

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті Төрағасының
2018 жылғы “15” _____ 05 _____
№ N015004 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

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, тазартылған су,

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

Сипаттамасы

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

Фармакотерапиялық тобы

Ішу арқылы қабылдауға арналған қант төмендететін препараттар.
Бигуанидтер және 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 инсулин 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 шеткері 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 глюкоза 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 шеткері 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, көпталықты 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 диетаға 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 глюкоза мониторингтеу 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.

Өте жиі

- асқазан-ішек тарапынан болатын симптомдар (диарея, жүрек айнуы, құсу, іштің кебуі, анорексия, диспепсия, іш қату, абдоминальді ауыру) әсіресе, осы препаратпен емдеудің басында плацебо қабылдап 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 дамығанда организмнің сусыздануы мен бүйректен тыс азотемия туындауы мүмкін, ондай жағдайларда бұл препаратты уақытша тоқтата тұру керек. Бұл препаратты тұрақты түрде қабылдайтын науқастар жағдайында, спецификалық емес асқазан-ішек симптомдарын қатарлас ауру мен лактоацидоз жоққа шығарылғанға дейін аталған еммен байланыстырмау керек.

Глимепиридпен емдеу кейде жүрек айнуы, құсу, эпигастральді аумақтағы кебу немесе кернеу, іштің ауыруы және диарея сияқты асқазан-ішек симптомдарымен астасқан.

- метформинмен емдеудің бастапқы сатысында шамамен 3% науқастар әдетте өздігінен кететін ауыздағы жағымсыз немесе металл дәміне шағымдануы мүмкін. Әсіресе емнің басында қандағы глюкоза концентрациясының өзгеруі салдарынан көру қабілетінің өтпелі нашарлауы болуы ықтимал. Постмаркетингтік бақылаулар Глимепирид қабылдаудан кейін дисгевзияның пайда болғанын көрсетті (жиілігі белгісіз).

Кейде

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

Сульфонилмочевина препараттарының немесе сульфониламидтер мен олардың туындылары арасында айқаспалы аллергиялық реакциялар дамуы мүмкін.

Жекелеген жағдайларда

- тромбоцитопения (сирек), лейкопения немесе гемолиздік анемия, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения. Сульфонилмочевинаның басқа туындыларын қолданған жағдайда апластикалық анемия пайда болуы мүмкін екендігі тіркелгендіктен мұқият мониторинг жүргізу керек. Егер мұндай реакциялар орын алса препарат қолдануды тоқтату және тиісті ем бастау керек.

Пост-маркетингтік зерттеу деректері бойынша тромбоциттер санының 10,000/мкл дейін төмендеуімен ауыр тромбоцитопенияның және тромбоцитопениялық пурпураның дамуы ықтимал (жиілігі белгісіз).

- ұзақ уақыт метформин қабылдаған науқастарда қан плазмасындағы В₁₂ дәрумені концентрациясының төмендеуі байқалды. Пост-маркетингтік кезеңде В₁₂ дәрумені тапшы пациенттерде шеткері нейропатияның пайда

болу жағдайлары хабарланған (жиілігі белгісіз). Сондықтан қан плазмасындағы В₁₂ дәруменінің мөлшерін мұқият мониторингтеу немесе В₁₂ дәруменін мезгіл-мезгіл парентеральді енгізуді қарастыру қажет.

Фолий қышқылының плазмалық деңгейі елеусіз дәрежеде төмендеді. Аталған препаратты қабылдағанда мегалобластты анемия ғана тіркелген.

- кейбір жағдайларда бауыр ферменттері белсенділігінің жоғарылауы және бауыр функциясының бұзылуы (мысалы, холестаза және сарғаю), сондай-ақ бауыр жеткіліксіздігіне дейін өршуі мүмкін гепатит болуы ықтимал

Жекелеген жағдайларда

- аллергиялық васкулит, терінің жарыққа жоғары сезімталдығы немесе сарысудағы натрий концентрациясының төмендеуі

Жиілігі белгісіз

- гипотиреозы бар пациенттердегі тиреотропин деңгейінің төмендеуі

- диарея кезіндегі гипомагниемия

- энцефалопатия

- алопеция, дене салмағының өсуі (глимепирид қабылдаудан кейін)

Балалардағы жағымсыз құбылыстар: 1 жыл бойы метформин қабылдаған 10 жастан 16 жасқа дейінгі балалар кірген клиникалық зерттеу барысында байқалған жағымсыз құбылыстар, пост-маркетингтік кезеңде хабарланған жағымсыз құбылыстар сияқты сипаты және дәрежесі бойынша ересектерде байқалған жағымсыз құбылыстармен ұқсас болды.

Постмаркетингтік зерттеу деректері

- гипогликемия (0.81%)

- абдоминальді ауыру (0.57%), іштің кебуі (0.49%), құсу (0.16%), диспепсия (0.16%)

- простата гипертрофиясы (0.08%)

- жиі жүрек қағуы (0.08%)

- бас айналуы (0.08%)

- диарея, жүрек айнуы (0.08%)

- аяқтың ісінуі (0.08%)

- жүректің тоқтауы (0.08%)

- ректальді обыр (0.08%)

Жүрек тоқтауын және 0,08%-дан ректальді обырды қоса, күрделі жағымсыз құбылыстардың бірі де препаратты қабылдаумен байланысты болмады.

Глимепиридпен монотерапия кезіндегі постмаркетингтік зерттеу деректері

- гипогликемия (0.75%)

- бас айналуы (0.08%)

- бауыр функциясының бұзылуы (0.07%)

- абдоминальді ауыру (0.06%)

Алғаш анықталған жағымсыз құбылыстар

- артралгия

- диспепсия

- беттің ісінуі

- импотенция
- алопеция
- қан керунелер
- гастрит

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 анамнезіндегі 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 жүктілікті жоспарлаған әйелдер, бала емізу кезеңі
- лактоацидозға бейім науқастар, анамнезінде 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, венаішілік урография, венаішілік холангиография, ангиография және венаішілік контрастылы заттармен компьютерлік томография (КТ)]. (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 қалып шегінде бағаланғаннан кейін оны қолдануды

қайта бастау керек). Бұдан өзге, препарат жедел симптомдары және бүйрек функциясының бұзылу мүмкіндігі бар (сусыздану, ауыр инфекция, шок) науқастарға қолданылмайды.

- 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, 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 жоғарылауы немесе төмендеуі де болуы мүмкін. Осы препаратпен және басқа сульфонилмочевина препараттарымен қолдану тәжірибесіне сүйене отырып, келесі өзара әрекеттесулерін ескеру керек:

- Препарат *P450 2C9 (CYP2C9)* *цитохромының* көмегімен метаболизденеді. Бұл фактіні CYP2C9 индукторларын (мысалы, рифампицин) немесе CYP2C9 тежегіштерін (мысалы, флуконазол) бір мезгілде қолданған жағдайда ескеру керек.
- *Қант 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, фенирамидол, фибраттар, флуоксетин, гуанетидин, ифосфамид, MAO тежегіштері, миконазол, флуконазол, парааминосалицил қышқылы,

пентоксифиллин (жоғары дозаларды парентеральді енгізу), фенилбутазон, азапропазон, оксифенбутазон, пробенецид, хинолонды антибиотиктер, салицилаттар, сульфинпиразон, кларитромицин, сульфонамид, тетрациклиндер, тритоквалин, трофосфамид, симпатикалық жүйке жүйесінің тежегіштері.

- *Қантты төмендету әсерін әлсірететін дәрілік заттар*: ацетазоламид, барбитураттар, кортикостероидтар, diaзоксид, диуретиктер, эпинефрин (адреналин) немесе басқа симпатомиметиктер, глюкагон, іш жүргізетін дәрілер (ұзақ уақыт қолдану), никотин қышқылы (жоғары дозалары), эстрогендер, прогестагендер, ішуге арналған контрацептивтер, фенотиазиндер, фенитоин, рифампицин, қалқанша без гормондары, хлорпромазин, изониазид.

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

- *Бета-блокаторлар* глюкоза толеранттылығын төмендетеді. Глюкоза толеранттылығының төмендеуі диабетпен науқастардағы метаболизмдік бақылауды өзгертуі мүмкін. Бета-блокаторлар гипогликемия даму қаупін (қарсы реттеліске жеткіліксіздік салдарынан) арттыруы мүмкін.

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

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

- 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, пациенттердің жағдайына қатаң мониторинг қажет: йодталған контрастылы заттар, айқын 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, сульфониламидтер, сульфонилмочевина препараттары, меглитинидтер (репаглинид және т.б.), 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 айдайтын дәрілер, пиразинамид, изониазид, никотин қышқылы, фенотиазиндер, фенитоин, кальций өзекшелерінің блокаторлары, бета₂-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 метформин гидрохлоридінің 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 метформин гидрохлориді глибуридінiң 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 метформин гидрохлоридінің плазмалық концентрациясы мен C_{max} 22%-ға, ал қан AUC – метформин гидрохлоридінің бүйректік клиренсіндегі қандай-да бір елеулі өзгерістерсіз 15%-ға арттырды. Метформин гидрохлоридімен 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 гидрохлориді мен фуросемидтің өзара әрекеттескені туралы ақпарат жоқ.

- *Нифедипин*: дені сау еріктілерге жүргізілген метформин гидрохлориді мен нифедипиннің бір реттік дозаларының өзара әрекеттесулерін клиникалық зерттеуде, нифедипинді бір мезгілде қолдану қан плазмасындағы метформин гидрохлоридінің 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 метформин гидрохлоридінің сіңірілуін күшейтеді. Метформин гидрохлориді 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 метформин

гидрохлоридімен бүйректің өзекшелік жүйесіне жалпы тасымалдағыштық үшін бәсекелестік жолымен өзара әрекеттесуге қабілетті. Метформин гидрохлориді мен пероральді циметидин арасындағы мұндай өзара әрекеттестік метформин гидрохлориді мен циметидиннің бір реттік және бірнеше реттік дозалары кезіндегі өзара әрекеттесулерін клиникалық зерттеулерде дені сау еріктілерде байқалған, онда қандағы метформиннің ең жоғарғы плазмалық концентрациясы мен жалпы концентрациясының 60%-ға және қандағы метформин гидрохлоридінің жалпы AUC 40%-ға артқаны байқалған. Бір дозасын зерттеуде жартылай шығарылу кезеңінде өзгерістер болған жоқ. Метформин гидрохлориді 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 метформин гидрохлориді мен пропранололдың, сондай-ақ метформин гидрохлориді мен ибупрофеннің фармакокинетикасы өзгерген жоқ. Метформин гидрохлоридінің 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 диетамен немесе диетаға 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 диетаға 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 диетаның көмегімен емделген науқастарға қарағанда, шамамен 2,5 есе жоғары болғаны хабарланды, бұл толбутамид пен фенформинді қолданудың 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)
- жеткіліксіз тамақтану, жүйесіз тамақтану, ас ішуді өткізіп алу
- дене жүктемесі мен көмірсуларды тұтыну арасындағы сәйкессіздік, ауыр миокинез бұзылыстары
- алкоголь тұтыну
- бүйрек жеткіліксіздігі (бүйрек функциясы бұзылған науқастар глимепиридтің глюкозаны төмендететін әсеріне сезімталдау болуы мүмкін).
- бауырдың ауыр жеткіліксіздігі
- 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 адренкортикальді жеткіліксіздік)
- кейбір басқа дәрілік заттарды бір мезгілде қолдану («Дәрілермен өзара әрекеттесу» бөлімін қараңыз).

Гипогликемияның қауіп факторлары болған кезде препарат 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 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 қажеттігінен хабардар ету керек

- *гипогликемия*: сульфонилмочевинаның басқа препараттарымен жасалған тәжірибе бойынша алдын ала қабылданған шаралардың бастапқы әсер етуіне қарамастан, гипогликемия дамуы 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 қоюдың төмендеуі, қырағылықтың кемуі және реакциялардың баяулауы, депрессия, сананың шатасуы, сөйлеудің бұзылуы, афазия, көрудің нашарлауы, тремор, салдану, 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 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, $> 5\mu\text{г/мл}$. 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/жылдың құрайды). Тіркелген жағдайлар негізінен, айқын бүйрек жеткіліксіздігі бар диабетпен, оның ішінде, туа біткен бүйрек аурулары және бүйрек гипоперфузиясы бар науқастарда, көбінесе дәрілік немесе хирургиялық емді қажет ететін көптеген қатарлас жағдайлар болған кезде орын алады.

Лактоацидоздың даму қаупі бүйрек функциясы бұзылуының ауырлық дәрежесінің жоғарылауымен және науқастың жасы ұлғая келе арта түседі. Соған орай, лактоацидоз қаупін препарат қабылдап жүрген науқастарда бүйрек функциясын ұдайы бақылаудың және препараттың ең төменгі тиімді дозаларын пайдаланудың арқасында айтарлықтай төмендетуге болады. Бұдан өзге, гипоксемиямен немесе дегидратациямен, септицемиямен 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 гидроклоридінің лактат метаболизміне әсерін күшейтеді. Бұдан өзге, Амарил М препаратын қабылдауды тамырішілік контрастылы заттарды қолданумен 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 осындай симптомдар дамуының маңыздылығынан хабардар болуы тиіс; пациентке мұндай симптомдардың дамуы туралы өз дәрігеріне дереу хабарлау керектігі айтылуы тиіс.

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 симптомдарының пайда болуы аталған препаратпен байланысты болмауы мүмкін. Асқазан-ішек симптомдарының едәуір кешірек кезеңде дамуы лактоацидоздың немесе басқа күрделі аурудың салдары болуы мүмкін.

Амарил[®] М қабылдап жүрген науқастардағы вена қанында аш қарындағы лактаттың қалыптың жоғарғы шегінен асатын, бірақ 5 ммоль/л төмен плазмалық деңгейі міндетті түрде қатерлі 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 кез-келгенінде 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 қаннан клиренсі 170 мл/мин гемодиализдің көмегімен шығарылатынына байланысты гемодинамикалық бұзылыстардың болмау шартымен жиналып қалған метформин мен лактатты шығару үшін дереу гемодиализ жүргізу ұсынылады. Ондай шаралар көбінесе симптомдарының тез жойылуына және сауығуға алып келеді.

Кешенді шаралардың көмегімен: қандағы тиісті глюкоза деңгейін ұстап диета ұстау және дене жаттығуларын орындау, дене салмағының төмендеуі, ал егер қажет болса, Амарил М ұдайы қабылдаудың есебінен 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 потенциалды қауіптері және басымдықтары туралы хабардар етуі тиіс. Сондай-ақ, науқастарға олардың диета мен жүйелі дене жаттығуларын ұстанудың маңыздылығы туралы хабарлау керек. Пациенттің ынтымақтастыққа деген оң көзқарасының маңыздылығын баса айту керек.

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

Егер науқасты емдеуді емдеуші дәрігері жүргізбейтін болса (мысалы, ауруханаға жатқызу, жазатайым оқиға, демалыс күні дәрігерге қаралу қажеттілігі және т.б.), онда науқас дәрігерге өзінің диабеттік статусы және алған емі туралы хабарлауы керек.

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

Амарил М препаратын қабылдауды ең төменгі дозада бастау керек. Осы препаратпен 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 функциясын мониторингтеу: 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. Ең төменгі тиімді 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 бақылануы тиіс және әдетте препарат дозасы ең жоғарғы дозаға дейін жоғарыламауы тиіс. Амарил® М препаратымен емді бастағанға дейін, ал әрі қарай жылына кемінде бір рет бүйрек функциясы қалыпты деп бағалануы және расталуы тиіс. Бүйрек функциясы бұзылуының даму қаупі бар науқастарға бүйрек функциясын жиі бағалау керек және ол бұзылғанда Амарил® М тоқтату керек.

Бүйрек функциясына және метформин диспозициясына ықпал етуі мүмкін қатарлас препараттарды қолдану: басқа препараттарды бір уақытта қабылдау бүйрек функциясына ықпал етуі немесе елеулі гемодинамикалық өзгерістерге әкелуі немесе препараттың әсеріне ықпал етуі мүмкін; бүйрек өзекшелерінде секреция жолымен жойылатын катиондық препараттар сақтықпен қолданылуы тиіс. Бүйрек функциясы төмендеуі мүмкін болған жағдайларда, мысалы, гипертензияға қарсы емді, диурездік емді және қабынуға қарсы стероидты емес дәрілермен емді бастамалағанда аса сақ болу керек.

Диабет тәрізді симптомдар: Амарил® М 2 типті қант диабеті диагнозы бар науқастарға ғана тағайындау керек. Сонымен қатар, диабеттен басқа, глюкозаны көтере алмаушылықты және несепте глюкозаның болуын қоса, диабет тәрізді симптомдармен (бүйрек диабеті, глюкоза метаболизмінің гериатриялық бұзылуы, қалқанша без дисфункциясы және т.б.) қатар жүретін ауруларға көңіл аудару керек.

Емдеу кезіндегі түзету: кейбір пациенттер үшін диабетке қарсы пероральді препараттар 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 созылмалы жүрек жеткіліксіздігі, жедел миокард инфарктісі және гипоксемиямен сипатталатын басқа да жағдайлар лактоацидозбен қатар жүреді және преренальді азотемияға себепші болуы мүмкін. Егер осы дәрілік препаратты қабылдап жүрген науқастарда осындай жағдайлар туындаса, препаратты бірден тоқтату керек.

Алкогольді қабылдау: алкоголь метформиннің сүт қышқылының метаболизміне әсер етуін күшейтетіні белгілі. Соған орай, науқастарды

Амарил М қабылдау кезінде алкогольді шамадан тыс қолданудан сақтандыру керек.

В₁₂ дәруменінің мөлшері: қан плазмадасынғы В₁₂ дәруменінің бұрын қалыпты болған деңгейінің төмендеуі клиникалық көріністер жоқ кезде, 29 аптаға созылатын бақыланатын клиникалық зерттеулерде метформинді қабылдаған науқастардың шамамен 7%-ында байқалды. Мұндай төмендеу В₁₂ дәруменінің ішкі факторының кешенімен В₁₂ дәрумені сіңірілуінің бұзылуына байланысты болуы мүмкін, алайда ол анемиямен өте сирек қатар жүреді және аталған препаратты тоқтатқан кезде немесе В₁₂ дәруменін 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 дәруменін немесе кальцийді тұтынуы немесе сіңірілуі жеткіліксіз немесе сіңірілуі бұзылған) адамдар В₁₂ дәрумені деңгейлерінің қалып шегінен төмендеуіне бейім. Мұндай науқастар үшін сарысудағы В₁₂ дәрумені деңгейін жүйелі түрде (әр 2-3 жыл сайын) өлшеу пайдалы болуы мүмкін.

Бұрын бақыланған қант диабеті бар пациенттің клиникалық жағдайының өзгеруі: метформин гидрохлоридінің көмегімен бұрын жақсы бақыланатын диабетке шалдыққан науқас зертханалық көрсеткіштердің патологиялық өзгеруі кезінде және клиникалық тұрғыдан білінетін ауру жағдайында (әсіресе, шаршау, 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: пациентте қызба, тремор, инфекциялық аурулар, хирургиялық араласымдар сияқты жағдайлар дамығанда диабетке қарсы препаратпен тұрақтандырылуға қарамастан қандағы глюкоза деңгейін бақылау уақытша жоғалуы 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 емдеуді қоса, альтернативті ем қажет болуы мүмкін.

Қызметтің спецификалық түрлері: биіктікте жұмыс жасайтын және автокөлік жүргізетін науқастарға, сирек кездесе де болуы мүмкін ауыр лактоацидоздың немесе ауыр, кеш гипогликемияның дамуына байланысты сақтық таныту керек. Науқас пен оның отбасын лактоацидоз бен гипогликемияның даму қаупі туралы толық хабардар ету және ескерту 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 диета 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 диета ұстану керек. Науқастарға лактоацидоз қаупі, оның «Сақтандырулар» және «Жалпы сақтық шаралары» бөлімдерінде келтірілгендей симптомдары мен оның дамуына бейім жағдайлар туралы жақсылап түсіндіру 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 алкогольді шамадан тыс қолданылуынан сақтандыру керек.

Глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназа тапшылығынан зардап шегетін науқастарды *сульфонилмочевина туындыларымен емдеу* гемолиздік анемияға әкелуі мүмкін. Глимепирид сульфонилмочевина туындылары класына жататындықтан, глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназа тапшылығынан зардап шегетін науқастарды емдеу кезінде сақ болу керек және қажет жағдайда құрамында сульфонилмочевина жоқ баламалы ем тәсілдерін қарастыру керек.

- Гипотиреоздан зардап шегетін пациенттерге тиреотроптық гормон (ТТГ) деңгейін тұрақты бақылау ұсынылады.

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 дәрумені тапшылығының бар-жоқтығын анықтау керек.

Өзгелері

Дене салмағына ықпалы: әдетте пайдаланылатын қант түсіретін басқа препараттармен (сульфонилмочевиналар, тиазолидиндиондар және басқа) салыстырғанда аталған препарат басымдыққа ие, өйткені ІІ типті қант диабеті бар пациенттерде салмақтың өсуін туындатпайды. Тұрақты салмақ немесе салмақтың азаюы салмақ ұлғаюымен байланысты басқа қауіп факторларының шектелуін қамтамасыз етеді. Осы препаратты ұзақ қолдану арқылы тұрақты гликемиялық бақылау және более диабет асқынуының төмен даму қаупі қамтамасыз етілуі мүмкін. Клиникалық

зерттеулерде ересектер мен балаларда бұл препарат салмақтың ұлғаюынсыз немесе тіпті аздап салмақ тастаумен гликемиялық бақылаудың жақсаруын көрсетті.

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. Жастарда ересектердегі қант диабетінің типіне зерттеулер (maturity-onset diabetes, MODY) жүргізілген жоқ.

Гериятриялық тәжірибеде қолданылуы

Бүйрек функциясының төмендеуіне байланысты, егде жастағы пациенттерде бұл препараттың дозасын науқастардың бүйрек функциясының және егер қажет болса, бүйрек функциясына жүйелі мониторинг жүргізудің негізінде таңдау керек. Метформин гидрохлориді мен глимепирид көбінесе бүйрекпен шығарылатыны 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 кезеңі

Амарил® М препаратын жүктілік кезінде қабылдауға болмайды, өйткені клиникаға дейінгі зерттеулерде тератогенділігі туралы хабарланған, ал жүкті әйелдерде лактоацидоз тез дамиды. Жүкті пациенттер мен жүктілікті жоспарлап жүрген пациенттер бұл туралы глюкоза деңгейінің нормадан ауытқуымен индукцияланған шарананың туа біткен аномалияларының даму қаупін азайту үшін емдеуші дәрігеріне хабарлауы тиіс. Ондай науқастарды инсулинге ауыстыру ұсынылады.

Амарил® М бала емізетін әйелдерге қолдануға болмайды.

Диабетке қарсы емдеу қажет болғанда пациентті инсулинге көшіру керек, немесе бала емізуді тоқтатуы керек.

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: Амарил® М препаратының 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 мониторингтеу, дәрігер науқасқа қауіп төніп тұрмағанына көз жеткізгенше жалғастыру керек.

Метформинмен артық дозалану аясында панкреатит дамуы мүмкін.

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 тамшылатып венаішілік инъекциясын [мысалы, глюкозаның концентрацияланған 50% ерітіндісінің немесе 40 мл 20% ерітіндісінің венаішілік тамшылатып инъекциясы, содан соң көбірек сұйылтылған (10%) глюкоза ерітіндісінің, қандағы глюкоза концентрациясын 100 мг/дл жоғары деңгейде ұстап тұратын жылдамдықпен жасалатын үздіксіз инфузиясы] жасау керек. Балама ретінде ересектер үшін глюкагонды, мысалы, 0,5 - 1 м дозада вена 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 мониторингтеу керек.

Бұл препараттың құрамында метформин болғандықтан, лактоацидоз дамуы мүмкін. 85 мг дейін метформин гидрохлориді қабылдағанда 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 °C-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 дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электрондық поштасы)

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы, Назарбаев даңғылы 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com

Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электрондық поштасы)

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы, Назарбаев даңғылы 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com