ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
10.11.2016 № 1225
Реєстраційне посвідчення
№ № UA/9859/02/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АМАРИЛ® М СР
(AMARYL® M SR)

Склад:
діючі речовини: глімепірид мікронізований та метформіну гідрохлорид;
1 таблетка містить глімепіриду мікронізованого – 2 мг та метформіну гідрохлориду – 500 мг;
допоміжні речовини: ядро: гіпромелоза, повідон К-30, лактози моногідрат, магнію стеарат; проміжна інертна оболонка: гіпромелоза, поліетиленгліколь 6000; зовнішня оболонка швидкого вивільнення: гіпромелоза, поліетиленгліколь 6000, титану діоксид (Е 171), натрію лаурилсульфат.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії.
Основні фізико-хімічні властивості: білі продовгуваті двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з гравіюванням SR25 з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Антидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемічних препаратів. Код АТХ А10В D02.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Глімепірид – це речовина, що має гіпоглікемічну активність при пероральному застосуванні та належить до групи похідних сульфонілсечовини. Його можна застосовувати при інсуліннезалежному цукровому діабеті.
Вплив глімепіриду реалізується шляхом стимуляції вивільнення інсуліну з β-клітин підшлункової залози. Як і інші похідні сульфонілсечовини, він підвищує чутливість β-клітин підшлункової залози до фізіологічної стимуляції глюкозою. Крім того, глімепірид, так само як і інші похідні сульфонілсечовини, імовірно, чинить виражену позапанкреатичну дію.
Вивільнення інсуліну.
Сульфонілсечовина регулює секрецію інсуліну, закриваючи АТФ-чутливі калієві канали на мембрані β-клітини. Таке закриття призводить до деполяризації клітинної мембрани, внаслідок чого відкриваються кальцієві канали і до клітини входить велика кількість кальцію.
Це стимулює вивільнення інсуліну шляхом екзоцитозу.
Глімепірид з високою спорідненістю приєднується до білка на мембрані β-клітин, зв'язаного з АТФ-чутливим калієвим каналом, але не в тому місці, до якого зазвичай приєднується сульфонілсечовина.
Позапанкреатична активність.
Позапанкреатична дія полягає, зокрема, у підвищенні чутливості периферичних тканин до інсуліну та зменшенні захоплення інсуліну печінкою.
Перенесення глюкози з крові до периферичних м'язової та жирової тканин відбувається через спеціальні транспортні протеїни, локалізовані на клітинній мембрані. Саме транспортування

глюкози до цих тканин є етапом, який лімітує швидкість засвоєння глюкози. Глімепірид дуже швидко збільшує кількість активних переносників глюкози на плазматичній мембрані м'язових та жирових клітин, стимулюючи тим самим захоплення глюкози.

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

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

Метформін

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

Метформін може діяти за допомогою трьох механізмів:

- зменшуючи продукування глюкози печінкою шляхом інгібування глюконеогенезу та глікогенолізу;
- у м'язах – шляхом збільшення чутливості до інсуліну, поліпшення периферичного захоплення та утилізації глюкози;
- затримуючи абсорбцію глюкози в кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, впливаючи на глікогенсинтазу.

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

У людей, незалежно від рівня глюкози в крові, метформін впливає на метаболізм ліпідів. Це було показано при застосуванні препарату у терапевтичних дозах під час контрольованих середньо- або довготривалих клінічних досліджень: метформін знижує загальний рівень холестерину, ЛПНЩ (ліпопротеїни низької щільності) і тригліцеридів.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Біодоступність глімепіриду після перорального прийому є повною. Прийом їжі істотно не впливає на абсорбцію, лише дещо знижує її швидкість. C_{max} досягається приблизно через 2,5 години після перорального застосування (у середньому 0,3 мкг/мл за декілька прийомів добових доз 4 мг). Між дозою та C_{max} і AUC існує лінійна залежність.

Розподіл.

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

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

Біотрансформація та елімінація.

Середній час напіввиведення, що залежить від концентрації в сироватці крові за умов прийому багаторазових доз, становить 5-8 годин. Після отримання високих доз спостерігалися дещо довші періоди напіввиведення.

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

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

Фармакокінетика була подібною у чоловіків та жінок, а також у молодих пацієнтів і літніх пацієнтів літнього віку (від 65 років) . У пацієнтів з низьким кліренсом креатиніну спостерігалася тенденція до зростання кліренсу та зменшення середніх сироваткових

концентрацій глімепіриду, причиною чого є, найімовірніше, більш швидка його елімінація внаслідок гіршого зв'язування з білками. Виведення двох метаболітів нирками зменшувалося. Додаткового ризику акумуляції препарату в таких пацієнтів загалом не було.

У п'яти пацієнтів, які не мали діабету, після операції на жовчній протоці фармакокінетика була подібною до такої у здорових осіб.

Метформін

Абсорбція.

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

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

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

Розподіл.

Зв'язування з білками крові є незначним. Метформін розподіляється в еритроцитах. C_{max} у крові є меншою, ніж C_{max} у плазмі та досягається приблизно за той самий час. Червоні кров'яні тільця є, імовірно, вторинним депо розподілу. Середнє значення Vd коливається у межах 63–276 л.

Біотрансформація та елімінація.

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

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

Доклінічні дані.

Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності.

Глімепірид

- Дослідження на щурах при застосуванні препарату у складі повноцінного раціону у дозах до 5000 мільйонних частин (що приблизно у 340 разів вище за максимальну рекомендовану для людини дозу у перерахуванні на площу поверхні тіла) протягом 30 місяців не виявили жодних ознак канцерогенезу. У мишей застосування глімепіриду протягом 24 місяців призвело до збільшення частоти утворення доброякісної аденоми підшлункової залози, що було дозозалежним і розцінюється як наслідок хронічної стимуляції підшлункової залози. Доза, яка не зумовлювала утворення аденоми підшлункової залози у мишей, у цьому дослідженні становила 320 мільйонних частин у складі повноцінного раціону, або 46-54 мг/кг маси тіла на добу. Це приблизно у 35 разів вище за максимальну рекомендовану для людини дозу (8 мг один раз на добу) у перерахуванні на площу поверхні тіла.
- У дослідженнях мутагенності in vitro та in vivo глімепірид виявився немутагенним.
- Глімепірид не виявляв ніякого впливу на фертильність самців мишей, які отримували препарат у дозах до 2500 мг/кг маси тіла (що у більш ніж 1700 разів вище за максимальну рекомендовану для людини дозу у перерахуванні на площу поверхні тіла). Глімепірид не виявляв ніякого впливу на фертильність самців і самок щурів, які отримували препарат у дозах

до 4000 мг/кг маси тіла (що приблизно у 4000 разів вище за максимальну рекомендовану для людини дозу у перерахуванні на площу поверхні тіла).

Метформіну гідрохлорид

- Були проведені довгострокові дослідження з вивчення канцерогенності препарату на щурах (тривалість застосування препарату становила 104 тижні) і на мишах (тривалість застосування препарату становила 91 тиждень) у дозах до 900 мг/кг/добу включно і 1500 мг/кг/добу включно відповідно. Обидві ці дози були приблизно утричі більші за максимальну рекомендовану для людини дозу у перерахунку на площу поверхні тіла. Не було виявлено ознак канцерогенності метформіну ані у самців, ані у самок мишей. Подібним чином не спостерігалося туморогенного потенціалу метформіну у самців щурів. Проте у самок щурів, які отримували препарат у дозі 900 мг/кг/добу, спостерігалася підвищена частота доброякісних стромальних поліпів матки.
- Не було виявлено ознак наявності мутагенного потенціалу метформіну за результатами тесту Еймса (на S. typhimurium), тесту на мутації генів (на клітинах лімфоми мишей), тесту на хромосомні аберації (на лімфоцитах людини) та тесту на утворення мікроядер in vivo (на червоному кістковому мозку мишей).
- Застосування метформіну у дозах до 600 мг/кг/добу включно (що приблизно удвічі більше за максимальну рекомендовану для людини дозу у перерахуванні на площу поверхні тіла) не впливало на фертильність самців і самок щурів.

Клінічні характеристики.

Показання. Як доповнення до дієти та фізичних вправ для хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет II типу:
- якщо монотерапія препаратами сульфонілсечовини або метформіном не забезпечує належного рівня глікемічного контролю;
- при заміні комбінованої терапії препаратами сульфонілсечовини та метформіном.

Протипоказання.
- Інсулінозалежний цукровий діабет I типу (наприклад діабет з кетонемією в анамнезі), діабетична кетонемія, діабетична кома та прекома.
- Підвищена чутливість до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу цього препарату, або похідних сульфонілсечовини, сульфаніламідів або бігуаніду.
- Протипоказано пацієнтам з печінковою недостатністю, тяжкими порушеннями функції печінки або пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі. У випадку тяжких розладів функції печінки та нирок для досягнення належного контролю за рівнем цукру в крові пацієнта необхідно перевести на інсулін.
- Ниркова недостатність, захворювання нирок або порушення ниркової функції (про що свідчить, наприклад, зростання рівня креатиніну у плазмі крові $\geq$ 1,5 мг/дл у чоловіків та $\geq$ 1,4 мг/дл у жінок або порушення кліренсу креатиніну), що також може бути спричинено такими станами як серцево-судинний колапс (шок), гострий інфаркт міокарда та септицемія.
- Застійна серцева недостатність, що потребує медикаментозного лікування; нещодавно перенесений інфаркт міокарда; серцево-судинний колапс або респіраторний розлад.
- Обстеження з використанням радіологічних методів, при яких застосовується внутрішньосудинне введення йодовмісних контрастних препаратів (наприклад, внутрішньовенна урографія, внутрішньовенна холангіографія, ангіографія та комп'ютерна томографія (КТ) із застосуванням внутрішньосудинного введення контрастних препаратів). Застосування методів обстеження із внутрішньосудинним введенням йодовмісних контрастних препаратів можуть призводити до гострого порушення ниркової функції та супроводжуватися розвитком лактатацидозу у пацієнтів, які отримували метформін. Тому застосування препарату Амарил® М СР пацієнтам, яким планується будь-яке з таких обстежень, необхідно тимчасово відмінити за 48 годин до виконання процедури та поновити застосування препарату не раніше ніж через 48 годин після процедури і лише після повторної оцінки функції нирок і отримання підтвердження, що вона в межах норми.

- Тяжкі інфекції, стани до та після хірургічних втручань. Застосування препарату Амарил® М СР необхідно тимчасово відмінити на час проведення будь-якої хірургічної процедури (за винятком незначних процедур, які не супроводжуються обмеженням прийому їжі та рідини). Не слід поновлювати застосування препарату, поки не відновиться здатність пацієнта до перорального прийому і поки результати оцінки функції нирок не продемонструють, що вона в межах норми.
- Недоїдання, голодування або виснаження пацієнта, також гіпофункція гіпофіза чи надниркових залоз.
- Порушення функції печінки (оскільки порушення функції печінки асоціюється з окремими випадками розвитку лактатацидозу, застосування цього препарату слід уникати пацієнтам з клінічними або лабораторними ознаками захворювання печінки), інфаркт легенів, тяжке порушення легеневої функції та інші стани, які, імовірно, можуть супроводжуватися виникненням гіпоксемії (такі як серцева або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок), надмірне вживання алкоголю, дегідратація, шлунково-кишкові розлади, у тому числі діарея і блювання.
- Протипоказано вагітним жінкам та жінкам, які годують груддю.
- Оскільки цей препарат містить лактозу, його не можна призначати пацієнтам з такими генетичними захворюваннями як непереносимість галактози, недостатність лактази саамів або синдром мальабсорбції глюкози-галактози.
- Дитячий вік (через відсутність даних щодо ефективності та безпеки застосування препарату для цієї вікової категорії).

Особливі заходи безпеки.

Попередження. Може виникнути серйозний молочнокислий ацидоз (див. розділ «Особливості застосування») або гіпоглікемія.

Під час першого тижня лікування потрібен ретельний моніторинг стану пацієнта через підвищений ризик виникнення гіпоглікемії. Ризик виникнення гіпоглікемії у пацієнтів існує при таких станах:
- небажання або нездатність хворого до співпраці з лікарем (особливо в літньому віці);
- недоїдання, нерегулярне харчування, пропуск прийомів їжі;
- дисбаланс між фізичним навантаженням та споживанням вуглеводів;
- зміни в дієті;
- вживання алкоголю, особливо у поєднанні з пропуском прийому їжі;
- порушення функції нирок (хворі з порушенням функції нирок можуть мати більшу чутливість до глюкозознижувального ефекту цього препарату);
- передозування препарату;
- певні неметаболічні захворювання ендокринної системи (наприклад, порушення функції щитовидної залози та аденогіпофізарна або адренокортикальна недостатність), які впливають на вуглеводний обмін та контррегуляцію гіпоглікемії;
- одночасне застосування деяких інших лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

При наявності факторів, що підвищують ризик розвитку гіпоглікемії, слід скоригувати дозу препарату Амарил® М СР або всю схему лікування. Це необхідно зробити також у випадку будь-якого захворювання або зміни способу життя пацієнта. Симптоми гіпоглікемії, що відображають адренергічну контррегуляцію, можуть бути згладжені або зовсім відсутні у тих випадках, коли гіпоглікемія розвивається поступово: у хворих літнього віку, у хворих на автономну нейропатію або в тих, хто одночасно отримує лікування симпатолітиками.

Високий ризик летальності у результаті серцево-судинних захворювань Є повідомлення про зв'язок між застосуванням антидіабетичних препаратів та ризиком летальності у результаті серцево-судинних захворювань, що є вищим, ніж при застосуванні тільки дієтотерапії або дієтотерапії у комбінації з інсуліном. Це попередження ґрунтується на даних проведеного в рамках Діабетичної програми університетської групи (UGDP), яке передбачало оцінку ефективності препаратів, що знижують рівень глюкози, щодо попередження або уповільнення

розвитку ускладнень з боку судин у пацієнтів з інсулін-незалежним діабетом. За даними UGDP серед пацієнтів, які протягом 5-8 років проходили дієтотерапію плюс лікування толбутамідом у фіксованій дозі (1,5 г/добу) або дієтотерапію плюс лікування фенформіном у фіксованій дозі (100 мг/добу), показник летальності у результаті серцево-судинних захворювань приблизно у 2,5 раза перевищував такий показник серед пацієнтів, яким було призначено тільки дієтотерапію, що призводило до відміни лікуваннях в обох випадках у ході дослідження UGDP. Незважаючи на протиріччя в інтерпретації цих даних, відомості, одержані в ході дослідження UGDP, забезпечують відповідне підґрунтя для такого попередження. Пацієнт повинен отримати інформацію про потенційні ризики та користь від застосування метформіну та про наявність альтернативних видів лікування. Хоча в цьому дослідженні застосовували тільки один препарат із групи препаратів сульфонілсечовини (толбутамід) та один препарат із групи препаратів бігуаніду (фенформін), з точки зору безпеки доцільно вважати, що це попередження може також стосуватись інших відповідних антидіабетичних препаратів з огляду на схожість способу дії та хімічної структури препаратів кожної групи.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Глімепірид

Якщо хворий, який приймає Амарил® М СР, одночасно отримує деякі інші лікарські засоби або припиняє їх прийом, це може призвести як до небажаного посилення, так і до зниження гіпоглікемічної дії глімепіриду. Виходячи з досвіду застосування препарату Амарил® М СР та інших похідних сульфонілсечовини, слід враховувати можливість виникнення взаємодій препарату Амарил® М СР з іншими лікарськими засобами.

Цей препарат метаболізується під дією цитохрому Р450 2С9 (CYP2C9). Відомо, що на його метаболізм впливає одночасне призначення індукторів (наприклад рифампіцину) або інгібіторів (наприклад флюконазолу) CYP2C9.

Лікарські засоби, що посилюють цукрознижувальний ефект.

Інсулін або пероральні протидіабетичні препарати, інгібітори АПФ, алопуринол, анаболічні стероїди, чоловічі статеві гормони, хлорамфенікол, антикоагулянти, що є похідними кумарину, циклофосфамід, дизопірамід, фенфлурамін, фенірамідол, фібрати, флуоксетин, гуанетидин, іфосфамід, інгібітори МАО, міконазол, флюконазол, парааміносаліцилова кислота, пентоксифілін (при парентеральному введенні у високих дозах), фенілбутазон, пробенецид, хінолонові антибіотики, саліцилати, сульфінпіразон, сульфаніламід, кларитроміцин, тетрацикліни, тритоквалін, трофосфамід, азапропазон, оксифенбутазон, симпатолітики.

Лікарські засоби, що зменшують цукрознижувальний ефект.

Ацетазоламід, барбітурати, кортикостероїди, діазоксид, сечогінні засоби, епінефрин (адреналін) або симпатоміметичні засоби, глюкагон, проносні засоби (при тривалому застосуванні), нікотинова кислота (у високих дозах), естрогени та прогестагени, контрацептиви для перорального застосування, фенотіазини, фенітоїн, рифампіцин, гормони щитовидної залози, хлорпромазин, ізоніазід.

Лікарські засоби, що здатні як посилювати, так і зменшувати цукрознижувальний ефект.

Антагоністи H_2-рецепторів, клонідин і резерпін.

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

Лікарські засоби, під впливом яких спостерігається послаблення або блокування ознак адренергічної контррегуляції гіпоглікемії:

Симпатолітичні засоби (наприклад блокатори β-адренорецепторів, клонідин, гуанетидин і резерпін).

Як разове, так і хронічне вживання алкоголю може посилювати або послаблювати цукрознижувальну дію препарату Амарил® М СР непередбачуваним чином.

Цей препарат може як посилювати, так і послаблювати ефекти похідних кумарину.

Секвестранти жовчних кислот: колесевелам зв'язується з глімепіридом та зменшує всмоктування глімепіриду зі шлунково-кишкового тракту. Не спостерігалося ніякої взаємодії,

коли глімепірид застосовували принаймні за 4 години до колесевеламу. Тому глімепірид слід застосовувати принаймні за 4 години до колесевеламу.

Метформін HCl

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

- препаратами, що посилюють ефект: інсулін, сульфаніламіди, препарати сульфонілсечовини, інгібітор альфа-глюкозидази (акарбоза), анаболічні стероїди, гуанетидин, саліцилати (аспірин та інші), блокатори β-адренорецепторів (пропранолол та інші), інгібітори МАО, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту;
- препаратами, що зменшують ефект: адреналін, симпатоміметики, кортикостероїди, гормони щитовидної залози, естрогени, пероральні контрацептиви, тіазиди або інші сечогінні засоби, піразинамід, ізоніазид, нікотинова кислота, фенотіазини, фенітоїн, блокатори кальцієвих каналів, бета-агоністи такі як сальбутамол, формотерол.

Глібурид: під час дослідження взаємодій шляхом введення одноразової дози хворим на цукровий діабет II типу одночасне призначення метформіну та глібуриду не призвело до жодних змін ні у фармакокінетиці, ні у фармакодинаміці метформіну. Спостерігалося зменшення площі під фармакокінетичною кривою час/концентрація (AUC) і максимальної концентрації в сироватці крові (C_{max}) глібуриду, що було досить варіабельним. У зв'язку з тим, що під час дослідження вводилася одноразова доза, а також через відсутність кореляції між рівнями глібуриду в крові та його фармакодинамічними ефектами, немає впевненості у тому, що ця взаємодія має клінічне значення.

Фуросемід: під час дослідження взаємодій між метформіном та фуросемідом шляхом введення одноразової дози здоровим добровольцям було наочно продемонстровано, що одночасне призначення цих лікарських сполук впливає на їх фармакокінетичні параметри. Фуросемід збільшив C_{max} метформіну у плазмі крові на 22 %, а AUC крові – на 15 % без будь-яких істотних змін показників ниркового кліренсу метформіну. При застосуванні з метформіном показники C_{max} та AUC фуросеміду зменшилися на 31 % та 12 % відповідно порівняно з монотерапією фуросемідом, а термінальний період напіввиведення зменшився на 32 % без будь-яких істотних змін у нирковому кліренсі фуросеміду. Інформація про взаємодії між метформіном та фуросемідом при тривалому застосуванні відсутня.

Ніфедипін: під час дослідження взаємодій між метформіном та ніфедипіном при введенні одноразової дози здоровим добровольцям було наочно продемонстровано, що одночасне призначення ніфедипіну підвищує показники C_{max} та AUC метформіну у плазмі крові на 20 % та 9 % відповідно, а також підвищує кількість препарату, виведеного із сечею. Змін з боку T_{max} і періоду напіввиведення не спостерігалося. Ніфедипін не посилював абсорбцію метформіну. Метформін майже не впливав на фармакокінетику ніфедипіну.

- Лікарські засоби, які можуть вплинути на функцію нирок, зумовлюють гемодинамічні зміни, або катіонні лікарські засоби, які виводяться шляхом ниркової канальцевої секреції:

Катіонні препарати: катіонні препарати (наприклад амілорид, дигоксин, морфін, прокаїнамід, хінідин, хінін, ранітидин, триамтерен, триметоприм, ванкоміцин), що виводяться нирками шляхом канальцевої секреції, теоретично здатні до взаємодії з метформіном через конкурування за загальну канальцеву транспортну систему нирок. Така взаємодія між метформіном та циметидином при пероральному застосуванні спостерігалася під час досліджень взаємодій між метформіном та циметидином шляхом одноразового та багаторазового введення препаратів здоровим добровольцям. Ці дослідження продемонстрували збільшення на 60 % C_{max} метформіну у плазмі крові та в цільній крові, а також збільшення на 40 % AUC метформіну у плазмі крові та в цільній крові. Під час дослідження із введенням одноразової дози не було виявлено змін у тривалості періоду напіввиведення. Метформін не впливав на фармакокінетику циметидину. Незважаючи на те, що такі взаємодії теоретично можливі (за винятком циметидину), слід проводити ретельний нагляд за хворими та коригувати дози метформіну та (або) лікарського засобу, що з ним взаємодіє, у

разі прийому катіонних препаратів, які виводяться з організму шляхом секреції у проксимальних канальцях нирок.

Під час дослідження взаємодій шляхом введення одноразової дози здоровим добровольцям фармакокінетика метформіну та пропранололу, а також метформіну та ібупрофену при одночасному застосуванні цих препаратів не змінилася.

Ступінь зв'язування метформіну з білками плазми крові є незначним. Отже, його взаємодія з препаратами, що добре зв'язуються з білками плазми, такими як саліцилати, сульфаніламіди, хлорамфенікол, пробенецид, менш імовірна порівняно з похідними сульфонілсечовини, які мають високий ступінь зв'язування з білками сироватки крові.

Алкоголь

Підвищений ризик виникнення лактатацидозу при гострій алкогольній інтоксикації, особливо у разі:

- голодування або недостатності харчування,
- печінкової недостатності.

Необхідно уникати вживання алкоголю і препаратів, що містять алкоголь.

Йодовмісні контрастні засоби

Внутрішньосудинне введення йодовмісних контрастих засобів може привести до ниркової недостатності, в результаті чого може накопичуватися метформін та виникати ризик розвитку лактатацидоза.

Потрібно відмінити метформін до, або під час проведення дослідження та не відновлювати його застосування упродовж 48 годин після проведення процедури аж до моменту повної оцінки функції нирок з підтвердженням нормальної функції нирок (дивись розділ: «Особливі заходи безпеки»).

Особливості застосування.

Загальні запобіжні заходи

Пацієнтам слід повідомити про те, що таблетку цього препарату слід ковтати цілою, не подрібнюючи та не розжовуючи, а також про те, що плівкова оболонка може інколи виводитися з організму з калом.

Гіпоглікемія

Оскільки препарат знижує рівень цукру у крові, це може призвести до розвитку гіпоглікемії, яка, виходячи з досвіду застосування інших похідних сульфонілсечовини, може рецидивувати. Тому пацієнт має залишатися під пильним медичним наглядом. До можливих симптомів гіпоглікемії належать головний біль, сильне відчуття голоду («вовчий» апетит), нудота, блювання, апатія, засинання, неспокій, порушення сну, тривожність, агресивність, порушення концентрації уваги, зниження пильності та реакції, депресія, сплутаність свідомості, порушення мовлення, афазія, порушення зору, тремор, парези, порушення чутливості, запаморочення, безпорадність, втрата самоконтролю, делірій, судоми центрального генезу, сонливість і втрата свідомості аж до коми, поверхневе дихання та брадикардія. Крім того, можуть мати місце ознаки адренергічної контррегуляції: надмірне потовиділення, липка шкіра, відчуття тривожності, тахікардія, артеріальна гіпертензія, відчуття серцебиття, напад стенокардії та аритмії серця.

Клінічна картина тяжкого нападу гіпоглікемії може нагадувати інсульт. Пацієнти з тяжкою гіпоглікемією потребують негайної терапії та огляду лікаря, в деяких випадках – госпіталізації. Контроль над гіпоглікемією майже завжди можна швидко встановити за допомогою негайного прийому вуглеводів (глюкози або цукру, наприклад, шматочка цукру, фруктового соку з цукром, чаю з цукром тощо). Для таких випадків хворі повинні мати при собі щонайменше приблизно 20 г цукру. Пацієнти, а також члени їхньої родини повинні бути поінформовані про ризик гіноглікемії, симптоми, лікування та фактори, що сприяють її виникненню. Може знадобитися допомога інших, щоб запобігти розвитку ускладнень. Штучні замінники цукру неефективні для контролю гіпоглікемії.

Молочнокислий ацидоз

Молочнокислий ацидоз – рідкісне, але досить серйозне метаболічне ускладнення, що розвивається внаслідок кумуляції метформіну під час лікування цим препаратом. Якщо цей стан виникає, то майже у 50 % випадків він закінчується летально. Молочнокислий ацидоз також може виникати при деяких патофізіологічних станах, таких як цукровий діабет, а також при будь-яких станах, що супроводжуються значною гіпоперфузією тканин і гіпоксемією. Для молочнокислого ацидозу характерне підвищення рівня лактату в крові (≥5 ммоль/л), зниження pH крові, порушення електролітного балансу, збільшення аніонного інтервалу та збільшення співвідношення лактат/піруват. У випадках, коли молочнокислий ацидоз спричинений метформіном, рівень метформіну у плазмі, як правило, перевищує 5 мкг/мл.

Частота зареєстрованих випадків молочнокислого ацидозу у хворих, які приймали метформіну гідрохлорид, дуже низька (приблизно 0,03 випадків/1000 пацієнто-років, у т.ч. приблизно 0,015 летальних випадків/1000 пацієнто-років). Зареєстровані випадки виникали переважно у хворих на діабет із вираженою нирковою недостатністю, спричиненою як власне ураженням нирок, так і зниженням ниркової гемодинаміки, дуже часто – при численній супутній терапевтичній /хірургічній патології та прийомі великої кількості лікарських засобів.

Ризик виникнення молочнокислого ацидозу зростає пропорційно до ступеня тяжкості ниркової дисфункції та віку хворого. Однак ризик виникнення молочнокислого ацидозу у хворих, які приймають метформін, можна значно зменшити шляхом постійного спостереження за функціонуванням нирок та застосування мінімальних ефективних доз метформіну.

Крім цього, при появі будь-яких станів, які супроводжуються гіпоксемією або дегідратацією, прийом цього лікарського засобу необхідно припинити.

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

Досить часто молочнокислий ацидоз починається майже непомітно та супроводжується тільки неспецифічними симптомами, такими як нездужання, міалгія, респіраторний дистрес-синдром, посилення сонливості та неспецифічний абдомінальний синдром. При більш вираженому ацидозі можуть спостерігатися гіпотермія, артеріальна гіпотензія та резистентна брадиаритмія. І пацієнт, і лікар повинні усвідомлювати, наскільки важливими можуть бути такі симптоми. Тому слід проінструктувати пацієнта, щоб він негайно повідомляв лікаря про появу подібних симптомів. Також можуть бути корисними дослідження таких показників як рівень електролітів та кетонових тіл у плазмі крові, рівень цукру в крові, pH крові, концентрація лактату та навіть рівень метформіну в крові. Якщо у хворого досягнуто стабілізації стану при прийомі будь-якої дози препарату Амарил® М СР, то виникнення неспецифічних шлунково-кишкових симптомів, які зазвичай спостерігаються на початку терапії, найімовірніше, не пов`язано із застосуванням препарату. Шлунково-кишкові симптоми, що виникли з часом, можуть бути спричинені молочнокислим ацидозом або іншим серйозним захворюванням. Плазматичний рівень лактату у венозній крові натще, що перевищує верхню межу норми, але нижчий 5 ммоль/л у пацієнтів, які приймають цей препарат, не обов'язково означає неминучу появу молочнокислого ацидозу. Він може пояснюватися іншими механізмами, такими як, наприклад, неконтрольований цукровий діабет або ожиріння, інтенсивне фізичне навантаження або ж проблема технічного характеру при проведенні аналізу крові.

Виникнення молочнокислого ацидозу слід запідозрити у будь-якого хворого на діабет, у якого наявний метаболічний ацидоз, а ознаки кетоацидозу (кетонурія та кетонемія) відсутні.

Молочнокислий ацидоз є станом, що вимагає невідкладного стаціонарного лікування. У пацієнтів з молочнокислим ацидозом, які отримують Амарил® М СР, його слід негайно відмінити та одразу вжити необхідних загальних підтримуючих заходи. У зв'язку з тим, що метформіну гідрохлорид виводиться шляхом діалізу (при кліренсі до 170 мл/хв за умов належної гемодинаміки), рекомендується негайно провести гемодіаліз з метою корекції ацидозу

та виведення накопиченого метформіну. Такі лікувальні заходи досить часто сприяють швидкому зникненню симптомів та одужанню пацієнта.

- Оптимальний рівень цукру в крові слід підтримувати за рахунок одночасного дотримання дієти та виконання фізичних вправ, а також, коли це необхідно, за рахунок зниження маси тіла та за допомогою регулярного прийому цього препарату. Клінічними симптомами недостатнього зниження рівня цукру в крові є збільшення частоти сечовиділення, сильна спрага, полідипсія та суха шкіра.
- Пацієнтів слід інформувати про користь та потенційний ризик, пов'язаний із застосуванням цього препарату, а також про важливість дотримання дієти та регулярного виконання фізичних вправ. Необхідно наголосити на важливості позитивної співпраці пацієнта з медичним персоналом.
- Реакцію на усі методи лікування діабету слід відстежувати шляхом періодичних визначень рівнів глюкози та гліколізованого гемоглобіну натще з метою зниження цих рівнів до норми. На початку лікування при встановлені дози рівень глюкози натще можна використовувати для визначення терапевтичної відповіді. Надалі потрібно контролювати концентрацію як глюкози, так і гліколізованого гемоглобіну. Визначення рівня гліколізованого гемоглобіну може бути особливо корисним для оцінки тривалого контролю.
- Якщо пацієнт отримує лікування, призначене іншим лікарем або фармацевтом (наприклад, під час госпіталізації, нещасного випадку, необхідності звернутися за медичною допомогою у вихідні дні), він повинен обов'язково повідомити йому про своє захворювання на цукровий діабет та про попереднє лікування.
- У виняткових стресових ситуаціях (наприклад при травмі, хірургічному втручанні, інфекційному захворюванні з пропасницею) регуляція рівня цукру в крові може бути порушена, і для забезпечення належного метаболічного контролю може виникнути необхідність тимчасового переведення хворого на інсулін.
- Лікування слід розпочинати з найнижчої ефективної дози. Під час лікування цим препаратом необхідно регулярно контролювати рівень цукру в крові та сечі. Крім цього, рекомендується визначати рівень глікозильованого гемоглобіну. Необхідно також оцінювати ефективність лікування, і якщо вона є недостатньою, потрібно одразу ж перевести хворого на іншу терапію.
- Контроль функції нирок: відомо, що Амарил® М СР виводиться переважно нирками, тому ризик кумуляції метформіну та розвитку молочнокислого ацидозу зростає пропорційно до ступеня тяжкості ниркової патології. Через це пацієнтам, у яких рівень креатиніну в сироватці крові перевищує верхню вікову межу норми, не можна приймати цей препарат. Хворим літнього віку потрібне ретельне титрування дози препарату Амарил® М СР для того, щоб визначити мінімальну дозу, що проявляє належний глікемічний ефект, оскільки з віком функція нирок знижується. У хворих літнього віку потрібно регулярно контролювати функцію нирок, а цей препарат зазвичай не слід титрувати до максимальної дози.

Перед початком лікування цим препаратом, а також щонайменше один раз на рік потрібно проводити оцінку функції нирок та підтверджувати їх нормальне функціонування. У хворих, у яких передбачається розвиток дисфункції нирок, функцію нирок слід оцінювати більш часто та при наявності ознак ниркової недостатності припиняти лікування препаратом. Особлива обережність необхідна на початку лікування антигіпертензивними засобами або діуретиками, а також у випадках, коли функція нирок може знижуватися на початку прийому НСПЗ.

- Цей лікарський засіб необхідно призначати лише пацієнтам, у яких було діагностовано цукровий діабет. Їх слід відрізняти від пацієнтів із захворюваннями, що супроводжуються діабетоподібними симптомами (нирковий діабет, порушення метаболізму глюкози літнього віку, порушення функції щитовидної залози тощо), в тому числі такими як порушення толерантності до глюкози або позитивні результати аналізу на наявність глюкози в сечі.
- Для деяких пацієнтів пероральні протидіабетичні препарати можуть вже більше бути непотрібними або може потребуватися зниження дози. У багатьох пацієнтів ефективність пероральних протидіабетичних препаратів знижується з часом через прогресування основного захворювання або інфекційного ускладнення. Таким чином, питання про продовження терапії

такими препаратами, їхні дози та супутню терапію необхідно визначати з огляду на споживання їжі, зміни маси тіла, рівні глюкози в крові, наявність інфекцій тощо.

- Гіпоксичні стани: серцево-судинний колапс (шок) будь-якого генезу, гостра застійна серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда та інші стани, для яких характерна гіпоксемія, можуть супроводжуватися появою молочнокислого ацидозу, а також можуть спричиняти преренальну азотемію. Якщо у хворих, які приймають Амарил® М СР, виникнуть подібні стани, препарат слід негайно відмінити.
- Вживання алкоголю: відомо, що алкоголь посилює дію метформіну на метаболізм лактату. Тому хворих необхідно застерегти від надмірного разового або хронічного вживання алкоголю під час прийому препарату Амарил® М СР.
- Порушення функції печінки: оскільки спостерігалися випадки виникнення молочнокислого ацидозу при порушенні функції печінки, цей препарат, як правило, не слід призначати хворим із клінічними або лабораторними ознаками хвороби печінки.
- Рівні вітаміну B_{12}: під час контрольованих клінічних досліджень, що тривали протягом 29 тижнів, майже у 7 % хворих, що приймали Амарил® М СР, спостерігалося зменшення рівня вітаміну B_{12} у сироватці крові нижче норми, що не супроводжувалося жодними клінічними проявами. Імовірно, це зниження зумовлене впливом комплексу вітамін B_{12}-інтринзінг фактор на абсорбцію вітаміну B_{12}, однак, воно дуже рідко супроводжується анемією і при припиненні прийому цього препарату або при призначенні вітаміну B_{12} досить швидко зникає.

Пацієнтам, які приймають Амарил® М СР, рекомендується щорічно проводити аналіз крові, а при виявленні відхилень від норми проводити необхідне обстеження та лікування.

У деяких осіб (із недостатнім рівнем споживання або засвоєння вітаміну B_{12} чи кальцію) спостерігається схильність до зниження рівня вітаміну B_{12}. Для таких хворих може бути корисним регулярне, кожні 2-3 роки, визначення рівня вітаміну B_{12} у сироватці крові.

- Зміна клінічного стану хворого з раніше контрольованим цукровим діабетом: при відхиленні лабораторних показників від норми або появі клінічних ознак захворювання (особливо нечітко виражених) у пацієнта, в якого раніше був досягнутий контроль над перебігом цукрового діабету при застосуванні таблеток метформіну гідрохлориду, потрібно негайного обстежити хворого щодо кетоацидозу та молочнокислого ацидозу. Необхідно визначити концентрацію електролітів і кетонових тіл у сироватці крові, рівень цукру в крові, а також, якщо є показання, pH крові, рівні лактату, пірувату та метформіну. При наявності будь-якої форми ацидозу прийом препарату Амарил® М СР слід негайно припинити та розпочати інші необхідні методи коригування.
- Втрата контролю над рівнем глюкози в крові: коли пацієнт, стан якого було стабілізовано за допомогою будь-якої антидіабетичної схеми лікування, отримує стрес, такий як підвищення температури, тремор, інфекція або хірургічне втручання, можлива тимчасова втрата глікемічного контролю. У таких випадках може виникнути необхідність відміни препарату та тимчасового переведення хворого на інсулін. Метформіну гідрохлорид можна знову призначити після усунення цього гострого епізоду. Якщо на тлі монотерапії метформіном або похідним сульфонілсечовини виникне вторинна втрата контролю глікемії, можна призначити комбіновану терапію метформіном та похідним сульфонілсечовини. Якщо на тлі комбінованої терапії метформіном та похідним сульфонілсечовини виникне вторинна втрата контролю глікемії, необхідно розглянути доцільність альтернативних підходів до лікування, в тому числі початок інсулінотерапії. Метформіну гідрохлорид необхідно відмінити за 48 годин до хірургічного втручання, що потребує загальної анестезії. Зазвичай його прийом не слід відновлювати раніше ніж через 48 годин потому.
- Особи, які виконують особливі завдання: для пацієнтів, які працюють на висоті або керують автомобілем, препарат слід призначати з обережністю, оскільки може виникнути молочнокислий ацидоз або серйозна відстрочена гіпоглікемія. Для дотримання обережності пацієнт та його родина повинні отримати повну інформацію про ризик розвитку молочнокислого ацидозу та гіпоглікемії. Пацієнтів слід інформувати про потенційні ризики і користь від застосування метформіну гідрохлориду та альтернативних схем лікування. Крім того, їх слід проінформувати про важливість дотримання вказівок щодо раціону харчування,

хлорпропамід), за пацієнтом слід ретельно спостерігати на предмет гіпоглікемії, оскільки можливе виникнення гіпоглікемії у результаті посилення ефекту препаратів.

При переведенні з комбінованої терапії окремими таблетованими препаратами: звичайна стартова доза – це доза глімепіриду та метформіну, що вже застосовується.

У разі необхідності дозу можна збільшити до найбільшої рекомендованої добової дози 8 мг глімепіриду та 2000 мг метформіну на добу, беручи до уваги терапію, що застосовується, ефективність або переносимість препарату. У зв'язку з цим необхідно ретельно контролювати рівні цукру у крові.

Добові дози глімепіриду, що перевищують 6 мг, є більш ефективними лише для невеликої кількості пацієнтів.

Препарат слід приймати 1 раз на добу перед або під час сніданку або першого основного прийому їжі.

Помилки у застосуванні препарату, наприклад пропуск прийому чергової дози, ніколи не можна виправляти шляхом наступного прийому більш високої дози.

Пацієнтів необхідно попередити про те, що цей препарат слід ковтати цілим, не розламуючи та не розжовуючи таблетку, оскільки вона має пролонговане вивільнення речовини.

Діти. Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені.

Передозування. Оскільки цей препарат містить глімепірид, передозування може призвести до зниження рівня цукру в крові. При виявленні передозування глімепіридом необхідно негайно повідомити про це лікаря. Якщо лікар ще не призначив лікування передозування, пацієнт повинен одразу прийняти цукор, бажано у вигляді глюкози. Терапевтичні заходи в основному полягають у запобіганні всмоктуванню шляхом викликання блювання та призначенні хворому лимонаду (або води) з активованим вугіллям (адсорбентом) та натрію сульфатом (проносним засобом).

Значні передозування та тяжкі реакції з такими ознаками як втрата свідомості або інші серйозні неврологічні порушення, є невідкладними медичними станами. За таких обставин необхідна термінова медична допомога та госпіталізація. У разі діагностування гіпоглікемічної коми або підозри на неї у зв'язку з серйозним передозуванням пацієнту необхідно ввести, наприклад, концентрований (50 %) розчин глюкози або 40 мл 20 % розчину у вигляді швидкої внутрішньовенної ін'єкції. Після цього слід вводити менш концентрований (10 %) розчин глюкози у вигляді внутрішньовенної інфузії у кількості, що дасть можливість підтримувати вміст глюкози в крові на рівні вище 100 мг/дл. Як альтернатива для дорослих можливе застосування глюкагону, наприклад, у дозах від 0,5 мг до 1 мг внутрішньовенно, підшкірно або внутрішньом'язово. За пацієнтом потрібно встановити постійний нагляд протягом 24–48 годин, оскільки після видимого клінічного одужання можливий повторний напад гіпоглікемії.

Зокрема, під час лікування гіпоглікемії, що виникла внаслідок випадкового прийому глімепіриду у немовлят та дітей раннього віку, слід ретельно розрахувати дозу глюкози, що призначається, а також здійснювати постійний контроль рівня глюкози в крові.

У разі прийому внутрішньо великих кількостей препарату у першу чергу призначати промивання шлунка із подальшим застосуванням активованого вугілля та натрію сульфату.

Оскільки цей препарат містить метформін, він може спричиняти молочнокислий ацидоз. У разі прийому внутрішньо до 85 г метформіну гідрохлориду гіпоглікемія не спостерігалася, хоча виникнення молочнокислого ацидозу за такої дози є можливим. Цей препарат виводиться під час гемодіалізу з кліренсом до 170 мл/хв за умови задовільної гемодинаміки. Отже, гемодіаліз можна застосовувати для виведення накопиченого препарату у пацієнтів з підозрою на передозування.

Внаслідок передозування метформіном може виникнути панкреатит.

Побічні реакції.

Виходячи з досвіду застосування препарату Амарил® М СР та даних про інші похідні сульфонілсечовини, необхідно враховувати можливість виникнення таких побічних дій препарату.

Молочнокислий ацидоз: див. розділ «Особливості застосування».

Гіпоглікемія: див. розділ «Особливості застосування».

З боку травного тракту: симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, у тому числі діарея, нудота, блювання, здуття шлунка, метеоризм та анорексія належать до найпоширеніших реакцій на цей препарат і виникають приблизно на 30 % частіше у пацієнтів, які приймають метформін, ніж у хворих, які приймають плацебо, зокрема на початку терапії із застосуванням цього препарату. Зазвичай ці симптоми минають самостійно. Інколи може виникати необхідність у зниженні дози. Оскільки симптоми з боку шлунково-кишкового тракту на початку лікування залежать від дози, їх виразність може бути меншою у разі поступового підвищення дози, що досягається за рахунок прийому препарату разом з їжею. Оскільки значна діарея та/або блювання можуть спричинити дегідратацію та екстраниркову азотемію, за таких обставин препарат слід тимчасово відмінити. Для пацієнтів, які були стабілізовані на цьому препараті, появу неспецифічних шлунково-кишкових симптомів не слід розглядати як наслідок терапії, за винятком ситуацій, коли супутні захворювання або лактатацидоз були виключені.

З боку нервової системи: приблизно 3 % пацієнтів можуть скаржитися на порушення смаку або металевий присмак у роті на початковому етапі лікування препаратом, але зазвичай він минає самостійно. Через зміни рівня глюкози у крові можуть виникати тимчасові порушення зору, особливо на початку лікування. Енцефалопатія.

Дерматологічні реакції: іноді – алергічні або псевдоалергічні реакції (наприклад, свербіж, кропив'янка або висипи, помірна еритема). Такі реакції майже завжди бувають помірними, але можуть прогресувати, супроводжуючись задишкою та зниженням артеріального тиску, аж до виникнення шоку. При виникненні кропив`янки слід негайно звернутися до лікаря.

З боку системи крові: можуть спостерігатися зміни в картині крові; рідко – тромбоцитопенія; у виняткових випадках – лейкопенія або гемолітична анемія (наприклад, еритроцитопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз). Потрібен ретельний контроль за станом хворого, оскільки під час лікування препаратами сульфонілсечовини були зареєстровані випадки апластичної анемії та панцитопенії. При виникненні цих явищ прийом препарату слід припинити та розпочати відповідне лікування. У період постмаркетингового нагляду повідомлялося про випадки виникнення тяжкої тромбоцитопенії з рівнем тромбоцитів менше 10000/мкл та тромбоцитопенічної пурпури (частота невідома).

Спостерігалося зниження рівня вітаміну B_{12} у сироватці крові (рівень фолієвої кислоти в сироватці крові істотно не знижувався). Незважаючи на це, під час прийому препарату була зареєстрована тільки мегалобластна анемія, збільшення частоти випадків невропатії не спостерігалося. Отже необхідно ретельно контролювати рівень вітаміну B_{12} у сироватці крові або періодично додатково вводити вітамін B_{12}.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: в окремих випадках можливе підвищення активності печінкових ферментів та порушення функції печінки (холестаз і жовтяниця), а також гепатит, який може прогресувати до печінкової недостатності.

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

Зниження рівня тиреотропного гормону у хворих з гіпотиреозом.

Гіпомагнеземія внаслідок діареї.

У разі можливого виникнення вище зазначених побічних реакцій, інших небажаних реакцій або неочікуваних змін пацієнти повинні негайно повідомити про це свого лікаря. Певні побічні реакції, в тому числі тяжка гіпоглікемія, особливі гематологічні зміни, тяжкі алергічні та псевдо-алергічні реакції та печінкова недостатність можуть становити загрозу життю при певних захворюваннях, і у разі виникнення таких реакцій пацієнти повинні негайно повідомити про це свого лікаря та припинити прийом препарату до подальших інструкцій лікаря.

Досвід післяреєстраційного застосування препарату в Кореї

У ході 4-річного дослідження з післяреєстраційного нагляду, в якому взяли участь 643 пацієнти та яке проводилося в Кореї з метою повторної оцінки препарату, частота небажаних явищ, незалежно від наявності причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням препарату, становила 2,02 % (13/643 пацієнтів, 16 випадків).

Частота побічних реакцій на препарат, для яких існування причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням препарату не може бути виключена, становила 1,24 % (8/643 пацієнтів, 10 випадків), серед яких були гіпоглікемія з частотою 0,62 % (4/643 пацієнтів, 4 випадки), нудота з частотою 0,47 % (3/643 пацієнтів, 3 випадки), артеріальна гіпертензія, діарея, гіперемія з частотою по 0,16 % для кожного з цих явищ (1/643 пацієнтів, 1 випадок).

Частота неочікуваних побічних явищ, для яких існування причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням препарату не може бути виключена, становила 0,31 % (2/643 пацієнтів, 2 випадки), серед яких були артеріальна гіпертензія та гіперемія з частотою по 0,16 % для кожного з цих явищ (1/643 пацієнтів, 1 випадок).

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Зберігати при температурі нижче +30 °С.

Упаковка.

№ 30 (10х3): по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

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

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Даепунсандан-ро, 78, Даесо-м'єон, Еумсонг-гун, Чунгчеонгбук-до, Республіка Корея/
78, Daepungsandan-ro, Daeso-myeon, Eumseong-gun, Chungcheongbuk-do, Republic of Korea.

Заявник.

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

Місцезнаходження заявника та адреса місця провадження його діяльності.

Даепунсандан-ро, 78, Даесо-м'єон, Еумсонг-гун, Чунгчеонгбук-до, Республіка Корея/
78, Daepungsandan-ro, Daeso-myeon, Eumseong-gun, Chungcheongbuk-do, Republic of Korea.

Дата останнього перегляду.

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

13.10.2016