

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2016 жылғы “21” _____01____
№ N000251 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

АМАРИЛ® М

Саудалық атауы

Амарил® М

Халықаралық патенттелмеген атауы

Жоқ

Дәрілік түрі

Үлбірлі қабықпен қапталған 2 мг/500 мг таблеткалар

Құрамы

Үлбірлі қабықпен қапталған 2 мг/500 мг бір таблетканың құрамында:

белсенді заттар: микрондалған глимепирид 2 мг,
метформин гидрохлориді 500 мг.

қосымша заттар: лактоза моногидраты, натрий амилопектин гликоляты,
повидон К-30, микрокристалды целлюлоза РН 102, кросповидон, магний
стеараты,

үлбірлі қабықтың құрамы: гипромеллоза (НРМС 2910 6 ср),
полиэтиленгликоль 6000, титанның қостотығы (Е171), карнауб балауызы.

Сипаттамасы

Ақ түсті, сопақша пішінді, екі беті дөңес, бір жағында «HD 25» өрнегі бар,
үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Фармакотерапиялық тобы

Ішу арқылы қабылдауға арналған қантты төмендететін препараттар.
Бигуанидтер мен сульфонамидтер біріктірілімі. Метформин және
сульфонамидтер.

АТХ коды А10BD02

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Глимепирид

Глимепирид асқазан-ішек жолынан толығымен сіңеді. Ас ішу сіңуіне әсер етпейді. Қан сарысуындағы ең жоғарғы концентрациясына (C_{max}) шамамен 2,5 сағаттан соң жетеді. Дозасы мен C_{max} , сондай-ақ дозасы мен AUC («концентрация - уақыт» қисығы астындағы ауданы) арасында дозаға тәуелді арақатынас бар. Препараттың қан сарысуындағы бірнеше реттік дозалау режиміне сәйкес келетін концентрациялары кезіндегі жартылай шығарылу кезеңі 5-8 сағатты құрайды. Жоғары дозаларын қабылдағаннан кейін жартылай шығарылу кезеңі біраз артады. Несеп пен нәжісте бауырдағы метаболизмінің нәтижесінде түзілетін (негізгі энзим CYP2C9) екі белсенді емес метаболиті анықталады, олардың бірі гидрокситуынды, ал екіншісі – карбокситуынды болып табылады. Глимепиридті тәулігіне бір рет бір және бірнеше рет қабылдаған кездегі фармакокинетикасында айырмашылық жоқ. Жыныстары әр түрлі және түрлі жас топтарындағы пациенттердегі фармакокинетикалық параметрлері ұқсас. Креатинин клиренсі төмен пациенттерде глимепирид клиренсінің артуына және оның сарысудағы орташа концентрацияларының азаюына бейімділік байқалған, бұған оның ақуыздармен байланысу дәрежесінің аздығы салдарынан жылдамдық шығарылуы түрткі болуы ықтимал. Тұтас алғанда, пациенттердің аталған санатында препараттың жинақталуының қосымша қаупі жоқ. Глимепирид плацентарлық бөгет арқылы шығарылады және гематоэнцефалдық бөгет арқылы нашар өтеді.

Метформин

Метформинді ішу арқылы қабылдағаннан кейін C_{max} 2,5 сағаттан соң жетеді. Абсолюттік биожетімділігі 50–60%-ға жуықты құрайды. Пероральді енгізгеннен кейін нәжісте қалған препараттың 20–30%-ы анықталады. Пероральді енгізгеннен кейінгі метформиннің сіңірілуі қаныққан және толық емес болып табылады, метформиннің сіңірілуінің фармакокинетикасы дозаға тәуелсіз болып табылады. Метформиннің қан плазмасындағы тұрақты концентрациясына стандартты режимдегі әдеттегі дозаларын енгізген кезде 24–48 сағат ішінде жетеді, және әдетте 1 мкг/мл азды құрайды. Ас ішу метформиннің сіңірілу дәрежесін азайтады және сіңірілу жылдамдығын біраз баяулатады. Препарат іс жүзінде плазма ақуыздарымен байланыспайды. Метформин эритроциттерде таралады. Оның қандағы ең жоғарғы концентрациясы, плазмадағысына қарағанда төмен, ал плазмадағы және қандағы ең жоғарғы концентрациясына жету уақыты шамамен бірдей. Метформин өзгеріссіз күйде несеппен шығарылады, қандай-да бір метаболиттері анықталмайды. Жартылай шығарылуының ақырғы кезеңі 6,5 сағатқа жуықты құрайды. Бүйрек функциясының бұзылуы кезінде метформиннің бүйректік клиренсі креатинин клиренсінің азаюына пропорционал төмендейді, осылайша, жартылай шығарылу кезеңі артады, бұл препараттың плазмадағы деңгейінің жоғарылауына алып келеді.

Дозаларының біріктірілімі тұрақты (2 мг глимепирид пен 500 мг метформиннен құралған таблетка) препараттың C_{max} және AUC мәндері глимепиридтің 2 мг таблеткасы мен метформиннің 500 мг таблеткасының еркін біріктірілімінің мәндерімен салыстырғанда, баламалылық критерийлеріне сәйкес келген.

Төмендегідей қосымша ақпарат бар:

Кореядан 32 дені сау субъектінің (16 ер және 16 әйел) қатысуымен тұрақты дозаларының біріктірілімі (2 мг глимепирид пен 500 мг метформин бар таблетка) мен глимепиридтің 2 мг таблеткасы мен метформиннің 500 мг таблеткасының еркін біріктірілімі арасындағы биобаламалылықты анықтау үшін, 2 кезеңнен, 2 емдеуден тұратын және кейіннен аш қарынға бірінен кейін бірі қабылданатын 2 жеке дозасымен ашық, рандомизацияланған, айқаспалы зерттеу жүргізілді. Екі емдеу кезеңінің арасында 7 күндік шайылу кезеңі болды.

Фармакокинетикалық параметрлері:

	Глимепирид		Метформин	
	Еркін біріктірілімі	Тұрақты біріктірілімі	Еркін біріктірілімі	Тұрақты біріктірілімі
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

Көрсеткіштер T_{max} коспағанда орташа ± СО түрінде көрсетілген: медиана (мин.- макс.).

Фармакодинамикасы

Глимепирид

Глимепирид инсулинге тәуелсіз қант диабетін емдеуге арналған сульфонилмочевина тобының ішу арқылы қолдануға арналған қантты төмендететін препараты болып табылады. Глимепирид көбінесе инсулиннің ұйқы безінің бета-жасушаларынан босап шығуын стимуляциялау жолымен әсер етеді. Басқа сульфонилмочевина туындылары сияқты, глимепиридтің әсері, ұйқы безінің бета-жасушаларының глюкозаның әсеріне физиологиялық реакциясының күшеюімен байланысты. Әсер ету механизмі ұйқы безінің бета-жасушаларының плазмалық жарғақшасының АТФ-тәуелді калий өзекшелерін жабуы арқылы инсулина секрециясының реттелуіне негізделеді. Калий өзекшелерінің жабылуы бета-жасушалардың деполяризациясын туғызады, бұл кальций өзекшелерінің ашылуына және кальцийдің жасушалардың ішіне енуінің артуына алып келеді. Бұл инсулиннің экзоцитоз жолымен босап шығуына алып келеді. Орынбасу жылдамдығы жоғары глимепирид бета-жасушалардың жасуша жарғақшасының ақуызымен байланысады, бұл АТФ-тәуелді калий өзекшесіне сәйкес келеді, бірақ бұл кезде сульфонилмочевина туындыларының әдеттегі байланысу орнынан өзгеше.

Бұдан өзге, глимепирид шеткергі тіндердің инсулинге жоғары сезімталдығын арттыра отырып және инсулиннің бауырға түсуін азайта отырып, айқын тысқары панкреатиндік әсер береді. Глимепирид бұлшықет және май жасушаларының плазма жарғақшасындағы тасымалдағыш ақуыздардың белсенді молекулаларының санын өте жылдам арттырады, бұл глюкозаның жасушалар ішіне түсуін арттырады. Глимепирид гликозил-фосфатидилинозитол-спецификалық фосфолипаза С белсенділігін арттырады, соның нәтижесінде глюкозы метаболизмін стимуляциялайды. Глимепирид фруктоза-2,6-бифосфат концентрациясын арттырудың есебінен бауырдағы глюкоза синтезін бәсеңдетеді.

Метформин

Метформин базальді, және постпрандиальді гликемияны азайтатын қантты төмендететін әсері бар бигуанид болып табылады. Метформин инсулин секрециясын стимуляцияламайды және сондықтан да гипогликемия туғызбайды.

Метформиннің әсер ету механизмі:

- глюконеогенез бен гликогенолизді тежеудің есебінен, бауырда глюкоза түзілуін төмендетеді
- бұлшықет тінінің инсулинге сезімталдығын орташа арттырады, бұл глюкозаның шеткергі сіңуі мен утилизациялануын жақсартады
- глюкозаның ішекте сіңуін азайтады.

Метформин, гликогенсинтетазаға әсер ете отырып, гликогеннің жасушаішілік синтезін стимуляциялайды. Глюкозаның жарғақшалық тасымалдағыш ақуыздардың (GLUT-1 және GLUT-4) спецификалық типтерінің тасымалдау сыйымдылығын арттырады. Май алмасуына оң әсерін тигізеді, бұл қантты төмендететін әсеріне байланысты емес. Емдік дозаларында жалпы холестерин, холестерин, тығыздығы төмен липопротеиндер (ТТЛП) мен триглицеридтер деңгейін төмендетеді.

Глимепирид пен метформиннің тұрақты біріктірілімінің тиімділігі мен қауіпсіздігін сульфонилмочевина мен метформиннің еркін біріктірілімімен салыстыру үшін ашық, рандомизацияланған, көпорталықты клиникалық зерттеу қант диабетінің 2 типінен зардап шеккен Кореялық субъектілерге жүргізілді. Қант диабетінің 2 типі бар барлығы 209 субъект глимепирид пен метформиннің, 16 апта бойына күніне екі рет, тамақтан бұрын қабылданған тұрақты (n=105) және еркін (n=104) біріктірілімдерін титрлеудің алдын-ала берілген режимін жүзеге асыру үшін рандомизацияланды. Тұрақты біріктірілімінің таблеткалары 1 мг глимепирид/250 мг метформин, не болмаса 2 мг глимепирид/ 500 мг метформин түрінде жеткізілді. Еркін біріктірілімі 1 мг глимепирид, не болмаса 2 мг глимепирид және 250 мг метформин немесе 500 мг метформин түрінде жеткізілді.

Әр субъектідегі тиімділігінің негізгі параметрі зерттеудің бастапқысынан ақырғы сатысына дейінгі кезеңі ішіндегі HbA1c (%) өзгеруі болды. Тұрақты біріктірілім тобында бастапқы HbA1c 7,99%-ға, ал еркін біріктірілімі тобында - 7,88%-ға тең болды. Зерттеу барысында HbA1c

тұрақты біріктірілім тобында орташа алғанда 1,13%-ға төмендеді (түзетілген орташа төмендетілуі: 1,09%) және еркін біріктірілім тобында 1,04%-ға (түзетілген орташа төмендетілуі: 1,08%) төмендеді. Топтар арасында түзетілген орташа мәннің өзгертілуіндегі айырмашылық - 0,01% құрады, ал сәйкесінше, екіжақты, 95% сенімді аралық (-0,21%; 0,19%) алдын-ала келісілген баламалылық аралығына (-0,5%; +0,5%) қосылды. Тұрақты және еркін біріктірілімдері тиімділігі жағынан теңбе-тең болғаны дәлелденді.

Тұрақты біріктірілім тобында науқастардың ұсынымдарды сақтауы еркін біріктірілім тобындағы ($p=0,1511$) 91,4%-бен салыстырғанда 94,6% болды. Тұрақты және еркін біріктірілімдері топтарының арасында науқастардағы гипогликемия көріністерінің санында айырмашылық болған жоқ (сәйкесінше, 45,5% және 41,4%; $p=0,6838$).

Қолданылуы

Инсулинге тәуелсіз (2 типті) қант диабетінен зардап шегіп жүрген науқастар үшін емдәмге және дене жаттығуларына толықтыру ретінде:

- глимепирид немесе метформин монотерапиясы жеткілікті гликемиялық бақылаумен қамтамасыз етпеген жағдайда
- глимепиридпен және метформинмен біріктірілген емді алмастыруда

Қолдану тәсілі және дозалары

Амарил[®] М күніне бір немесе екі рет, тікелей тамақтанар алдында немесе тамақтану кезінде қолдану керек.

Дозасын науқасқа жүргізіліп отырған емдеу режимінің, тиімділігі мен жағымдылығының негізінде жекелей белгілеуге болады; осы мақсатта қандағы глюкоза деңгейлеріне сәйкесінше мониторинг жүргізу керек. Әдетте, емдеуді өте аз тиімді дозасынан бастау және оны жүргізіліп отырған дәрі-дәрмектік емге және қандағы глюкоза деңгейлеріне байланысты арттыруды ұсынған дұрыс. Бұл препараттың клиникалық зерттеудегі бастапқы дозасы 2 мг глимепирид және 500 мг метформин гидрохлориді болды, содан соң дозасы қандағы глюкозы мониторингі нәтижелеріне сәйкес, біртіндеп 8 мг глимепирид және 2000 мг метформин гидрохлоридіне дейін арттырылды. Дозасы күніне 4 мг немесе одан көп болған кезде глимепиридпен монотерапия әдетте аздаған, қосымша әсер беретіндігіне қарамастан, кейбір науқастарда метаболизм бақылауының жақсаруы дозасы 6 мг (немесе 8 мг) дейін арттырылған кезде білінген.

Біріктірілген емнен осы препаратқа ауысқан кезде, глимепирид пен метформин гидрохлоридінің қазіргі кезде біріктіріліп қолданылып жүрген дозасы мен енгізу тәсіліне қарай қолдану керек.

Егер препараттың алдыңғы дозасы өткізіліп алса, келесі қабылдаған кезде оның артық дозалануын болдырмау керек.

Жағымсыз әсерлері

- лактоацидоз және гипогликемия: «Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз.

- метформинмен емдеудің бастапқы сатысында науқастардың 3%-ға жуығы ауызда жағымсыз немесе темір дәмінің болуына шағымдануы мүмкін, ол әдетте өздігінен кетеді. Әсіресе емдеудің басында қандағы глюкозы концентрациясының өзгеруі салдарынан, көрудің өтпелі бұзылулары болуы ықтимал

- плазмадағы В₁₂ витамині концентрациясының төмендеуі метформинді ұзақ уақыт бойы қабылдаған науқастарда байқалған. Фолий қышқылының плазмалық деңгейі елеусіз дәрежеде төмендеген. Аталған препаратты қабылдаған кезде тек мегалобластты анемия ғана тіркелген, бірақ невропатия симптомдары күшеймеген. Осылайша, плазмадағы В₁₂ витаминіне мұқият мониторинг жүрізу немесе В₁₂ витаминін мезгіл-мезгіл парентеральді енгізу қажет болуы мүмкін

- кей жағдайларда бауыр ферменттері белсенділігі артуы және бауыр функциясы бұзылуы (мысалы, холестаза және сарғаю), сондай-ақ, бауыр жеткіліксіздігіне дейін үдеуі мүмкін гепатит болуы мүмкін

Өте жиі

- асқазан-ішек тарапынан болатын симптомдар (жүрек айнуы, құсу, диарея, іштің кебуі, метеоризм және анорексия) әсіресе, осы препаратпен емдеудің басында плацебо емделіп жатқан науқастарға қарағанда, метформинмен монотерапия жүргізіліп жатқан науқастарда шамамен 30%-ға жиі кездеседі. Бұл симптомдар, әдетте, уақытша және үздіксіз емдеу барысында өздігінен басылады. Кейде дозасын уақытша төмендету пайдалы болып шығуы мүмкін. Емдеудің басындағы асқазан-ішек симптомдары дозасына байланысты болғандықтан, олардың білінуін дозасын біртіндеп арттырудың және препаратты тамақтану кезінде қабылдаудың арқасында әлсіретуге болады. Айқын диарея және/немесе құсу организмнің сусыздануы мен преренальді азотемия туғызуы мүмкін екендігіне байланысты, ондай жағдайларда бұл препаратты уақытша тоқтата тұру керек. Бұл препаратты тұрақты түрде қабылдайтын науқастар жағдайында, спецификалық емес асқазан-ішек симптомдарын интеркурентті ауру мен лактоацидоз жоққа шығарылғанға дейін аталған еммен байланыстырмау керек.

Кейде

- аллергиялық және жалған аллергиялық реакциялар (мысалы, қышыну, есекжем немесе бөртпе). Бұл реакциялардың жеңіл дерлік түрде болады, бірақ олар кейде шок күйіне дейін апаратын артериялық қысымның түсуі және ентігу болатын күрделі реакцияларға ұласуы мүмкін. Есекжем жағдайында дәрігерді бірден хабардар ету қажет.

Сирек

- тромбоцитопения

Маркетингтен кейінгі зерттеулер деректері бойынша, тромбоциттер санының 10,000/мкл дейін төмендеуімен ауыр тромбоцитопения және тромбоцитопениялық пурпура дамыған (жиілігі белгісіз).

Жекелеген жағдайларда

- лейкопения немесе гемолитикалық анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения. Сульфонилмочевина туындыларын қолдану жағдайында апластикалық анемия болуы мүмкін екені тіркелгендіктен, мұқият мониторинг жүргізу керек. Егер мұндай реакциялар орын алса, дәрілік препаратты тоқтату және тиісті емді бастау керек.

- аллергиялық васкулит, терінің жарыққа сезімталдығының жоғарылауы немесе сарысудағы натрий концентрациясының азаюы

Жоғарыда аталған немесе басқа жағымсыз реакциялар дамыған жағдайда, сондай-ақ, күрт өзгерістер болған жағдайда науқастар бұл жөнінде емдеуші дәрігеріне жедел хабарлауы керек. Кейбір жай-күйлерде кейбір жағымсыз реакциялар, соның ішінде ауыр гипогликемия, гематологиялық көрсеткіштердің белгілі бір өзгерістері, ауыр аллергиялық және жалған аллергиялық реакциялар, сондай-ақ кей жағдайлардағы бауыр жеткіліксіздігі өмірге қауіп төндіретін сипатта болуы мүмкін. Мұндай реакциялар дамыған жағдайда науқастар ол жөнінде емдеуші дәрігеріне дереу хабарлауы және дәрігерден нұсқаулар алғанша препаратты ары қарай қабылдауды тоқтату керек.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- инсулинге тәуелді (I типі) қант диабеті (мысалы, қант диабеті бар науқастардың сыртартқысындағы кетонемия), диабеттік кетонемия, диабеттік кома және кома алдындағы жағдай, жедел немесе созылмалы метаболизмдік ацидоз

- осы препараттың қосымша заттарының қандай-да біріне, сульфонилмочевина туындыларына, сульфонамидтерге немесе бигуанидтерге белгілі жоғары сезімталдық

- бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар немесе гемодиализдегі науқастар (ондай науқастарда қолданылу тәжірибесі болған жоқ). Бауыр және бүйрек функциясының ауыр бұзылуы жағдайында қандағы глюкозаны сәйкесінше бақылануын қамтамасыз ету үшін, инсулинге көшу қажет.

- жүкті әйелдер немесе жүктілікке күдігі бар әйелдер, бала емізетін аналар
- лактоацидозға бейім науқастар, сыртартқысында лактоацидозы, бүйрек жеткіліксіздігі, бүйрек функциясының бұзылуы бар науқастар (мысалы, сарысудағы креатинин деңгейлерінің негізінде, ерлерде $\geq 1,5$ мг/дл тең және әйелдерде $\geq 1,4$ мг/дл деп болжанады, немесе патологиялық креатинин клиренсі), кардиоваскулярлық коллапс (шок), жедел миокард инфарктісі және септицемия сияқты жағдайлардың салдары да болуы мүмкін

- тамырішілік йодталған контрастылы заттарды пайдаланумен жүргізілетін рентгенологиялық тексерулер [мысалы, көктамырішілік урография, көктамырішілік холангиография, ангиография және көктамырішілік контрастылы заттармен компьютерлік томографияның (КТ) көмегімен сканирлеу]. (Ондай тексерулер бүйрек функциясының жедел бұзылуына

алып келуі мүмкін және метформинді қабылдаған науқастардағы лактоацидозбен байланысты болды. Демек, ондай тексеру жоспарланған науқастарға, бұл препаратты емшараға дейін 48 сағат бұрын уақытша тоқтата тұру және бүйрек функциясы қайта тексерілгеннен және қалыпты деп бағаланғаннан кейін оны қолдануды қайта бастау керек). Бұдан өзге, ол жедел симптомдары және бүйрек функциясының бұзылу мүмкіндігі бар (сусыздану, ауыр инфекция, шок) науқастарға қолданылмауы тиіс.

- ауыр инфекциялар, хирургиялық операциялар алдындағы және операциядан кейінгі жағдай [бұл препаратты кез келген хирургиялық емшара жағдайында уақытша тоқтату (кішігірім, бірақ тамақ және сұйықтық ішуді шектеумен қатар жүрмейтін емшараларды қоспағанда), оны қолдану науқас пероральді ас ішуді қайта бастағанша және бүйрек функциясы қалыпты ден саналғанша қайта басталмауы тиіс], ауыр жарақат

- нашар тамақтану, ашығу немесе әлсіреген науқастар, немесе гипофиз немесе бүйрекүсті бездері функциясының жеткіліксіздігі бар науқастар

- бауыр функциясының бұзылуы (бауыр функциясының бұзылуы лактоацидоздың бірнеше жағдайымен байланысты болғандықтан, әдетте, аурудың клиникалық және зертханалық көріністері бар науқастарға бұл дәрілік затты қолданудан аулақ болу керек), өкпе инфарктісі, өкпе функциясының ауыр бұзылуы, гипоксемиямен қатар жүруі ықтимал басқа жағдайлар (жүрек немесе өкпе жеткіліксіздігі, жуырда бастан өткерген миокард инфарктісі, шок сияқты), алкогольді шамадан тыс тұтыну, дегидратация, асқазан-ішектік бұзылыстар, соның ішінде диарея және құсу

- дәрілермен емдеуді қажет ететін іркілісті жүрек жеткіліксіздігі, жуырда бастан өткерген миокард инфарктісі, ауыр кардиоваскулярлық коллапс және тыныс алу бұзылулары

- препараттың құрамында лактоза болуына байланысты галактозаны көтере алмаушылық, Лапп лактазасы жеткіліксіздігі немесе глюкоза мен галактоза сіңірілуі бұзылуы сияқты генетикалық ауруымен науқастар

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Глимепирид

Осы препаратты қабылдайтын науқасқа басқа дәрілік препараттарды бір мезгілде тағайындаған немесе тоқтатқан кезде глимепиридтің гипогликемиялық әсерінің жағымсыз күшеюі де, әлсіреуі де болуы мүмкін. Осы препаратпен және басқа сульфонилмочевина препараттарымен емдеуден жинақталған тәжірибе негізінде келесі өзара әрекеттесулерін ескеру керек:

- Бұл препарат *P450 2C9 (CYP2C9) цитохромының* көмегімен метаболизденеді. Бұл фактіні CYP2C9 индукторларын (мысалы, рифампицин) немесе CYP2C9 тежегіштерін (мысалы, флуконазол) бір мезгілде қолданған жағдайда ескеру керек.

- Қандағы глюкозаны төмендету әсерін күшейтетін дәрілік заттар: инсулин және диабетке қарсы пероральді дәрілер, қабынуға қарсы стероидты емес дәрілер (ҚҚСД), АӨФ тежегіштері, аллопуринол,

анаболикалық стероидтар, ерлердің жыныс гормондары, хлорамфеникол, кумариндік антикоагулянттар, циклофосфамид, дизопирамид, фенфлурамин, фенираамидол, фибраттар, флуоксетин, гуанетидин, ифосфамид, MAO тежегіштері, миконазол, флуконазол, парааминосалицил қышқылы, пентоксифиллин (жоғары парентеральді дозалары), фенилбутазон, азапропазон, оксифенбутазон, пробенецид, хинолонды антибиотиктер, салицилаттар, сульфинпиразон, кларитромицин, сульфонамид, тетрациклиндер, тритоквалин, трофосфамид, симпатикалық жүйке жүйесінің тежегіштері.

- *Қандағы глюкозаны төмендету әсерін әлсірететін дәрілік заттар:* ацетазоламид, барбитураттар, кортикостероидтар, диазоксид, несеп айдағыштар, эпинефрин (адреналин) немесе басқа симпатомиметиктер, глюкагондар, іш жүргізетін дәрілер (ұзақ уақыт қолдану), никотин қышқылы (жоғары дозалары), эстрогендер, прогестагендер, фенотиазиндер, фенитоин, рифампицин, қалқанша без гормондары, хлорпромазин, изониазид.

- *Қандағы гипогликемиялық әсерін не күшейтетін, не әлсірететін дәрілік заттар:* H₂-гистаминрецепторларының антагонистері, клонидин, резерпин.

- *Бета-блокаторлар* глюкоза көтерімділігін төмендетеді. Глюкоза көтерімділігінің төмендеуі диабетпен науқастардағы метаболизмдік реттелісті өзгертуі мүмкін. Бета-блокаторлар гипогликемия қаупін (қарсы реттеліске қабілетсіздік салдарынан) арттыруы мүмкін.

- *Гипогликемияның адренергиялық қарсы реттеліс көріністерін төмендететін немесе бөгейтін дәрілік заттар:* симпатолитикалық дәрілер, мысалы, β-блокаторлар, клонидин, гуанетидин, резерпин.

- *Алкогольді жедел түрде де, созылмалы сипатта да тұтыну* осы препараттың қандағы глюкозаны төмендету әсерін күтпеген түрде күшейтуі немесе әлсіретуі мүмкін.

- Бұл препарат ангиокоагулянттардың - кумарин туындылары әсерін күшейте де, әлсірете де алады.

- *Өт қышқылдарының секвестранттары:* колесевелам глимепиридпен байланысады және оның асқазан-ішек жолынан сіңуін төмендетеді. Егер глимепирид колесевеламды қабылдағанға дейін кемінде 4 сағат бұрын қабылданған жағдайда, ондай өзара әрекеттесу байқалмаған. Сондықтан глимепиридті колесевелам қабылданғанға дейін кемінде 4 сағат бұрын қабылдау керек.

- *Метформин*

- Лактоацидоз келесі дәрілік заттарды бір мезгілде қабылдаған кезде болуы мүмкін. Ол дәрілік заттар бір мезгілде қолданылған кезде, науқастарға қатаң мониторинг қажет: йодталған контрастылы заттар, күшті нефроуыттылыққа ие антибиотиктер (гентамицин және т.б.).

- Гипогликемиялық әсері келесі дәрілік заттарды бір мезгілде қолданған кезде арта түсуі немесе әлсіреуі мүмкін. Ол препараттарды бір мезгілде

қолданған жағдайда науқастарды мұқият қадағалау және қандағы глюкоза деңгейін бақылау қажет:

- *Гипогликемиялық әсерін күшейтетін препараттар:* инсулин, сульфаниламидтер, сульфонилмочевина препараттары, альфа-гликозидаза тежегіштері (акарбоза), анаболикалық стероидтар, гуанетидин, салицилаттар (аспирин және т.б.), β -блокаторлар (пропранолол және басқа), MAO тежегіштері, ангиотензин-өзгертуші фермент (АӨФ) тежегіштері.

- *Гипогликемиялық әсерін әлсірететін препараттар:* эпинефрин, симпатомиметиктер, кортикостероидтар, қалқанша без гормондары, эстрадиол, эстрогендер, пероральді контрацептивтік дәрілер, тиазид және басқа несеп айдағыштар, пиразинамид, изониазид, никотин қышқылы, фенотиазиндер, фенитоин, кальций өзекшелерінің блокаторлары, β_2 -блокаторлардың агонистері (сальбутамол, формотерол және т.б.).

- *Глибурид:* қант диабетінің 2 типі бар науқастарда бір дозасының өзара әрекеттесулерін клиникалық зерттеуде метформин мен глибуридті бір мезгілде қолдану метформиннің фармакокинетикасында да, фармакодинамикасында да қандай-да бір өзгерістерді туғызған жоқ. Глибуридтің AUC пен C_{max} төмендегені және олардың айтарлықтай өзгергіштігі байқалған. Осы зерттеудің сипаты (бір реттік дозасымен) және қандағы глибуридтің деңгейлері мен фармакодинамикалық әсерлері арасында өзара байланыстылықтың жоқтығы себепті, мұндай өзара әрекеттесудің клиникалық маңыздылығы айқын емес.

- *Фуросемид:* дені сау субъектілердегі метформин мен фуросемидтің бір реттік дозаларының өзара әрекеттесулерін клиникалық зерттеуде, бұл дәрілік қосылыстарды бір мезгілде қолдану олардың фармакокинетикалық параметрлеріне әсер ететіндігін көрсетті. Фуросемид қандағы метформиннің плазмалық концентрациясы мен C_{max} 22%-ға, ал қан AUC – метформиннің бүйректік клиренсіндегі қандай-да бір елеулі өзгерістерсіз 15%-ға арттырды. Метформинмен бірге тағайындаған кезде фуросемидтің C_{max} пен AUC фуросемидпен монотерапияға қарағанда, сәйкесінше 31% және 12%-ға төмен болды, ал жартылай шығарылуының ақырғы кезеңі фуросемидтің бүйректік клиренсіндегі қандай-да бір елеулі өзгерістерсіз 32%-ға төмендеді. Ұзақ уақыт қолданған кезде метформин мен фуросемидтің өзара әрекеттескені туралы ақпарат жоқ.

- *Нифедипин:* қалыпты, дені сау еріктілерге жүргізілген метформин мен нифедипиннің бір реттік дозаларының өзара әрекеттесулерін клиникалық зерттеуде, нифедипинді бір мезгілде қолдану қан плазмасындағы метформиннің C_{max} және AUC сәйкесінше 20% және 9%-ға арттыратынын, сондай-ақ оның несеппен шығарылатын мөлшерін арттыратынын көрсетті. T_{max} және жартылай шығарылу кезеңі өзгерген жоқ. Нифедипин метформиннің сіңірілуін күшейтеді. Метформин нифедипинге аса төмен әсер берген.

- *Катионбелсенді дәрілік заттар:* бүйректің өзекшелік сөлінісі жолымен шығарылатын катионбелсенді дәрілік заттар (мысалы, амилорид,

дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм және ванкомицин), теориялық тұрғыдан Амарил М препаратымен бүйректің өзекшелік жүйесіне жалпы тасымалдағыштық үшін бәсекелестік жолымен өзара әрекеттесуге қабілетті. Амарил М препараты мен пероральді циметидин арасындағы мұндай өзара әрекеттестік метформин мен циметидиннің бір реттік және бірнеше реттік дозалары кезіндегі өзара әрекеттесулерін клиникалық зерттеулерде қалыпты, дені сау еріктілерде байқалған, онда қандағы метформиннің ең жоғарғы плазмалық концентрациясы мен жалпы концентрациясының 60%-ға және қандағы метформиннің жалпы AUC 40%-ға артқаны байқалған. Бір дозасын зерттеуде жартылай шығарылу кезеңінде өзгерістер болған жоқ. Амарил[®] М циметидиннің фармакокинетикасына әсер еткен жоқ. Ондай өзара әрекеттесулері теориялық тұрғыда ғана қалатындығына (циметидиннен басқа) қарамастан, науқастарға мұқият мониторинг жүргізілуін қамтамасыз ету және метформин гидрохлоридінің және/немесе организмнен бүйректің проксимальді өзекшелерінің секреторлық жүйесінің көмегімен шығарылатын катионбелсенді препараттарды қабылдаған жағдайда, онымен өзара әрекеттесетін дәрілік заттың дозасын түзету керек.

- *Басқа:* Бір реттік дозасының өзара әрекеттесулерін зерттеуде дені сау еріктілерде Амарил М мен пропранололдың, сондай-ақ Амарил М мен ибупрофеннің фармакокинетикасы өзгерген жоқ. Метформиннің плазма ақуыздарымен байланысы елеусіз, соған орай, ақуыздарымен өте жақсы байланысатын сульфонилмочевинамен салыстырғанда, оның ақуыздармен жақсы байланысатын салицилаттар, сульфаниламидтер, хлорамфеникол және пробенецид сияқты препараттармен өзара әрекеттесу ықтималдығы аз.

Айрықша нұсқаулар

Сақтандырулар

- Ауыр лактоацидоз немесе гипогликемия дамуы мүмкін.

- Жүрек-қантамырдан болатын өлім қаупінің жоғарылауы.

Бір ғана емдәммен немесе емдәмге қосымша инсулинмен емдеумен салыстырғанда, пероральді гипогликемиялық дәрілерді қолданудың жүрек-қантамыр ауруларынан болатын өлімнің жоғарылауымен байланысты екендігі тіркелді. Бұл сақтандыру қантты төмендететін дәрілердің инсулинге тәуелсіз қан диабеті бар науқастарда қантамырлық асқынуларды болдырмаудағы немесе кейінге шегерудегі нәтижелілігін бағалау мақсатында, университеттік топтың диабет бағдарламасына (University Group Diabetes Program, UGDP) сәйкес жүргізілген клиникалық зерттеуге негізделген.

UGDP-да емдәмге қосымша толбутамидтің (күніне 1,5 г) немесе фенформиннің (күніне 100 мг) тұрақты дозасының көмегімен 5-8 жыл бойы емделген науқастарда, жүрек-қантамыр ауруларынан болатын өлім деңгейі бір ғана емдәмнің көмегімен емделген науқастарға қарағанда,

шамамен 2,5 есе жоғары болғаны хабарланды, бұл толбутамид пен фенформинді қолданудің тоқтатылуына алып келді. Аталған нәтижелердің интерпретациясындағы қарама-қайшылықтарға қарамастан, UGDP зерттеуінен алынған мәліметтер, осындай сақтандыруға жеткілікті негіз бола алады. Науқастарды метформиннің болуы мүмкін қауіптері мен пайдасы және емдеудің баламалы түрлері туралы хабардар ету керек.

Бұл зерттеуге сульфонилмочевина тобынан тек бір ғана дәрілік зат (толбутамид) және бигуанидтер тобынан біреуі ғана (фенформин) қосылғанына қарамастан, қауіпсіздік тұрғысынан бұл сақтандыруды, олардың әсер ету тәсілі мен химиялық құрылымы қатты ұқсас болғандықтан, диабетке қарсы басқа дәрілерге де қолданылады деп санаған дұрыс.

Ерекше сақтық шаралары

Емдеудің алғашқы аптасында гипогликемия қаупінің жоғарылығына байланысты, мұқият мониторинг қажет. Төмендегі жағдайлар немесе науқастар гипогликемияның жоғары қауіп тобына жатады:

- науқастың ынтымақтасуға құлықсыз немесе қабілетсіз болуы (көбінесе егде жастағы науқастарда)
- нашар тамақтану, жүйесіз тамақтану, ас ішуді өткізіп алу
- дене жүктемесі мен көмірсуларды тұтыну арасындағы сәйкессіздік
- емдәмдегі өзгерістер
- алкоголь тұтыну, әсіресе ас ішуді өткізіп алумен біріктірілімде
- бүйрек функциясының бұзылуы (бүйрек функциясы бұзылған науқастар осы дәрілік препараттың глюкозаны төмендететін әсеріне сезімталдау болуы мүмкін).
- препараттың артық дозалануы
- көмірсулар метаболизміне немесе гипогликемияның қарсы реттелісіне ықпал ететін кейбір компенсацияланбаған эндокриндік жүйе бұзылулары (мысалы, қалқанша без функциясының бұзылуы және гипофиздің алдыңғы бөлігі функциясының жеткіліксіздігі немесе адреналкортикальді жеткіліксіздік)
- кейбір басқа дәрілік заттарды бір мезгілде қолдану («Дәрілермен өзара әрекеттесу» бөлімін қараңыз).

Гипогликемияның қауіп факторлары болған кезде глимепирид дозасын немесе емді түгелімен түзету қажет болуы мүмкін. Мұндай тәсіл емдеу кезінде қандай-да бір ауру дамығанда немесе науқастың өмір сүру дағдысы өзгерген сайын қолданылады. Организмнің адренергиялық қарсы реттелісін көріністейтін гипогликемия симптомдары («Айрықша нұсқаулар» бөлімін қараңыз) гипогликемия біртіндеп дамығанда, егде жастағы науқастарда, симпатикалық жүйке жүйесінің невропатиясында немесе β -блокаторлармен, клонидинмен, гуанетидинмен және басқа да симпатолитикалық дәрілермен бір мезгілде ем жүргізілгенде аз көрініс беруі немесе мүлде болмауы мүмкін.

Жалпы сақтық шаралары

- Науқастарды Амарил® М таблеткаларын ұсатпай және шайнамай, тұтастай жұту қажеттігін, сондай-ақ, әсер етуші заттарының жекелеген жағдайларда организмнен нәжіспен бастапқы таблеткаға ұқсас жұмсақ масса түрінде шығарылуы мүмкін екендігінен хабардар ету керек

- Гипогликемия: сульфонилмочевинаның басқа препараттарымен жасалған тәжірибе бойынша алдын ала қабылданған бақылау шараларының бастапқы әсер етуіне қарамастан, гипогликемия қайталануы мүмкін екендігі белгілі. Сондықтан, науқастар дәрігердің қатаң бақылауында болуы тиіс.

Гипогликемияның болжамды симптомдарына бас ауыруы, жедел ашығу сезімі, жүрек айнуы, құсу, мәңгіру, сылбырлық, ұйқының бұзылуы, мазасыздық, озбырлық, зейін шоғырландырудың төмендеуі, қырағылықтың кемуі және реакциялардың баяулауы, депрессия, сананың шатасуы, сөйлеудің бұзылуы, афазия, көрудің нашарлауы, тремор, парездер, сезімталдықтың нашарлауы, бас айналу, өзін-өзі бақылай алмау, делирий, церебральді конвульсиялар, естен тану, кома, үстірт тыныс алу және брадикардия жатады. Бұдан өзге, қатты терлеу, жабысқақ тері, қатты үрейлену, тахикардия, гипертензия, жүректің қатты соғуын сезіну, стенокардия және жүрек аритмиялары сияқты адренергиялық қарсы реттеліс симптомдары болуы мүмкін.

Ауыр гипогликемия ұстамасының клиникалық көрінісі ми инсультін еске түсіруі мүмкін. Ауыр гипогликемия дереу емдеу мен дәрігерлік бақылауды, ал кейбір жағдайларда стационарда емделуді талап етеді. Гипогликемияны көмірсуларды (глюкоза немесе қант, мысалы: қант түйірі, қанты бар жеміс шырыны, қантты шай және т.б.) дереу қабылдаумен бірден дерлік басуға болады. Осы мақсатта науқастар өзімен, ең болмаса, 20 г қант алып жүруі тиіс. Науқастар мен олардың отбасы мүшелері гипогликемияның мұндай қауіптілігі, симптомдары, емі мен қауіп факторлары туралы білуі керек. Асқынуларға жол бермеу үшін оған қоршаған ортаның көмегі қажет болуы мүмкін. Қанттың жасанды алмастырғыштары тиімсіз.

- Лактоацидоз: сирек, бірақ күрделі метаболизмдік асқыну, ол аталған дәрілік затпен емдеу кезінде организмде метформиннің жинақталуы нәтижесінде туындауы мүмкін. Лактоацидоз жағдайларының шамамен 50%-ы өліммен аяқталады. Лактоацидоз, қант диабетін қоса, және бірқатар патофизиологиялық жағдайларға байланысты, және тіндердің елеулі гипоперфузия мен гипоксемия орын алған сайын дамуы мүмкін. Лактоацидоз қандағы лактат деңгейінің жоғарылығымен (> 5 ммоль/л), қандағы рН төмендеуімен, аниондар тапшылығының артуымен және лактат пен пируват арасындағы арақатынастың артуымен жүретін электролиттік теңгерім бұзылуымен сипатталады. Лактоацидоздың себебі метформин болып табылатын жағдайларда, метформиннің плазмалық деңгейі, әдетте, > 5µг/мл. Метформин гидрохлоридін қабылдап жүрген науқастардағы тіркелген лактоацидоз жағдайларының жиілігі өте төмен (шамамен, 0,03 жағдай/1000 пациент-жыл, сонымен қатар өліммен

аяқталған жағдайлар саны 0,015 жағдайға жуықты/ 1000 пациент/жылды кұрайды). Тіркелген жағдайлар негізінен, елеулі бүйрек жеткіліксіздігі бар диабетпен, соның ішінде, бүйректің өзінің ауруымен де, бүйрек гипоперфузиясымен де науқастарда, көбінесе дәрілік немесе хирургиялық сипаттағы көптеген қатарлас қиындықтар болған кезде және қатарлас көптеген дәрі-дәрмектік емдеу кезінде орын алады. Лактоацидоздың даму қаупі бүйрек функциясы бұзылуының ауырлық дәрежесінің жоғарылауымен және науқастың жасы ұлғая келе арта түседі. Соған орай, лактоацидоз қаупін метформинді қабылдап жүрген науқастарда бүйрек функциясын ұдайы бақылаудың және аталған препараттың ең төменгі тиімді дозаларын пайдаланудың арқасында айтарлықтай төмендетуге болады. Бұдан өзге, гипоксемиямен немесе дегидратациямен астасқан жағдайлар кезінде, Амарил М қолдануды дереу тоқтату қажет. Әдетте, бауыр функциясының бұзылуы лактаттың организмнен шығарылуын айтарлықтай шектеуі мүмкіндігіне байланысты, Амарил М препаратының бауыр ауруының клиникалық және зертханалық белгілері бар науқастарға тағайындалуын болдырмау керек. Науқастарға Амарил М препаратымен емдеу кезінде спиртті ішімдіктерді шамадан тыс қабылдаудан (жедел және созылмалы) аулақ болу қажеттілігін ескерту керек, өйткені алкоголь метформин гидрохлоридінің лактат метаболизміне әсерін күшейтеді. Бұдан өзге, Амарил М препаратын қабылдауды тамырішілік контрастылы заттарды қолданумен жүретін кез келген тексерулерді жүргізер алдында, және кез келген хирургиялық араласымдар алдында уақытша тоқтату керек.

Көбінесе лактоацидоз біртіндеп және өзін нашар сезіну, миалгиялар, респираторлық дистресс, ұйқышылдықтың арта түсуі және спецификалық емес абдоминальді дистресс сияқты тек бірыңғай спецификалық емес симптомдардың қатар жүруімен дамиды. Айқынырақ білінген ацидоз кезінде гипотермия, гипотензия және резистентті брадиаритмия болуы мүмкін. Науқастар да, емдеуші дәрігер де бұл симптомдардың қаншалықты маңызды болып шығуы мүмкін екендігін түсінуі тиіс; науқастарға, егер оларда мұндай симптомдар пайда болса, дереу дәрігерге хабар беруі керектігін айту керек.

Лактоацидозды анықтау үшін электролиттердің, кетондардың плазмалық деңгейлерінің, қандағы глюкозаның, қандағы рН деңгейлерінің, қандағы лактат деңгейлері мен метформин деңгейлерінің көрсеткіштері пайдалы болуы мүмкін. Егер науқас Амарил М қандай-да бір дозасына тұрақтаған болса, онда метформинмен емдеудің басында жиі кездесетін асқазан-ішек симптомдары аталған препаратпен байланысты болмауы мүмкін. Асқазан-ішек симптомдарының едәуір кешірек кезеңде дамуы лактоацидоздан немесе басқа күрделі аурудан болуы мүмкін.

Амарил[®] М қабылдап жүрген науқастардағы көктамыр қанында ашқарындағы лактаттың жоғарғы қалып шегінен асатын, бірақ 5 ммоль/л төмен плазмалық деңгейі міндетті түрде сөзсіз лактоацидозды көрсетпейді, ол нашар бақыланатын қант диабеті немесе семіздік, қарқынды дене

белсенділігі немесе талдауға алынған қан үлгісімен жұмыс жасау кезіндегі техникалық сипаттағы қиындықтар сияқты басқа механизмдермен түсіндірілуі мүмкін. Диабеті бар науқастың әрқайсысында кетоацидозсыз (кетонурия және кетонемия) метаболизмдік ацидоз бар кезде лактоацидоз болуы мүмкін деп болжау керек.

Лактоацидоз қатер шегіндегі медициналық жағдай болып табылады, ол стационарда емдеуді қажет етеді. Амарил® М қабылдап жүрген науқастардағы лактоацидоз жағдайында, оны қабылдауды дереу тоқтату және тез арада жалпы сақтандыру шараларына кірісу керек. Метформин гидрохлориді диализ арқылы шығарылатындықтан (жақсы гемодинамика жағдайларында, минутына 170 мл дейінгі клиренсі кезінде), ацидозды және жинақталған метформиннің организмнен шығарылуын түзету үшін, кідіртпей гемодиализ жүргізу ұсынылады. Ондай шаралар көбінесе симптомдарының тез басылуына және сауығуға алып келеді.

- Емдәмнің және дене жаттығуларының көмегімен, ал егер қажет болса, дене салмағын төмендетудің және аталған Амарил М ұдайы қабылдаудың есебінен бір мезгілде қандағы тиісті глюкоза деңгейін ұстап тұру қажет. Глюкозаның қандағы талапқа сай емес реттелетін деңгейінің клиникалық симптомдарына олигурия, шөлдеу, патологиялық қатты шөлдеу, құрғақ тері және басқалар жатады.

- Амарил М препаратымен емдеуге кірісе отырып, дәрігер науқастарды препараттың ықтималды жағымсыз және жағымды әсерлері туралы хабардар етуі тиіс. Сондай-ақ, науқастарға олардың емдәм ұсынымдары мен жүйелі дене жаттығуларын ұстанудың маңыздылығы туралы хабарлау керек. Науқас ынтымақтастығының маңыздылығын баса айту керек.

- Диабеттің барлық еміне жауап реакциясын аш қарынға қандағы глюкозаны мен гликозилденген гемоглобин деңгейлерін оларды қалыпты деңгейге дейін төмендету мақсатында мезгіл-мезгіл өлшеу арқылы бақылап отыру керек. Дозасыны бастапқы титрлеу кезінде емдік жауап реакциясын анықтау үшін, аш қарындағы глюкоза деңгейін пайдалануға болады. Бұдан ары глюкозаны да, гликозилденген гемоглобинді де бақылау керек. Гликозилденген гемоглобинді өлшеу әсіресе, глюкозаны ұзақ уақыт бойы бақылауды бағалау үшін пайдалы болуы мүмкін.

- Егер науқасты емдеуді басқа дәрігер жүргізетін болса (мысалы, ауруханаға жатқызу, жазатайым оқиға, демалыс күні дәрігерге қаралу қажеттілігі және т.б.), онда науқас дәрігерге қант диабетімен ауыратындығын және жүргізіліп жатқан ем туралы айтуы керек.

- Ерекше стресс жағдайларында (мысалы, жарақат, хирургиялық операция, температураның жоғарылауымен инфекциялық ауру) қандағы глюкозаны реттеу бұзылуы мүмкін, ал метаболизмді қажетінше бақылауды қамтамасыз ету үшін уақытша инсулинге көшу қажет болуы мүмкін.

- Амарил М тағайындауды ең төменгі дозада бастау керек. Онымен емдеу қандағы және несептегі глюкоза деңгейіне ұдайы мониторинг жүргізуді қажет етеді. (Бұдан өзге, гликозилденген гемоглобин деңгейін анықтау

ұсынылады). Емдеу тиімділігін бағалау және егер ол қанағаттанарлықсыз болса, науқасты бірден басқа емге көшіру керек.

- Науқастың қырағылығы мен реакция жылдамдығы гипогликемия немесе гипергликемияның салдарынан, әсіресе, емдеудің басында және емдеудегі өзгерістерден кейін, сондай-ақ препаратты жүйесіз қабылдаған кезде нашарлауы мүмкін. Бұл автокөлік және жұмыс механизмдерін басқару үшін қажетті қабілеттерге әсер етуі мүмкін.

- Бүйрек функциясының мониторингі: аталған препараттың негізінен бүйрекпен шығарылатыны белгілі; бүйрек функциясының нашарлауымен бірге метформиннің жинақталу және лактоацидоздың даму қаупі өседі. Сондықтан, қалыптың жоғарғы өсу шегінен асатын сарысудағы креатинин деңгейінде Амарил[®] М қабылдауға болмайды. Тиісті гликемиялық әсер көрсету үшін ең төменгі дозаны таңдау үшін егде жастағы науқастарға аталған препарат дозасын мұқият титрлеу қажет, өйткені жас ұлғайған сайын бүйрек функциясы төмендейді. Егде жастағы науқастардың бүйрек функциясын ұдайы бақылап отыру керек және әдетте аталған дәрілік зат ең жоғарғы дозаға дейін титрленбеуі тиіс. Амарил М препаратымен емдеуді бастамас бұрын, ары қарай жылына кемінде бір рет бүйректің функционалдық жағдайын анықтап отыру керек және функциясының қалыпты екенін растау қажет. Бүйрек функциясы бұзылуының даму қаупі бар науқастарда бүйрек функциясын жиі бағалау керек және ол бұзылғанда Амарил[®] М тоқтату керек. Мысалы, гипертензияға қарсы немесе диуретикалық және қабынуға қарсы стероидты емес дәрілермен емді бастаған кезде.

- Диабет тәрізді симптомдар: Амарил[®] М 2 типті қант диабеті диагнозы бар науқастарға ғана тағайындау керек. Сонымен қатар, диабет тәрізді симптомдармен (бүйрек диабеті, глюкоза метаболизмінің гериатриялық бұзылуы, қалқанша без дисфункциясы және т.б.) қатар жүретін ауруларға, соның ішінде диабеттен басқа, глюкозаны көтере алмаушылыққа және, несепте глюкозаның болуына көңіл бөлу керек.

- Емдеу кезіндегі түзету: кейбір науқастарға диабетке қарсы пероральді дәрілер енді қажет болмауы мүмкін немесе дозасын төмендету қажет болуы мүмкін. Уақыт өте келе көптеген науқастарда диабетке қарсы пероральді дәрілердің тиімділігі негізгі аурудың үдеуінің және инфекцияның асқынуы салдарынан төмендейді. Осылайша, дозасы мен қатарлас дәрімен емдеу туралы шешім ас ішуге, дене салмағының, қандағы глюкоза деңгейінің өзгеруіне, инфекциялық ауруға және т.б. байланысты қабылдануы тиіс.

- Гипоксия жағдайы: шығу тегі кез келген кардиоваскулярлық коллапс (шок), жедел іркілісті жүрек жеткіліксіздігі, жедел миокард инфарктісі және гипоксемиямен сипатталатын басқа да жағдайлар лактоацидозбен қатар жүреді және преренальді азотемияға себепші болуы мүмкін. Егер осы дәрімен емделіп жүрген науқастарда осындай жағдайлар туындаса, препаратты бірден тоқтату керек.

- Алкогольді қабылдау: алкоголь метформиннің лактат метаболизміне әсер етуін күшейтетіні белгілі. Соған орай, науқастарды Амарил М қабылдау кезінде алкогольді шамадан тыс қолданудан (жедел және созылмалы) сақтандыру керек.

- В₁₂ витаминінің деңгейі: плазмадағы В₁₂ витаминінің бұрын қалыпты болған деңгейінің төмендеуі клиникалық көріністер жоқ кезде, 29 аптаға созылатын бақыланатын клиникалық зерттеулерде метформинді қабылдаған науқастардың шамамен 7%-ында байқалды. Бұл төмендеу В₁₂ витамині-интринзинг факторы кешенінің В₁₂ витаминінің сіңірілуіне әсер етуіне байланысты болуы мүмкін, бірақ ол анемиямен өте сирек қатар жүреді және аталған препаратты тоқтатқан кезде немесе В₁₂ витаминін тағайындағанда қайтымдылығы тез. Амарил[®] М қабылдайтын науқастарда гематологиялық параметрлерді жыл сайын анықтау және кез келген, айқын патологиялық өзгерістерді тиісті тексеру және емдеу ұсынылады. Кейбір (В₁₂ витаминін немесе кальцийді тұтынуы немесе сіңірілуі жеткіліксіз) адамдар В₁₂ витамині деңгейлерінің қалып шегінен төмендеуіне бейім. Мұндай науқастар үшін сарысудағы В₁₂ витамині деңгейін жүйелі түрде (әр 2-3 жыл сайын) өлшеу пайдалы болуы мүмкін.

- Бұрын бақыланатын қант диабеті бар науқастың клиникалық жағдайының өзгеруі: метформин гидрохлориді таблеткаларының көмегімен бұрын жақсы бақыланатын диабетке шалдыққан науқас зертханалық көрсеткіштердің патологиялық өзгеруі кезінде және клиникалық ауру жағдайында (әсіресе, шаршаған кезде, нақты емес және нашар анықталған ауру кезінде) кетоацидоз бен лактоацидоздың бар-жоқтығын анықтау мақсатында тез арада тексерілуі тиіс. Тексеруге электролиттерді және сарысудың кетонды денелерін, қандағы глюкозаны және егер қажет болса, қандағы рН, лактат деңгейлерін, пируватты және метформинді анықтау кіруі тиіс. Ацидоз түрлерінің кез келгені болған жағдайда Амарил М қабылдауды жедел тоқтату керек және түзетудің басқа тиісті шараларын бастау керек.

- Қандағы глюкоза деңгейін бақылай алмау: қандай-да бір диабетке қарсы режимге тұрақтаған науқас стресс әсеріне ұшыраса (мысалы, қызба, жарақат, инфекция немесе хирургиялық араласым), қандағы глюкоза деңгейінің бақылануын уақытша жоғалтуы мүмкін. Ондай жағдайларда Амарил М тоқтату және уақытша инсулинді қолдану қажет болуы мүмкін. Метформин гидрохлориді мен сульфонилмочевинаны біріктіріп емдеу келесіде де сәтсіз болған жағдайда, инсулинмен ем жүргізуді қоса, емдік тұрғыдан баламалы басқа ем қажет болуы мүмкін.

- Жұмыс белсенділігінің спецификалық түрлері: биіктікте жұмыс жасайтын және автокөлік жүргізетін науқастарға, сирек кездесе де болуы мүмкін ауыр лактоацидоздың немесе күрделі, кешірек білінетін гипогликемияның дамуына байланысты сақтық таныту керек. Науқас пен оның отбасын ерекше жағдайларда лактоацидоз бен гипогликемияның даму қаупі туралы толық хабардар ету керек.

- Науқастарға арналған ақпарат: науқастарды, бұл дәрілік препаратпен емдеудің қауіпсіздігі, тиімділігі және емдеудің баламалы тәсілдері туралы құлағдар ету керек. Сондай-ақ олардың жүйелі тамақтану мен емдәм жөніндегі нұсқауларды, сондай-ақ жүйелі дене жаттығуларының бағдарламасын ұстанудың және қандағы глюкозаны, гликозилденген гемоглобин, бүйрек функциясы мен гематологиялық параметрлерді жүйелі түрде өлшеудің қаншалықты маңызды екенін білгені дұрыс. Семіз науқастарға төмен калориялы емдәм ұстану керек. Науқастарға лактоацидоз қаупі, оның «Сақтандырулар» және «Жалпы сақтық шаралары» бөлімдерінде келтірілгендей симптомдары мен оның дамуына бейім жағдайлар туралы айту керек. Науқастарға бұл препаратты қабылдауды дереу тоқтатуға және егер оларда түсініксіз гипервентиляция, миалгия, өзін нашар сезіну, әдеттен тыс ұйқышылдық және басқа спецификалық емес симптомдар пайда болса, тез арада өзінің емдеуші дәрігеріне хабар беруге кеңес беру керек. Егер науқас Амарил М қандайда бір дозасына тұрақтаған болса, онда метформинмен емдеудің басында кездесетін асқазан-ішек симптомдары Амарил М қабылдаумен байланысты болмауы мүмкін. Асқазан-ішек симптомдарының кейінірек пайда болуы лактоацидоздан немесе басқа күрделі аурудан болуы мүмкін. Дәрігер науқас пен оның отбасына гипогликемия қаупі, симптомдары мен дамуы туралы айтуы тиіс. Науқастарды Амарил М қабылдау кезінде алкогольдің жедел, және созылмалы түрде шамадан тыс қолданылуынан сақтандыру керек.

- Глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназа (Г6ФД) тапшылығынан зардап шегетін науқастарды сульфонилмочевина туындыларымен емдеу гемолитикалық анемияға әкелуі мүмкін. Глимепирид сульфонилмочевина туындылары класына жататындықтан, Г6ФД тапшылығы бар науқастар жағдайында сақ болу керек, құрамында сульфонилмочевина жоқ баламалы ем қажет болуы мүмкін.

Зертханалық талдаулар

Гематологиялық көрсеткіштер (мысалы, гемоглобин немесе гематокрит және эритроциттер саны) мен бүйрек функциясына (плазмадағы креатинин) мезгіл-мезгіл, бірқ жылына бір реттен сиретпей бақылау жүргізу керек. Метформинмен емдеу кезінде мегалобластты анемия сирек кездесетініне қарамастан, оған күдіктенген жағдайда В₁₂ витамині тапшылығының бар-жоқтығын анықтау керек.

Дәрілік затты шамадан тыс пайдалану және дәріге тәуелділік

Метформин гидрохлориді препаратының оны рекреативті препарат ретінде шамадан тыс пайдалануға немесе тәуелділікке алып келуі мүмкін бастапқы және салдарлы фармакодинамикалық қасиеттері жоқ.

Педиатриялық тәжірибеде қолданылуы

Препараттың педиатриядағы қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Есейе келе туындаған диабетпен байланысты (maturity-onset diabetes, MODY) зерттеулер жүргізілген жоқ.

Гериятриялық тәжірибеде қолданылуы

Бүйрек функциясының төмендеуіне байланысты, гериатриялық науқастарда бұл препараттың дозасын науқастардың бүйрек функциясының және егер қажет болса, бүйрек функциясына жүйелі мониторинг жүргізудің негізінде таңдау керек. Метформиннің көп бөлігі бүйрекпен шығарылатыны, ал глимепирид - негізінен, бүйрекпен шығарылатындығы белгілі. Бүйрек функциясының бұзылуы бар науқастарда препаратқа күрделі жағымсыз реакциялардың даму қаупі жоғары болғандықтан, оны тек бүйрек функциясы қалыпты науқастарға ғана қолдану керек.

Жүктілік және лактация

Бұл препаратты жүктілік кезінде қабылдауға болмайды, өйткені клиникаға дейінгі зерттеулерде тератогенділігі туралы хабарланған, ал жүкті әйелдерде лактоацидоз тез дамиды. Жүкті науқастар мен жүктілікті жоспарлап жүрген науқастар бұл туралы емдеуші дәрігеріне хабарлауы тиіс. Ондай науқастарды инсулинге ауыстыру ұсынылады.

Амарил® М бала емізетін әйелдерге қолдануға болмайды.

Қажет болған жағдайда науқасты инсулинге көшіру керек, немесе ол бала емізуді тоқтатуы тиіс.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Науқасқа автокөлік немесе жұмыс механизмдерін басқару кезінде сақтық таныту қажеттігі туралы ескерту керек.

Артық дозалануы

Симптомдары: бұл препараттың құрамына глимепирид кіретіндігіне байланысты, бұл препараттың артық дозалануы гипогликемияны туғызуы мүмкін.

Глимепиридпен артық дозалану анықталған бойда, бұл туралы бірден дәрігерге хабар беру қажет. Егер дәрігер артық дозалануды емдеу міндетіне әлі кіріспесе, науқас тез арада қант жеуі, және дұрысы глюкоза түрінде қабылдауы тиіс.

Гипогликемияның естен танусыз немесе неврологиялық симптомдарынсыз жеңіл түрін глюкозаны ішу арқылы қабылдаудың және препараттың дозасын және/немесе ас ішу режимін түзетудің көмегімен қарқынды түрде емдеу керек. Қатаң мониторингті, дәрігер науқасқа қауіп төніп тұрмағанына көз жеткізгенше жалғастыру керек.

Емі ең алдымен, сіңірілуін болдырмауға бағытталады, бұл құстырудың, содан соң, құрамында белсендірілген көмір (абсорбент) мен натрий сульфаты (іш жүргізгіш) бар алкогольсіз ішімдік немесе су ішкізудің көмегімен жүзеге асырылады. Препараттың айтарлықтай көп мөлшері сіңірілген жағдайда, асқазанды шаюды жүргізу, содан соң белсендірілген көмір мен натрий сульфатын қолдану керек.

Атап айтқанда, елеулі артық дозалану мен естен тану немесе күрделі неврологиялық бұзылулар сияқты көріністері бар ауыр реакциялар қатер шегіндегі медициналық жағдайлар болып табылады және кідіртпей емдеу

мен ауруханаға жатқызуды талап етеді. Гипогликемиялық кома диагнозы қойылған немесе оған күдік болған жағдайда, науқасқа глюкозаның концентрацияланған ерітіндісінің жылдам көктамыршілік инъекциясын [мысалы, глюкозаның концентрацияланған 50% ерітіндісінің немесе 40 мл 20% ерітіндісінің жылдам көктамыршілік инъекциясы, содан соң көбірек сұйылтылған (10%) глюкоза ерітіндісінің, қандағы глюкозы концентрациясын 100 мг/дл жоғары деңгейде ұстап тұратын жылдамдықпен жасалатын үздіксіз инфузиясы] жасау керек. Балама ретінде ересектер үшін глюкогонды, мысалы, 0,5 - 1 м дозада көктамыр ішіне, тері астына немесе бұлшықет ішіне енгізу қажет болуы мүмкін. Науқастарды кемінде 24-48 сағат бойы мұқият бақылау керек, өйткені байқалған клиникалық сауығудан кейін гипогликемия қайталануы мүмкін. Атап айтқанда, сәбилер мен кішкентай балалардағы глимепиридті кездейсоқ қабылдаудан болған гипогликемияны емдеу кезінде қауіпті гипергликемияға түрткі болу ықтималдығын назарға ала отырып, енгізілген глюкоза дозасын мұқият түзету, ал қандағы глюкоза деңгейін мұқият мониторингілеу керек.

Бұл препараттың құрамында метформин болғандықтан, лактоацидозды туғызуы мүмкін. Асқазанға 85 мг дейін метформин гидрохлориді енгенде гипогликемия байқалған жоқ. Метформин жақсы гемодинамика жағдайларында 170 мл/мин дейінгі клиренс кезінде диализ арқылы шығарылады. Соған орай, гемодиализ метформинмен артық дозалануға күдік бар науқастардың организмінен жинақталған дәрілік затты шығарудың ең тиімді емі болып табылады.

Шығарылу түрі және қаптамасы

10 таблеткадан поливинилхлорид (ПВХ) / поливинилиденхлорид (ПВДХ) үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамада. 3 пішінді ұяшықты қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау шарттары

30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек.

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші/ Қаптаушы/Тіркеу куәлігінің иесі

ХАНДОК Инк., Корея

Орналасқан мекенжайы: 78, Daepungsandan-ro, Daeso-myeon, Eumseong-gun, Chungcheongbuk-do, Korea

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім (тауар) сапасына қатысты шағымдар қабылдайтын ұйымның мекенжайы

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы, Фурманов к-сі 187 Б

телефон: 8-727- 244-50-96

факс: 8-727- 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com