и ослаблять *эффекты антикоагулянтов, производных кумарина.*

- *Секвестранты желчных кислот:* колесевелам связывается с глимепиридом и снижает его всасывание из желудочно-кишечного тракта. Не наблюдалось данного взаимодействия, если глимепирид принимался, по крайней мере, за 4 часа до приема колесевелама. Поэтому глимепирид следует принимать, по крайней мере, за 4 часа до приема колесевелама.

- *Метформин*

- Лактоацидоз возможен при одновременном применении следующих лекарственных средств. Когда эти лекарственные средства применяются одновременно, необходим строгий мониторинг состояния пациентов:

йодированные контрастные вещества, антибиотики, обладающие выраженной нефротоксичностью (гентамицин и т.д.).

- Гипогликемическое действие при одновременном применении следующих лекарственных средств может возрастать или ослабевать. В случае одновременного применения этих препаратов необходимы тщательное наблюдение за больным и контроль уровня глюкозы в крови:

- *Препараты, усиливающие гипогликемический эффект:* инсулин, сульфониламиды, препараты сульфонилмочевины, меглитиниды (репаглинид и др.), ингибиторы альфа-гликозидазы (акарбоза), анаболические стероиды, гуанетидин, салицилаты (аспирин и т.д.),  $\beta$ -блокаторы (пропранолол и др.), ингибиторы МАО, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ).

- *Препараты, ослабляющие гипогликемический эффект:* эпинефрин, симпатомиметики, кортикостероиды, гормоны щитовидной железы, эстрадиол, эстрогены, пероральные контрацептивные средства, тиазид и другие мочегонные средства, пиразинамид, изониазид, никотиновая кислота, фенотизины, фенитоин, блокаторы кальциевых каналов, агонисты бета<sub>2</sub>-блокаторов (сальбутамол, формотерол и т.д.).

- *Глибурид:* в клиническом исследовании взаимодействий одной дозы у больных 2 типом сахарного диабета одновременное применение метформина гидрохлорида и глибурида не вызвало каких-либо изменений ни в фармакокинетике, ни в фармакодинамике метформина. Наблюдалось снижение AUC и  $C_{max}$  глибурида и их крайняя изменчивость. По причине характера этого исследования (с однократной дозой) и отсутствия корреляции между уровнями глибурида метформина гидрохлорида в крови и фармакодинамическими эффектами клиническое значение такого взаимодействия неясно.

- *Фуросемид:* в клиническом исследовании взаимодействия однократных доз метформина и фуросемида на здоровых субъектах было показано, что одновременное применение этих лекарственных соединений оказывает воздействие на их фармакокинетические параметры. Фуросемид повысил плазменную концентрацию и  $C_{max}$  метформина гидрохлорида в крови на 22%, а AUC крови - на 15% без каких-либо существенных изменений в почечном клиренсе метформина гидрохлорида. При назначении с метформином гидрохлоридом  $C_{max}$  и AUC фуросемида были ниже на 31% и 12%, соответственно, чем при монотерапии фуросемидом, а конечный период полувыведения снизился на 32% без каких-либо существенных изменений в почечном клиренсе фуросемида. Информация о взаимодействии метформина гидрохлорида и фуросемида при длительном применении отсутствует.

- *Нифедипин:* в клиническом исследовании взаимодействий однократной дозы метформина гидрохлорида и нифедипина, проводившемся на здоровых добровольцах, было показано, что одновременное применение нифедипина повышает  $C_{max}$  и AUC метформина гидрохлорида в плазме крови на 20% и 9%, соответственно, а также повышает его количество,

выводимое с мочой.  $T_{max}$  и период полувыведения не изменились. Нифедипин усиливает абсорбцию метформина гидрохлорида. Метформин гидрохлорид оказывал минимальные эффекты на нифедипин.

- *Катионоактивные лекарственные средства:* катионоактивные лекарственные средства (например, амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм и ванкомицин), выводящиеся путём почечной канальцевой секреции, теоретически способны взаимодействовать с метформином гидрохлоридом путём конкуренции за общую транспортную канальцевую систему почек. Такое взаимодействие между метформином и пероральным циметидином наблюдалось у здоровых добровольцев в клинических исследованиях взаимодействия метформина гидрохлорида и циметидина при однократных и многократных дозах, где отмечалось 60% увеличение максимальной плазменной концентрации и общей концентрации метформина гидрохлорида в крови и 40% увеличение плазменного и общей AUC метформина в крови. В однократном исследовании изменений периода полувыведения не было. Метформина гидрохлорид не влиял на фармакокинетику циметидина. Несмотря на то, что такие взаимодействия остаются чисто теоретическими (за исключением циметидина), следует обеспечить тщательный мониторинг больных и корректировать дозу метформина гидрохлорида и/или взаимодействующего с ним лекарственного средства в случае приёма катионоактивных препаратов, выводящихся из организма с помощью секреторной системы проксимальных канальцев почек.

- *Другие:* У здоровых добровольцев в исследованиях по изучению взаимодействий однократной дозы фармакокинетики метформина гидрохлорида и пропранолола, а также метформина гидрохлорида и ибупрофена не изменилась. Связь метформина гидрохлорида с белками плазмы незначительна, следовательно, по сравнению с сульфаниламочевойной, которая чрезвычайно хорошо связывается с белками плазмы, его взаимодействие с такими, хорошо связывающимися с белками препаратами, как салицилаты, сульфаниламиды, хлорамфеникол и пробенецид, менее вероятно.

## **Особые указание**

### *Предостережения*

- возможно развитие тяжёлого лактоацидоза или гипогликемии,
- повышенный риск сердечно-сосудистой смертности.

Было зарегистрировано, что применение пероральных гипогликемических средств связано с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, по сравнению с одной диетой или диетой плюс инсулином. Это предостережение обосновано клиническим исследованием, проведённым согласно диабетической программе университетской группы (University Group Diabetes Program, UGDP) с целью оценки результативности сахароснижающих средств в предотвращении или

отсрочивании сосудистых осложнений у больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом.

В UGDP сообщалось, что у больных, лечившихся на протяжении 5-8 лет с помощью диеты плюс постоянной дозы толбутамида (1,5 г/день) или фенформина (100 мг/день), уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний был, приблизительно, в 2,5 раза выше, чем у больных, лечившихся с помощью одной диеты, что привело к прекращению применения толбутамида и фенформина. Вопреки противоречию в интерпретации этих результатов, данные, полученные в исследовании UGDP, служат достаточным основанием для такого предостережения. Больных следует поставить в известность о возможных рисках и пользе метформина и об альтернативных видах терапии.

Несмотря на то, что в это исследование было включено только одно лекарственное средство из группы сульфонилмочевины (толбутамид) и одно из группы бигуанидов (фенформин), с точки зрения безопасности разумно считать, что это предостережение применимо также и к другим антидиабетическим средствам этого класса ввиду их сильного сходства в способе действия и химической структуре.

#### *Особые меры предосторожности*

На первой неделе лечения необходим тщательный мониторинг из-за повышенного риска гипогликемии. Следующие состояния или больные относятся к группе повышенного риска гипогликемии:

- нежелание или неспособность больного сотрудничать (чаще всего у пожилых больных)
- недостаточное питание, нерегулярный приём пищи, пропуск приёма пищи
- несоответствие между физической нагрузкой и потреблением углеводов, тяжелые расстройства миокинеза
- употребление алкоголя
- почечная недостаточность (больные с нарушенной функцией почек могут быть более чувствительными к глюкозопонижающему эффекту глимепирида)
- тяжелая печеночная недостаточность
- передозировка препарата
- некоторые декомпенсированные нарушения эндокринной системы (например, нарушение функции щитовидной железы и недостаточность функции передней доли гипофиза или адренокортикальная недостаточность), оказывающие влияние на метаболизм углеводов либо на противорегуляцию гипогликемии
- одновременное применение некоторых других лекарственных средств (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»)

При наличии факторов риска гипогликемии может потребоваться коррекция дозы препарата либо всей терапии. Такой подход применяется всякий раз, когда во время терапии развивается какое-либо заболевание или изменяется образ жизни больного. Симптомы гипогликемии,

отображающие адренергическую противорегуляцию организма (см. раздел «Особые указания»), могут быть менее выраженными или вообще отсутствовать, если гипогликемия развивается постепенно, у больных пожилого возраста, при невропатии симпатической нервной системы или же при одновременно проводимой терапии симпатолитическими средствами.

#### *Общие меры предосторожности*

- следует информировать больных о том, что таблетки Амарил® М необходимо проглатывать целиком, не разламывая и не разжевывая.

- *гипогликемия*: по опыту с другими препаратами сульфонилмочевины известно, что, несмотря на начальную действенность предпринятых мер, может развиваться гипогликемия. Следовательно, больные должны оставаться под строгим наблюдением врача.

К возможным симптомам гипогликемии относятся головная боль, острое чувство голода, тошнота, рвота, заторможенность, вялость, нарушение сна, беспокойство, агрессивность, снижение концентрации внимания, снижение бдительности и замедленность реакций, депрессия, спутанное сознание, нарушения речи, афазия, нарушения зрения, тремор, парезы, нарушения чувствительности, головокружение, потеря самоконтроля, делирий, церебральные конвульсии, потеря сознания, кома, поверхностное дыхание и брадикардия. Кроме этого, возможны симптомы адренергической противорегуляции, такие как усиленное потоотделение, липкая кожа, повышенная тревожность, тахикардия, гипертензия, чувство усиленного сердцебиения, стенокардия и сердечные аритмии.

Клиническая картина приступа тяжёлой гипогликемии может напоминать инсульт. Тяжёлая гипогликемия требует незамедлительного лечения и врачебного наблюдения, а в некоторых случаях – лечения в стационаре. Гипогликемию можно почти сразу же разрешить с помощью незамедлительного приёма углеводов (глюкозы или сахара, например: кусок сахара, фруктовый сок, содержащий сахар, чай с сахаром и т.д.). С этой целью больные должны носить при себе, по крайней мере, 20 г сахара. Больным и членам их семьи следует знать о такой опасности, о симптомах, лечении и факторах риска гипогликемии. Может потребоваться помощь окружающих во избежание осложнений. Искусственные заменители сахара неэффективны для контроля глюкозы в крови.

- *Лактоацидоз*: редкое, но серьёзное метаболическое осложнение, которое может возникать в результате кумуляции метформина в организме во время лечения этим лекарственным средством. Приблизительно в 50% случаев лактоацидоз смертелен. Лактоацидоз может, также, развиваться в связи с рядом патофизиологических состояний, включая сахарный диабет, и всякий раз, когда имеет место значительная гипоперфузия тканей и гипоксемия. Лактоацидоз характеризуется повышенным уровнем лактата в крови (> 5 ммоль/л), снижением рН крови, нарушением электролитного баланса с увеличением дефицита анионов и увеличением соотношения между лактатом и пируватом. В случаях, когда причиной лактоацидоза

является метформин, плазменный уровень метформина, как правило,  $> 5 \mu\text{г}/\text{мл}$ . Частота зарегистрированных случаев лактоацидоза у больных, принимающих метформина гидрохлорид, очень низкая (примерно, 0,03 случая/1000 пациенто-лет, при этом приблизительное количество смертельных исходов составляет 0,015 случая/1000 пациенто-лет). Зарегистрированные случаи имели место, главным образом, у больных диабетом с выраженной почечной недостаточностью, в том числе с врожденными заболеваниями почек и гипоперфузией почек, часто при наличии многочисленных сопутствующих состояний, требующих медикаментозного и хирургического лечения. Риск развития лактоацидоза возрастает вместе с повышением степени тяжести нарушения почечной функции и с возрастом больного. Следовательно, риск лактоацидоза можно значительно снизить благодаря регулярному контролю почечной функции у больных, принимающих препарат, и использованию минимальных эффективных доз препарата. Кроме того, при состояниях, сопряженных с гипоксемией или дегидратацией, септицемией необходимо немедленно прекратить применение Амарила М. Как правило, в связи с тем, что нарушение печёночной функции может значительно ограничить выведение лактата из организма, следует избегать назначения Амарила М больным с клиническими или лабораторными признаками заболевания печени. Больных следует предупреждать о необходимости воздерживаться от избыточного приёма спиртных напитков (как острого, так и хронического) во время лечения Амарилом М, так как алкоголь усиливает воздействие гидрохлорида метформина на метаболизм лактата. Кроме того, приём Амарила М следует временно прекратить перед проведением любых обследований, с применением внутрисосудистых контрастных веществ, и перед любыми хирургическими вмешательствами.

Часто лактоацидоз развивается постепенно и в сопровождении одних лишь неспецифических симптомов, таких как плохое самочувствие, миалгии, респираторный дистресс, нарастающая сонливость и неспецифический абдоминальный дистресс. При более выраженном ацидозе возможны гипотермия, гипотензия и резистентная брадиаритмия. И больные, и лечащий врач должны быть осведомлены о важности развития подобных симптомов; пациент должен быть проинструктирован о немедленном уведомлении своего врача о развитии таких симптомов.

Для распознавания лактоацидоза могут быть полезны показатели плазменных уровней электролитов, кетонов, глюкозы крови, рН крови, уровней лактата и уровней метформина в крови. Если больной уже стабилизирован на какой-либо дозе Амарила М, то появление желудочно-кишечных симптомов, часто встречающихся в начале терапии метформином, вряд ли связано с этим препаратом. Развитие желудочно-кишечных симптомов в более позднем периоде может быть следствием лактоацидоза или другим серьёзных заболеваний.

Уровень лактата в плазме венозной крови натошак, превышающий верхний предел нормы, но ниже  $5 \text{ ммоль}/\text{л}$  у больных, принимающих

Амарил<sup>®</sup> М, не обязательно указывает на угрожающий лактоацидоз, он может объясняться другими механизмами, такими как плохо контролируемый сахарный диабет или ожирение, интенсивная физическая активность или же проблемы технического характера при обращении с пробой крови, взятой на анализ. Следует предположить наличие лактоацидоза у любого больного диабетом при наличии метаболического ацидоза без кетоацидоза (кетонурия и кетонемия).

Лактоацидоз является критическим медицинским состоянием, требующим стационарного лечения. В случае лактоацидоза у больных, принимающих Амарил<sup>®</sup> М, следует немедленно прекратить его приём и незамедлительно приступить к общим поддерживающим мерам. В связи с тем, что метформин удаляется из крови с помощью гемодиализа с клиренсом до 170 мл/мин, рекомендуется, при условии отсутствия гемодинамических нарушений, немедленное проведение гемодиализа для выведения накопившегося метформина и лактата. Такие меры часто приводят к быстрому исчезновению симптомов и выздоровлению.

Необходимо поддерживать соответствующий уровень глюкозы в крови с помощью комплексных мер: соблюдения диеты и выполнения физических упражнений, снижения массы тела, а если необходимо, то и за счёт регулярного приёма Амарила М.

К клиническим симптомам неадекватно регулируемого уровня глюкозы в крови относятся олигурия, жажда, патологически сильная жажда, сухость кожи и другие.

Приступая к лечению Амарилом М, врач должен проинформировать больного о потенциальных рисках и преимуществах препарата. Больных следует также проинформировать о важности соблюдения ими диеты и проведении регулярных физических упражнений. Следует подчеркнуть важность позитивного настроя пациента к сотрудничеству.

Ответ на противодиабетическую терапию следует контролировать путем периодических измерений уровня глюкозы в крови натощак и уровня гликозилированного гемоглобина с целью снижения их до нормального уровня. Во время первоначального титрования дозы можно использовать уровень глюкозы натощак для определения терапевтической эффективности. В последующем следует контролировать как глюкозу, так и гликозилированный гемоглобин. Измерение уровня гликозилированного гемоглобина может быть особенно полезным для оценки долгосрочного контроля глюкозы.

Если лечение больного проводит не лечащий врач (например, госпитализация, несчастный случай, необходимость в визите к врачу в выходной день и т. д.), больному следует поставить врача в известность о своём диабетическом статусе и о получаемом лечении.

В исключительных стрессовых ситуациях (например, травма, хирургическая операция, инфекционное заболевание с высокой температурой) регулирование уровня глюкозы в крови может нарушаться,

а для обеспечения необходимого метаболического контроля может потребоваться временный переход на инсулинотерапию.

Прием препарата Амарил® М нужно начинать с самой низкой дозы. Лечение данным препаратом требует постоянного мониторинга уровня глюкозы в крови и в моче (более того, рекомендуется определение уровня гликозилированного гемоглобина). Необходимо оценивать эффективность терапии, и если она неудовлетворительная, следует сразу же перевести больного на другую терапию.

Бдительность и скорость реакций больного могут ухудшаться в результате гипогликемии или гипергликемии, особенно, вначале лечения и после изменений в лечении, а также при нерегулярном приёме препарата. Это может повлиять на способности, необходимые для управления автомобилем и рабочими механизмами.

*Мониторинг функции почек:* известно, что метформин выводится, главным образом, почками, а вместе с ухудшением функции почек растёт риск накопления метформина в организме и развития лактоацидоза. Следовательно, при уровне креатинина в сыворотке, превышающем верхний предел возрастной нормы, принимать Амарил® М нельзя. Для больных пожилого возраста необходимо тщательно титровать его дозу для того, чтобы подобрать минимальную эффективную дозу, потому что с возрастом функция почек снижается. Функция почек у пожилых больных должна регулярно контролироваться, и, как правило, доза препарата не должна повышаться до максимальной дозы. До начала лечения препаратом Амарил® М, а в дальнейшем не менее одного раза в год, функция почек должна оцениваться и подтверждаться как нормальная. Больным, у которых имеется риск развития дисфункции почек, нужно чаще оценивать почечную функцию, и в случае её нарушения отменить Амарил® М.

*Применение сопутствующих препаратов, которые могут оказывать влияние на почечную функцию и диспозицию метформина:* одновременный прием других препаратов может оказывать влияние на почечную функцию либо приводить к значительным гемодинамическим изменениям, либо может влиять на действие препарата; такие как катионные препараты, удаляющиеся путем секреции в почечных канальцах, должны применяться с осторожностью. Особую осторожность следует соблюдать в ситуациях, когда функция почек может быть снижена, например, при инициации антигипертензивной терапии, диуретической терапии и терапии с помощью нестероидных противовоспалительных средств.

*Диабетоподобные симптомы:* Амарил® М следует назначать только больным с диагнозом сахарного диабета 2 типа. Следует также обращать внимание на заболевания, сопровождающиеся диабетоподобными симптомами (почечный диабет, гериатрическое нарушение метаболизма глюкозы, дисфункция щитовидной железы и т.д.), включающими непереносимость глюкозы или наличие глюкозы в моче, отличными от диабета.

*Корректировка во время лечения:* для некоторых пациентов может отпасть необходимость в пероральных антидиабетических препаратах либо может потребоваться снижение дозы. Со временем у многих больных эффективность пероральных антидиабетических средств снижается вследствие как прогрессирования основного заболевания, так и инфекционных осложнений. Таким образом, решение о дозе и сопутствующем лекарственном лечении должно приниматься, исходя из приёма пищи, изменения веса тела, уровня глюкозы в крови, инфекционного заболевания и т.д.

*Состояния гипоксии:* кардиоваскулярный коллапс (шок) любого происхождения, острая и хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда и другие состояния, характеризующиеся гипоксией, сопровождаются лактоацидозом, могут также стать причиной преренальной азотемии. Если у больных, получающих данный лекарственный препарат, развиваются такие состояния, препарат следует немедленно отменить.

*Приём алкоголя:* известно, что алкоголь усиливает воздействие метформина на метаболизм молочной кислоты. Следовательно, следует предостерегать больных от чрезмерного потребления алкоголя во время приёма Амарила М.

*Содержание витамина В<sub>12</sub>:* снижение ранее нормального уровня витамина В<sub>12</sub> в плазме крови ниже нормы при отсутствии клинических проявлений наблюдалось, примерно, у 7% больных, принимавших метформин в контролируемых клинических исследованиях продолжительностью 29 недель. Подобное снижение, возможно, развивается из-за нарушения абсорбции витамина В<sub>12</sub> комплексом внутреннего фактора витамина В<sub>12</sub>, что, однако, очень редко сопровождается анемией, а при отмене данного препарата или при назначении витамина В<sub>12</sub> быстро обратимо. Рекомендуется ежегодное определение гематологических параметров у больных, принимающих Амарил® М, и соответствующее обследование и лечение любых явных патологических изменений. Некоторые люди (с недостаточным потреблением или усвоением витамина В<sub>12</sub> или кальция или с нарушением всасывания) предрасположены к снижению уровня витамина В<sub>12</sub> ниже нормы. Для таких больных может быть полезным регулярное (каждые 2 - 3 года) измерение уровня витамина В<sub>12</sub> в сыворотке.

*Изменение клинического состояния пациента с ранее контролируемым сахарным диабетом:* диабетический больной, ранее хорошо контролируемый с помощью метформина гидрохлорида, подлежит незамедлительному обследованию при патологическом изменении лабораторных показателей и в случае клинически проявляющегося заболевания (особенно утомляемость, нечётко и плохо распознаваемое заболевание) с целью исключения кетоацидоза и лактоацидоза. В обследование должно входить определение электролитов плазмы и кетоновых тел, глюкозы крови и, если показано, рН крови, уровней

лактата, пирувата и метформина. В случае наличия любой из форм ацидоза следует немедленно прекратить приём Амарила М и приступить к другим соответствующим корректирующим мерам.

*Потеря контроля над уровнем глюкозы крови:* при развитии у пациента таких состояний как лихорадка, тремор, инфекционные заболевания, хирургические вмешательства, возможна временная утрата контроля над уровнем глюкозы в крови несмотря на стабилизацию антидиабетическим препаратом. В таких случаях может потребоваться отмена Амарила М и временное применение инсулина. В случае последующей безуспешности комбинированной терапии метформина гидрохлорида и сульфонилмочевины могут потребоваться альтернативное лечение, включая инсулинотерапию.

*Специфические виды занятий:* больным, работающим на большой высоте или управляющим автомобилем, следует проявлять осторожность из-за возможного, хотя и редко встречающегося, развития тяжёлого лактоацидоза или тяжелой поздней гипогликемии. Следует в полной мере проинформировать и предупредить больных и их семьи о риске развития лактоацидоза и гипогликемии.

*Информация для больных:* больных нужно проинформировать о безопасности, эффективности и альтернативных способах лечения этим лекарственным препаратом. Им также следует знать, насколько важно регулярное питание и соблюдение инструкций по диете, а также программы регулярных физических упражнений и регулярного измерения глюкозы в крови, гликозилированного гемоглобина, почечной функции и гематологических параметров. Больным с ожирением следует соблюдать низкокалорийную диету. Нужно хорошо разъяснить больным о риске лактоацидоза, его симптомах и состояниях, предрасполагающих к его развитию, как это изложено в разделах «Предостережения» и «Общие меры предосторожности». Следует рекомендовать больным немедленно прекратить приём этого препарата и сразу же известить своего лечащего врача, если у них появится необъяснимая гипервентиляция, миалгия, плохое самочувствие, необычная сонливость и другие неспецифические симптомы. Если больной уже стабилизирован на какой-либо дозе Амарила М, то желудочно-кишечные симптомы, которые часто встречаются в начале лечения метформином, вряд ли связаны с приемом Амарила М. Более позднее появление желудочно-кишечных симптомов может быть обусловлено лактоацидозом или другим серьёзным заболеванием. Врач должен рассказать больному и его семье о риске, симптомах и развитии гипогликемии. Следует предостерегать больных от чрезмерного потребления алкоголя во время приёма Амарила М.

*Лечение производными сульфонилмочевины* больных, страдающих дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, может привести к гемолитической анемии. Поскольку глимепирид относится к классу производных сульфонилмочевины, следует соблюдать осторожность при лечении больных с дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы, и, в

случае необходимости, рассмотреть альтернативные методы терапии, не содержащей сульфонилмочевину.

- У пациентов, страдающих от гипотиреоза, рекомендуется постоянный контроль уровня тиреотропного гормона (ТТГ).

#### *Лабораторные анализы*

Следует проводить периодический контроль гематологических показателей (например, гемоглобин или гематокрит и число эритроцитов) и функции почек (креатинин в плазме) не реже одного раза в год. Несмотря на то, что при терапии метформином мегалобластная анемия встречается редко, при подозрении на неё следует исключить наличие дефицита витамина В<sub>12</sub>.

#### *Прочее*

*Влияние на массу тела:* по сравнению с другими обычно используемыми сахароснижающими препаратами (сульфонилмочевины, тиазолидиндионы и др.), данный препарат обладает преимуществом, так как не вызывает увеличения веса у пациентов с сахарным диабетом II типа. Стабильный вес или уменьшение веса обеспечивает ограничение других факторов риска, связанных с увеличением веса. Путем длительного применения данного препарата может быть обеспечен более стабильный гликемический контроль и более низкий риск развития осложнений диабета. В клинических исследованиях у взрослых и детей данный препарат показал улучшение гликемического контроля без увеличения веса или даже с небольшой потерей веса.

#### *Злоупотребление лекарственным средством и лекарственная зависимость*

Препарат метформина гидрохлорид не обладает первичными и вторичными фармакодинамическими свойствами, которые могли бы привести к злоупотреблению им, как рекреативным препаратом, или к зависимости.

#### *Применение в педиатрической практике*

Безопасность и эффективность препарата в педиатрии не установлена. Исследований с сахарным диабетом взрослого типа у молодежи (maturity-onset diabetes, MODY), не проводилось.

#### *Применение в гериатрической практике*

В связи со снижением почечной функции у пожилых пациентов дозировку этого препарата следует подбирать на основании почечной функции больных и регулярного мониторинга почечной функции, если необходимо. Известно, что метформин гидрохлорид и глимепирид выводятся, по большей части, почками. Поскольку риск развития серьезных нежелательных реакций на препарат выше у больных с нарушением почечной функции, его следует применять только больным с нормальной почечной функцией.

#### *Беременность и период лактации*

Препарат Амарил® М нельзя принимать во время беременности, так как в доклинических исследованиях сообщалось о тератогенности, а у беременных женщин быстро развивается лактоацидоз. Беременные

пациенты и пациенты, планирующие беременность, должны поставить об этом в известность своего лечащего врача для уменьшения риска развития врожденных аномалий плода, индуцированных отклонением от нормы уровня глюкозы. Таких больных рекомендуется перевести на инсулин. Амарил® М нельзя применять женщинам, кормящим грудью.

В случае необходимости противодиабетического лечения пациента следует перевести на инсулин, или же прекратить грудное вскармливание.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Следует предупреждать больных о необходимости соблюдать осторожность при управлении автомобилем или рабочими механизмами.

### **Передозировка**

*Симптомы:* в связи с тем, что в состав препарата Амарил® М входит глимепирид, передозировка этого препарата может вызвать гипогликемию. Как только обнаружится передозировка глимепиридом, необходимо сразу же известить об этом врача. Больной должен незамедлительно принять сахар, желательнее в виде глюкозы, если врач ещё не взял на себя обязанность лечить передозировку.

Лёгкую форму гипогликемии без потери сознания или неврологических симптомов следует интенсивно лечить с помощью перорального приёма глюкозы и корректирования дозы препарата и/или режима приёма пищи. Строгий мониторинг следует продолжать до тех пор, пока врач не убедится, что больной находится вне опасности.

На фоне передозировки метформином может развиваться панкреатит.

*Лечение* заключается, в первую очередь, в предупреждении абсорбции, что осуществляется с помощью провоцирования рвоты, а затем питья безалкогольного напитка или воды, содержащих активированный уголь (абсорбент) и натрия сульфат (слабительное). В случае абсорбции довольно большого количества препарата, нужно провести промывание желудка, а потом применять активированный уголь и сульфат натрия.

В частности, значительная передозировка и тяжёлые реакции с такими проявлениями, как потеря сознания или другие серьёзные неврологические нарушения, являются критическими медицинскими состояниями и требуют незамедлительного лечения и госпитализации. В случае диагностированной гипогликемической комы или при подозрении на неё, нужно сделать больному струйно внутривенную инъекцию концентрированного раствора глюкозы [например, внутривенная инъекция 50% концентрированного раствора глюкозы или 40 мл 20% раствора струйно, затем непрерывная инфузия более разбавленного (10%) раствора глюкозы со скоростью, которая поддерживает концентрацию глюкозы в крови на уровне выше 100 мг/дл]. В качестве альтернативы взрослым можно ввести глюкагон, например, в дозах по 0,5-1 мг внутривенно, подкожно или внутримышечно. Больных следует содержать под строгим

наблюдением не менее 24-48 часов, так как после видимого клинического выздоровления гипогликемия может повториться.

В частности, при лечении гипогликемии у младенцев и детей младшего возраста, обусловленной случайным приёмом глимепирида, дозу вводимой глюкозы следует тщательно корректировать, а уровень глюкозы в крови строго контролировать.

Поскольку в этом препарате содержится метформин, возможно развитие лактоацидоза. При употреблении до 85 мг метформина гидрохлорида гипогликемия не наблюдалась. Метформин поддается диализу при клиренсе до 170 мл/мин в условиях хорошей гемодинамики. Следовательно, гемодиализ является самым эффективным лечением по выведению кумулированного лекарственного средства из организма больных с подозрением на передозировку метформином.

#### **Форма выпуска и упаковка**

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной (ПВХ)/пленки поливинилиденхлоридной (ПВДХ) и фольги алюминиевой.

По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок хранения**

3 года

Не применять по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

#### **Производитель/ Упаковщик/ Владелец регистрационного удостоверения**

Хандок Инк., Корея

*Адрес местонахождения:* 78, Daepungsandan-ro, Daeso-myeon, Eumseong-gun, Chungcheongbuk-do, Korea

***Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей***

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы, проспект Назарбаева 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96  
факс: +7 (727) 258-25-96  
е-mail: [quality.info@sanofi.com](mailto:quality.info@sanofi.com)

***Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства***

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

Республика Казахстан, 050013, Алматы, проспект Назарбаева 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

е-mail: [Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com](mailto:Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com)