Инструкция по применению
Амарил М Таблетки 2 мг + 500 мг 30 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки покрытые оболочкой
Страна: Южная Корея
Производитель: Санофи
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Глимепирид+Метформин
Количество в упаковке: 30
Дозировка действующего вещества: 2 мг +500 мг
Срок годности: 36



Действующее вещество

Глимепирид+Метформин

Состав

Действующее вещество: Глимепирид микронизированный, Метформина гидрохлоридКонцентрация действующего вещества (мг): 502

Форма выпуска

Таблетки покрытые оболочкой

Фармакокинетика

ГлимепиридВсасываниеПри многократном приеме препарата внутрь в суточной дозе 4 мг Cmax в сыворотке крови достигается примерно через 2.5 ч и составляет 309 нг /мл. Существует линейное соотношение между дозой и Cmax глимепирида в плазме крови, а также между дозой и AUC. При приеме внутрь глимепирида его абсолютная биодоступность является полной. Прием пищи не оказывает существенного влияния на всасывание, за исключением незначительного замедления его скорости. РаспределениеДля глимепирида характерны очень низкий Vd (около 8.8 л), приблизительно равный Vd альбумина, высокая степень связывания с белками плазмы (более 99%) и низкий клиренс (около 48 мл/мин).Глимепирид выделяется с грудным молоком и проникает через плацентарный барьер. Глимепирид плохо проникает через ГЭБ.Сравнение однократного и многократного (2 раза/сут) приема глимепирида

не выявило достоверных различий в фармакокинетических показателях, а их вариабельность у разных пациентов была незначительной. Значимое накопление глимепирида отсутствовало.МетаболизмГлимепирид метаболизируется в печени с образованием двух метаболитов - гидроксилированного и карбоксилированного производных, которые обнаруживаются в моче и в кале.ВыведениеТ1/2 при плазменных концентрациях препарата в сыворотке, соответствующих многократному приему, составляет приблизительно 5-8 ч. После приема глимепирида в высоких дозах Т1/2 несколько увеличивается.После однократного приема внутрь 58% глимепирида выводится почками (в виде метаболитов) и 35% - через кишечник. Неизмененное активное вещество в моче не обнаруживается.Терминальный Т1/2 гидроксилированного и карбоксилированного метаболитов глимепирида составляет соответственно 3-5 ч и 5-6 ч.Фармакокинетика в особых клинических случаяхУ пациентов разного пола и различных возрастных групп фармакокинетические показатели у глимепирида являются одинаковыми.У пациентов с нарушениями функции почек (с низким КК) наблюдалась тенденция к увеличению клиренса глимепирида и к снижению его средних концентраций в сыворотке крови, что по всей вероятности, обусловлено более быстрым выведением глимепирида вследствие более низкого связывания его с белками плазмы крови. Таким образом, у данной категории пациентов не имеется дополнительного риска кумуляции глимепирида. МетформинВсасываниеПосле приема внутрь метформин абсорбируется из ЖКТ достаточно полно. Абсолютная биодоступность составляет 50-60%. Cmax в плазме составляет примерно 2 мкг/мл и достигается через 2.5 ч. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и замедляется.Распределение и метаболизмМетформин быстро распределяется в ткани, практически не связывается с белками плазмы. Подвергается метаболизму в очень слабой степени.ВыведениеТ1/2 составляет приблизительно 6.5 ч. Выводится почками. Клиренс у здоровых добровольцев составляет 440 мл/мин (в 4 раза больше, чем КК), что свидетельствует о наличии активной канальцевой секреции метформина.Фармакокинетика в особых клинических случаяхПри почечной недостаточности появляется риск кумуляции препарата.Фармакокинетика препарата Амарил М с фиксированными дозами глимепирида и метформинаЗначения Cmax и AUC при приеме комбинированного препарата с фиксированными дозами (таблетка, содержащая глимепирид 2 мг + метформин 500 мг) соответствуют критериям биоэквивалентности при сравнении с этими же показателями при приеме той же комбинации в виде отдельных препаратов (таблетка глимепирида 2 мг и таблетка метформина 500 мг).Кроме этого, было показано дозопропорциональное увеличение Cmax и AUC глимепирида при увеличении его дозы в комбинированных препаратах с фиксированными дозами с 1 мг до 2 мг при постоянной дозе метформина (500 мг) в составе этих препаратов. Кроме этого, не наблюдалось никаких значимых различий в отношении безопасности,

включая профиль нежелательных эффектов, между пациентами, принимавшими препарат Амарил М 1 мг+500 мг и пациентами, принимавшими препарат Амарил М 2 мг+500 мг.

Показания

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при климактерических расстройствах, связанных с дефицитом эстрогенов: инволюционные изменения кожи и мочеполового тракта, уменьшение плотности костной ткани, психоэмоциональная лабильность, вегето- сосудистые нарушения. Опыт применения у женщин старше 65 лет ограничен.

Способ применения и дозы

Амарил М следует принимать 1 или 2 раза/сутки во время приема пищи. Максимальная доза метформина на один прием составляет 1000 мг. Максимальная суточная доза: для глимепирида - 8 мг, для метформина - 2000 мг. Только у небольшого количества пациентов более эффективна суточная доза глимепирида более 6 мг. Для того чтобы избежать развития гипогликемии, начальная доза препарата Амарил М не должна превышать суточные дозы глимепирида и метформина, которые уже принимает пациент. При переводе пациентов с приема комбинации отдельных препаратов глимепирида и метформина на Амарил М его доза определяется на основании уже принимаемых доз глимепирида и метформина в виде отдельных препаратов. При необходимости увеличения дозы суточную дозу препарата Амарил М следует титровать с шагом только в 1 таблетку препарата Амарил М 1 мг+250 мг или 1/2 таблетки препарата Амарил М 2 мг+500 мг. Продолжительность лечения: обычно лечение препаратом Амарил М проводится длительно.

Противопоказания

Сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз (в т. ч. в анамнезе), диабетическая кома и прекома; острый или хронический метаболический ацидоз; тяжелое нарушение функции печени (отсутствие опыта применения; для обеспечения адекватного гликемического контроля необходимо лечение инсулином); пациенты, находящиеся на гемодиализе (отсутствие опыта применения); почечная недостаточность и нарушение функции почек (концентрация креатинина в плазме ≥1,5 мг/дл (135 мкмоль/л) у мужчин и ≥1,2 мг/дл (110 мкмоль/л) у женщин или снижение КК (повышенный риск развития лактацидоза и других побочных эффектов метформина); острые состояния, при которых возможно нарушение функции почек (дегидратация, тяжелые инфекции, шок, внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ); острые и хронические заболевания, которые могут вызывать тканевую гипоксию (сердечная или дыхательная недостаточность, острый и подострый инфаркт миокарда, шок); склонность к развитию лактацидоза, лактацидоз в анамнезе; стрессовые ситуации (тяжелые травмы, ожоги, хирургические операции, тяжелые инфекции с лихорадочным состоянием, септицемия); истощение, голодание, соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 кал/сутки); нарушение всасывания пищи и лекарственных препаратов в ЖКТ (при кишечной непроходимости, парезе кишечника, диарее, рвоте); хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация; дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность, планирование беременности; период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (недостаточный опыт клинического применения); повышенная чувствительность к компонентам препарата; повышенная чувствительность к производным сульфонилмочевины, сульфаниламидным препаратам или бигуанидам.

Применение при беременности и кормлении грудью

ЛактацидозЛактацидоз является редким, но тяжелым (с высокой смертностью при отсутствии надлежащего лечения) метаболическим осложнением, которое развивается в результате накопления метформина во время лечения. Случаи лактацидоза при приеме метформина наблюдались, главным образом, у пациентов с сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. Частота развития лактацидоза может и должна быть снижена за счет оценки наличия у пациентов других ассоциированных факторов риска развития лактацидоза, таких как плохо контролируемый сахарный диабет, кетоацидоз, длительное голодание, интенсивное употребление напитков, содержащих этанол, печеночная недостаточность и состояния, сопровождающиеся гипоксией тканей.Лактацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болями в животе и гипотермией, с последующим развитием

комы. Диагностическими лабораторными проявлениями являются повышение концентрации лактата в крови (>5 ммоль/л), снижение pH крови, нарушение водно-электролитного баланса с увеличением дефицита анионов и соотношения лактат/пируват. В случаях, когда причиной лактацидоза является метформин, плазменная концентрация метформина, как правило, составляет >5 мкг/мл. При подозрении на развитие лактацидоза прием метформина должен быть немедленно прекращен, и пациент должен быть немедленно госпитализирован.Частота зарегистрированных случаев лактацидоза у пациентов, принимающих метформин, очень низкая (около 0.03 случаев/1000 пациенто-лет). Зарегистрированные случаи встречались, главным образом, у пациентов сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью, в т.ч. с врожденными заболеваниями почек и гипоперфузией почек, часто при наличии многочисленных сопутствующих состояний, требующих медикаментозного и хирургического лечения.Риск развития лактацидоза возрастает по мере выраженности нарушений функции почек и с возрастом. Вероятность лактацидоза при приеме метформина можно значительно снизить при регулярном контроле почечной функции и применении минимальных эффективных доз метформина. По этой же причине при состояниях, сопряженных с гипоксемией или дегидратацией, необходимо избегать приема препарата Амарил М.В связи с тем, что нарушение функции печени может значительно ограничить выведение лактата, следует избегать применения препарата Амарил М у пациентов с клиническими или лабораторными признаками заболеваний печени.Кроме того, прием препарата Амарил М следует временно прекратить перед проведением рентгеновских исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащих контрастных веществ и перед хирургическими вмешательствами. Прием метформина следует прервать на период 48 ч до и 48 ч после оперативного вмешательства с применением общей анестезии.Часто лактацидоз развивается постепенно и проявляется только неспецифическими симптомами, такими как плохое самочувствие, миалгия, нарушения дыхания, нарастающая сонливость и неспецифические нарушения со стороны ЖКТ. При более выраженном ацидозе возможно развитие гипотермии, снижения АД и резистентной брадиаритмии. Как пациент, так и лечащий врач должны знать, насколько важными могут оказаться эти симптомы. Следует проинструктировать пациента, чтобы он в случае возникновения таких симптомов немедленно поставил в известность врача. Для уточнения диагноза лактацидоза необходимо провести определение концентрации электролитов и кетонов в крови, концентрации глюкозы в крови, pH крови, концентрации лактата и метформина в крови. Плазменная концентрация лактата в венозной крови натощак, превышающая верхний предел нормы, но ниже 5 ммоль/л у пациентов, принимающих метформин, не обязательно указывает на лактацидоз; ее повышение может быть объяснено другими механизмами, такими как плохо контролируемый сахарный диабет или ожирение,

интенсивная физическая нагрузка или технические погрешности при заборе крови на анализ.Следует предположить наличие лактацидоза у пациента с сахарным диабетом с метаболическим ацидозом при отсутствии кетоацидоза (кетонурии и кетонемии). Лактацидоз является критическим состоянием, требующим стационарного лечения. В случае лактацидоза следует немедленно отменить прием препарата Амарил М и приступить к общим поддерживающим мерам. Метформин удаляется из крови с помощью гемодиализа с клиренсом до 170 мл/мин, поэтому 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.Контроль эффективности леченияЭффективность любой гипогликемической терапии следует контролировать путем периодического контроля концентрации глюкозы и гликозилированного гемоглобина в крови. Целью лечения является нормализация этих показателей. Концентрация гликозилированного гемоглобина позволяет проводить оценку гликемического контроля.ГипогликемияНа первой неделе лечения необходим тщательный мониторинг из-за риска развития гипогликемии, особенно при повышенном риске ее развития (пациенты, не нежелающие или неспособные следовать рекомендациям врача, чаще всего пациенты пожилого возраста; при плохом питании, нерегулярных приемах пищи, при пропусках приемов пищи; при несоответствии между физической нагрузкой и потреблением углеводов; при изменениях в диете, при потреблении этанола особенно в комбинации с пропуском приемов пищи; при нарушении функции почек; при тяжелых нарушениях функции печени; при некоторых некомпенсированных нарушениях эндокринной системы (например, некоторые нарушения функции щитовидной железы и недостаточность гормонов передней доли гипофиза или коры надпочечников; при одновременном применении некоторых других лекарственных препаратов, влияющих на углеводный обмен.В таких случаях необходим тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови. Пациент должен сообщать врачу об этих факторах риска и о симптомах гипогликемии, если таковые имеют место. При наличии факторов риска гипогликемии может потребоваться коррекция дозы данного препарата либо всей терапии. Такой подход используется всяких раз, когда во время терапии развивается какое-либо заболевание или происходит изменение образа жизни пациента. Симптомы гипогликемии, отражающие адренергическую противогипогликемическую регуляцию в ответ на развивающуюся гипогликемию, могут быть менее выраженными или вообще отсутствовать, если гипогликемия развивается постепенно, а также у пациентов пожилого возраста, при вегетативной невропатии или при одновременно проводимой терапии бета-адреноблокаторами, клонидином, гуанетидином и другими симпатолитиками.Почти всегда гипогликемию можно быстро купировать с помощью немедленного приема углеводов (глюкозы или сахара, например, кусок сахара,

фруктовый сок, содержащий сахар, чай с сахаром). С этой целью пациент должен носить при себе, по крайней мере, не менее 20 г сахара. Ему может потребоваться помощь окружающих во избежание осложнений. Заменители сахара неэффективны. По опыту применения других препаратов сульфонилмочевины известно, что, несмотря на начальную действенность предпринятых контрмер, гипогликемия может повториться, поэтому пациенты должны оставаться под тщательным наблюдением. Развитие тяжелой гипогликемии требует незамедлительного лечения и врачебного наблюдения, в некоторых случаях - стационарного лечения.Общие указанияНеобходимо поддерживать целевую гликемию с помощью комплексных мер: соблюдения диеты и выполнения физических упражнений, снижения массы тела, а если необходимо, то и регулярного приема гипогликемических препаратов. Пациентов следует информировать о важности соблюдения диетических предписаний и проведения регулярных физических упражнений.К клиническим симптомам неадекватно регулируемой гликемии в крови относятся олигурия, жажда, патологически сильная жажда, сухая кожа и другие.Если лечение пациенту проводит не лечащий врач (например, госпитализация, несчастный случай, необходимость в визите к врачу в выходной день), пациент должен поставить его в известность о заболевании сахарным диабетом и о проводимом лечении.В стрессовых ситуациях (например, травма, хирургическое вмешательство, инфекционное заболевание с лихорадкой) гликемический контроль может нарушиться, а для обеспечения необходимого метаболического контроля может потребоваться временный переход на инсулинотерапию.Мониторинг функции почекИзвестно, что метформин выводится, главным образом, почками. При нарушении функции почек увеличивается риск кумуляции метформина и развития лактацидоза. При концентрации креатинина в сыворотке крови, превышающей верхний возрастной предел нормы, принимать Амарил М не рекомендуется. Для пациентов пожилого возраста необходимо тщательное титрование дозы метформина, чтобы подобрать минимальную эффективную дозу, так как с возрастом функция почек снижается. Функцию почек у пациентов пожилого возраста следует регулярно контролировать, и, как правило, не следует повышать дозу метформина до его максимальной суточной дозы. Одновременный прием других лекарственных препаратов может влиять на функцию почек или на выведение метформина или вызвать значительные изменения гемодинамики.Рентгенологические исследования с внутрисосудистым введением йодсодержащих контрастных веществ (например, внутривенная урография, внутривенная холангиография, ангиография и КТ с применением контрастного вещества): контрастные в/в йодсодержащие вещества, предназначенные для проведения исследований, могут вызвать острое нарушение функции почек, их применение ассоциируется с развитием лактацидоза у пациентов, принимающих метформин. Если планируется проведение такого исследования, Амарил М

необходимо отменить до проведения процедуры и не возобновлять его прием в последующие после процедуры 48 ч. Возобновить лечение препаратом Амарил можно только после контроля и получения нормальных показателей почечной функции. Состояния, при которых возможно развитие гипоксииКоллапс или шок любого происхождения, острая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда и другие состояния, характеризующиеся гипоксемией и гипоксией тканей, могут также вызывать преренальную почечную недостаточность и увеличивать риск развития лактацидоза. Если у пациентов, принимающих данный препарат, возникнут такие состояния, следует немедленно отменить препарат.Хирургические вмешательстваПри любом плановом хирургическом вмешательстве необходимо за 48 ч прекратить терапию данным препаратом (за исключением небольших процедур, не требующих ограничений в приеме пищи и жидкости), терапию нельзя возобновлять до тех пор, пока не восстановится пероральный прием пищи и почечная функция не будет признана нормальной.Прием алкоголя (напитков, содержащих этанол)Известно, что этанол усиливает действие метформина на метаболизм лактата. Следует предостерегать пациентов от потребления напитков, содержащих этанол, во время приема препарата Амарил М.Нарушение функции печениПоскольку в некоторых случаях нарушению функции печени сопутствовал лактацидоз, пациентам с клиническими или лабораторными признаками поражения печени следует избегать применения данного препарата.Изменение в клиническом состоянии пациента с ранее контролируемым сахарным диабетомПациент сахарным диабетом, ранее хорошо контролируемым приемом метформина, подлежит немедленному обследованию, особенно при нечетко и плохо распознанном заболевании, для исключения кетоацидоза и лактацидоза. В исследование должно включаться: определение электролитов и кетоновых тел сыворотки крови, концентрация глюкозы в крови и, если необходимо, pH крови, концентрации в крови лактата, пирувата и метформина. В случае наличия любой из форм ацидоза Амарил М следует немедленно отменить и назначить другие препараты для поддержания гликемического контроля.Информация для пациентовСледует проинформировать пациентов о возможном риске и о пользе данного препарата, а также об альтернативных способах лечения. Необходимо также хорошо разъяснить всю важность соблюдения указаний по диете, выполнения регулярной физической нагрузки и регулярного контроля концентрации глюкозы в крови, гликозилированного гемоглобина, функции почек и гематологических показателей, а также о риске развития гипогликемии, о ее симптомах и лечении, а также о состояниях, предрасполагающих к ее развитию.Концентрация витамина B12 в кровиСнижение концентрации витамина B12 в сыворотке крови ниже нормы при отсутствии клинических проявлений наблюдалось, примерно, у 7% пациентов, принимавших Амарил М, тем не менее, оно очень редко сопровождается анемией и при отмене

данного препарата или при введении витамина B12 быстро было обратимо. Пациенты с недостаточным потреблением или усвоением витамина B12 предрасположены к снижению концентрации витамина B12. Для таких пациентов может быть полезно регулярное, каждые 2-3 года определение в сыворотке крови концентрации витамина B12.Лабораторный контроль безопасности леченияСледует периодически контролировать гематологические показатели (гемоглобин или гематокрит, количество эритроцитов) и показатели функции почек (концентрация креатинина сыворотке крови) не менее одного раза в год у пациентов с нормальной функцией почек, и как минимум 2-4 раза в год у пациентов с концентрацией креатинина в сыворотке крови на ВГН и у пациентов пожилого возраста. При необходимости пациенту показано соответствующее обследование и лечение любых, явных патологических изменений. Несмотря на то, что при приеме метформина развитие мегалобластной анемии наблюдали редко, при подозрении на нее следует провести обследование для исключения дефицита витамина B12.Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмамиСкорость реакций пациента могут ухудшаться в результате гипогликемии и гипергликемии, особенно в начале лечения или после изменений в лечении, или при нерегулярном приеме препарата. Это может повлиять на способности, необходимые для управления транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности. Следует предупреждать пациентов о необходимости соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, особенно в случае склонности к развитию гипогликемии и/или уменьшения выраженности ее предвестников.

Побочные действия

Взаимодействие глимепирида с другими лекарственными препаратамиКогда пациенту, принимающему глимепирид, одновременно назначают или отменяют другие лекарственные препараты, возможны нежелательные реакции: усиление или ослабление гипогликемического действия глимепирида. Исходя из клинического опыта применения глимепирида и других препаратов сульфонилмочевины, следует учитывать перечисленное ниже лекарственное взаимодействие.С лекарственными средствами, являющимися индукторами и ингибиторами изофермента CYP2C9: глимепирид метаболизируется при участии изофермента CYP2C9. На его метаболизм оказывает влияние одновременное применение индукторов изофермента CYP2C9, например, рифампицина (риск уменьшения гипогликемического эффекта глимепирида при одновременном применении с индукторами изофермента CYP2C9 и увеличение риска развития гипогликемии в случае их отмены без коррекции дозы глимепирида) и ингибиторов изофермента CYP2C9, например, флуконазола (повышение риска развития гипогликемии и побочных эффектов глимепирида при его

одновременном приеме с ингибиторами изофермента CYP2C9 и риск уменьшения его гипогликемического эффекта при их отмене без коррекции дозы глимепирида).С лекарственными средствами, усиливающими гипогликемическое действие глимепирида: инсулин и гипогликемические препараты для приема внутрь, ингибиторы АПФ, анаболические стероиды, мужские половые гормоны, хлорамфеникол, непрямые антикоагулянты производные кумарина, циклофосфамид, дизопирамид, фенфлурамин, фенирамидол, фибраты, флуоксетин, гуанетидин, ифосфамид, ингибиторы МАО, миконазол, флуконазол, аминосалициловая кислота, пентоксифиллин (высокие дозы парентерально), фенилбутазон, азапропазон, оксифенбутазон, пробенецид, противомикробные препараты производные хинолона, салицилаты, сульфинпиразон, кларитромицин, сульфаниламидные противомикробные препараты, тетрациклины, тритоквалин, трофосфамид: повышение риска развития гипогликемии при одновременном применении данных препаратов с глимепиридом и риск ухудшения гликемического контроля при их отмене без коррекции дозы глимепирида.С лекарственными препаратами, ослабляющими гипогликемическое действие: ацетазоламид, барбитураты, ГКС, диазоксид, диуретики, эпинефрин (адреналин) или другие симпатомиметики, глюкагон, слабительные (длительное применение), никотиновая кислота (высокие дозы), эстрогены, прогестагены, фенотиазины, фенитоин, рифампицин, гормоны щитовидной железы: риск ухудшения гликемического контроля при совместном применении с этими препаратами и повышение риска развития гипогликемии в случае их отмены без коррекции дозы глимепирида.С блокаторами гистаминовых Н2-рецепторов, бета-адреноблокаторами, клонидином, резерпином, гуанетидином: возможно как усиление, так и уменьшение гипогликемического эффекта глимепирида. Необходим тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови. Бета-адреноблокаторы, клонидин, гуанетидин и резерпин в результате блокирования реакций симпатической нервной системы в ответ на гипогликемию могут делать развитие гипогликемии более незаметным для пациента и врача и тем самым повышать риск ее возникновения.С этанолом: острое и хроническое употребление этанола может непредсказуемо либо ослаблять, либо усиливать гипогликемический эффект глимепирида.С непрямыми антикоагулянтами, производными кумарина: глимепирид может как усиливать, так и уменьшать эффекты непрямых антикоагулянтов, производных кумарина.С секвестрантами желчных кислот: колесевелам связывается с глимепиридом и уменьшает всасывание глимепирида из ЖКТ. В случае применения глимепирида, по крайней мере, за 4 ч до приема внутрь колесевелама какого-либо взаимодействия не наблюдается. Поэтому глимепирид необходимо принимать, по крайней мере, за 4 ч до приема колесевелама. Взаимодействие метформина с другими лекарственными препаратамиНерекомендуемые комбинацииС этанолом: при острой алкогольной интоксикации увеличивается риск развития лактацидоза, особенно в случае пропуска

или недостаточного приема пищи, наличия печеночной недостаточности. Следует избегать приема алкоголя (этанола) и содержащих этанол препаратов.С йодсодержащими контрастными веществами: внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных препаратов может приводить к развитию почечной недостаточности, что в свою очередь может привести к накоплению метформина и увеличению риска развития лактацидоза. Прием метформина следует прекратить до исследования или во время исследования и не возобновлять в течение 48 ч после него; возобновление приема метформина возможно только после исследования и получения нормальных показателей функции почек.С антибиотиками, обладающими выраженным нефротоксическим эффектом (гентамицин): увеличение риска развития лактацидоза.Сочетания препаратов с метформином, которые требуют соблюдения осторожностиС ГКС (системными и для местного применения), бета2-адреностимуляторами и диуретиками, имеющими внутреннюю гипергликемическую активность: следует проинформировать пациента о необходимости проведения более частого мониторинга утренней концентрации глюкозы в крови, особенно в начале комбинированной терапии. Может потребоваться коррекция доз гипогликемической терапии во время применения или после отмены вышеуказанных препаратов.С ингибиторами АПФ: ингибиторы АПФ могут уменьшать концентрацию глюкозы в крови. Может потребоваться коррекция доз гипогликемической терапии во время применения или после отмены ингибиторов АПФ.С препаратами, усиливающими гипогликемическое действие метформина: инсулин, препараты сульфонилмочевины, анаболические стероиды, гуанетидин, салицилаты (в т.ч. ацетилсалициловая кислота), бета-адреноблокаторы (в т.ч. пропранолол), ингибиторы МАО: в случае одновременного применения этих препаратов с метформином необходимы тщательное наблюдение за пациентом и контроль концентрации глюкозы в крови, так как возможно усиление гипогликемического действия метформина.С препаратами, ослабляющими гипогликемическое действие метформина: эпинефрин, ГКС, гормоны щитовидной железы, эстрогены, пиразинамид, изониазид, никотиновая кислота, фенотиазины, тиазидные диуретики и диуретики других групп, пероральные контрацептивы, фенитоин, симпатомиметики, блокаторы медленных кальциевых каналов: в случае одновременного применения этих препаратов с метформином необходимы тщательное наблюдение за пациентом и контроль концентрации глюкозы в крови, т.к. возможно ослабление гипогликемического действия. Взаимодействие, которое следует принимать во вниманиеС фуросемидом: в клиническом исследовании по взаимодействию метформина и фуросемида при их однократном приеме у здоровых добровольцев было показано, что одновременное применение этих препаратов влияет на их фармакокинетические показатели. Фуросемид увеличивал Cmax метформина в плазме крови на 22%, а AUC на 15% без каких-либо существенных изменений почечного клиренса метформина. При

применении с метформином Cmax и AUC фуросемида снижались на 31% и 12%, соответственно, по сравнению с монотерапией фуросемидом, а терминальный T1/2 уменьшился на 32% без каких-либо существенных изменений почечного клиренса фуросемида. Информация о взаимодействии метформина и фуросемида при длительном применении отсутствует.С нифедипином: в клиническом исследовании взаимодействия метформина и нифедипина при их однократном приеме у здоровых добровольцев было показано, что одновременное применение нифедипина повышает Cmax и AUC метформина в плазме крови на 20% и 9%, соответственно, а также повышает количество метформина, выделяющееся почками. Метформин оказывал минимальный эффект на фармакокинетику нифедипина.С катионными препаратами (амилорид, дикогсин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм и ванкомицин): катионные препараты, выводящиеся с помощью канальцевой секреции в почках, теоретически способны взаимодействовать с метформином в результате конкуренции за общую канальцевую транспортную систему. Такое взаимодействие между метформином и пероральным циметидином наблюдали у здоровых добровольцев в клинических исследованиях взаимодействия метформина и циметидина при однократном и многократном применении, где отмечалось 60% увеличение Cmax в плазме и общей концентрации метформина в крови и 40% увеличение плазменного и общего AUC метформина. При однократном приеме изменений T1/2 не было. Метформин не влиял на фармакокинетику циметидина. Несмотря на то, что такое взаимодействие остается чисто теоретическими (за исключением циметидина), следует обеспечить тщательный мониторинг пациентов и проводить коррекцию дозы метформина и/или взаимодействующего с ним лекарственного препарата в случае одновременного приема катионных препаратов, выводящихся из организма секреторной системой проксимальных канальцев почек.С пропранололом, ибупрофеном: у здоровых добровольцев в исследованиях по однократному приему метформина и пропранолола, а также метформина и ибупрофена не наблюдалось изменений их фармакокинетических показателей.

Передозировка

ГлимепиридНа основании клинического опыта применения глимепирида и известных данных о других производных сульфонилмочевины, возможно развитие перечисленных ниже неблагоприятных реакций. Со стороны обмена веществ и питания: возможно развитие гипогликемии, которая может носить затяжной характер. Симптомы развивающейся гипогликемии - головная боль, острое чувство голода, тошнота, рвота, слабость, вялость, расстройства сна, беспокойство, агрессивность, снижение концентрации внимания, снижение бдительности и замедление

психомоторных реакций, депрессия, спутанность сознания, речевые расстройства, афазия, нарушения зрения, тремор, парез, нарушение чувствительности, головокружение, беспомощность, потеря самоконтроля, делирий, судороги, сонливость и потеря сознания вплоть до развития комы, поверхностное дыхание и брадикардия. Кроме этого, возможно развитие симптомов адренергической противогликемической регуляции в ответ на развивающуюся гипогликемию, таких как повышенное потоотделение, липкость кожных покровов, повышенная тревожность, тахикардия, повышение АД, чувство усиленного сердцебиения, стенокардия и нарушения сердечного ритма. Клиническая картина приступа тяжелой гипогликемии может напоминать острое нарушение мозгового кровообращения. Симптомы почти всегда разрешаются после устранения гипогликемии. Со стороны органа зрения: временное ухудшение зрения, особенно в начале лечения, из-за колебания концентрации глюкозы в крови. Причиной ухудшения зрения является временное изменение набухаемости хрусталиков, зависящее от концентрации глюкозы в крови, и за счет этого изменение их показателя преломления. Со стороны пищеварительной системы: развитие желудочно-кишечных симптомов, таких как тошнота, рвота, чувство переполнения желудка, боли в животе и диарея. Со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит, повышение активности печеночных ферментов и/или холестаз и желтуха, которые могут прогрессировать до угрожающей жизни печеночной недостаточности, но могут подвергаться обратному развитию после отмены глимепирида. Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения, в отдельных случаях - лейкопения или гемолитическая анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз или панцитопения. После выхода препарата на рынок описаны случаи тяжелой тромбоцитопении (с количеством тромбоцитов менее, 10 000/мкл) и тромбоцитопенической пурпуры. Со стороны иммунной системы: аллергические или псевдоаллергические реакции (например, зуд, крапивница или высыпания). Эти реакции почти всегда носят легкую форму, однако могут переходить в тяжелую форму с одышкой или снижением АД, вплоть до развития анафилактического шока. В случае развития крапивницы следует незамедлительно сообщить об этом врачу. Возможна перекрестная аллергия с другими производными сульфонилмочевины, сульфаниламидами, или подобными им веществами. Аллергический васкулит. Прочие: фотосенсибилизация, гипонатриемия. МетформинСо стороны обмена веществ: лактацидоз. Со стороны пищеварительной системы: желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота диарея, боли в животе, повышенное газообразование, метеоризм и анорексия) - самые частые реакции при монотерапии метформином - встречаются примерно на 30% чаще, чем при приеме плацебо, особенно, в начальном периоде лечения. Эти симптомы, преимущественно, временные, при продолжении лечения спонтанно разрешаются. В отдельных случаях может быть полезным временное снижение дозы. В связи с тем, что развитие

желудочно-кишечных симптомов в начальном периоде лечения является дозозависимым, эти симптомы можно уменьшить за счет постепенного увеличения дозы и приема препарата во время еды. Поскольку сильная диарея и (или) рвота могут привести к дегидратации и преренальной азотемии, при их появлении следует временно прекратить прием препарата Амарил М. Появление неспецифических желудочно-кишечных симптомов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, со стабилизированным состоянием на фоне приема препарата Амарил М может быть связано не только с терапией, но и с интеркуррентными заболеваниями или развитием лактацидоза. В начале лечения метформином примерно у 3% пациентов возможны появление неприятного или металлического вкуса во рту, который, обычно, спонтанно исчезает. Со стороны печени и желчевыводящих путей: отклонение от нормы показателей функциональных печеночных тестов или гепатит, которые подвергались обратному развитию при прекращении приема метформина. При развитии вышеуказанных или других нежелательных реакций пациенту следует незамедлительно сообщить об этом своему лечащему врачу. Так как некоторые нежелательные реакции, в т. ч. гипогликемия, лактацидоз, гематологические нарушения, тяжелые аллергические и псевдоаллергические реакции и печеночная недостаточность могут угрожать жизни пациента, в случае развития таких реакций пациенту следует незамедлительно сообщить об этом своему лечащему врачу и прекратить дальнейший прием препарата до получения инструкций от врача. Со стороны кожи и подкожных тканей: эритема, зуд, сыпь. Со стороны системы кроветворения: анемия, лейкоцитопения или тромбоцитопения. У пациентов, длительно принимающих метформин, имеет место, обычно бессимптомное, снижение концентрации витамина B12 в сыворотке крови за счет уменьшения его кишечной абсорбции. При наличии у пациента мегалобластной анемии следует учитывать возможность снижения абсорбции витамина B12, связанного с приемом метформина.

Взаимодействие с другими препаратами

Меры предосторожности

Особые указания

Передозировка глимепиридаСимптомы: поскольку Амарил М содержит глимепирид, передозировка (как острая, так и при длительном приеме препарата в высоких дозах) может вызвать тяжелую, угрожающую жизни гипогликемию.Лечение: как только установлена передозировка глимепирида, необходимо немедленно сообщить об этом врачу.Пациент до прибытия врача должен немедленно принять сахар, если возможно, то в виде декстрозы (глюкозы).Пациентам, которые приняли угрожающее жизни количество глимепирида, необходимо провести промывание желудка и дать активированный уголь. Иногда, в качестве профилактической меры, необходима госпитализация. Легко выраженную гипогликемию без потери сознания и неврологических проявлений необходимо лечить с помощью перорального введения декстрозы (глюкозы) и корректирования дозы препарата Амарил М и (или) диеты пациента. Интенсивный мониторинг следует продолжать до тех пор, пока врач не убедится, что пациент находится вне опасности (следует иметь в виду, что гипогликемия может возникнуть повторно после первоначального восстановления до нормы концентрации глюкозы в крови).Значительная передозировка и серьезные гипогликемические реакции с такими симптомами как потеря сознания или другими серьезными неврологическими нарушениями, являются критическими состояниями, требующими незамедлительной госпитализации пациента. При бессознательном состоянии пациента показано введение концентрированного раствора глюкозы (декстрозы) в/в струйно, например, для взрослых начинают с 40 мл 20%-раствора глюкозы (декстрозы).Альтернативным лечением у взрослых считается введение глюкагона, например, в дозе от 0.5 до 1 мг в/в, п/к или в/м.Пациента тщательно наблюдают в течение не менее 24-48 ч, т.к. после видимого клинического выздоровления гипогликемия может повториться.Опасность повторного возникновения гипогликемии в тяжелых случаях с затяжным течением может сохраняться несколько дней.При лечении гипогликемии у детей при случайном приеме ими глимепирида следует очень тщательно корректировать дозу вводимой декстрозы под постоянным контролем концентрации глюкозы в крови, из-за возможного развития опасной гипергликемии.Передозировка метформинаСимптомы: при попадании метформина в желудок в количестве до 85 г гипогликемии не наблюдалось.Значительная передозировка или имеющийся у пациента сопутствующий риск развития лактацидоза при применении метформина могут приводить к развитию лактацидоза.Лечение: лактацидоз - это состояние, требующее оказания неотложной медицинской помощи в стационаре. Наиболее эффективным способом удаления лактата и метформина является гемодиализ. При хорошей гемодинамике метформин способен выводиться с помощью гемодиализа с клиренсом до 170 мл/мин.

Условия хранения

Беречь от детей