

**ІНСТРУКЦІЯ**

для медичного застосування препарату

**АМАРИЛ<sup>Т</sup> М 1 мг / 250 мг****(AMARYL<sup>Т</sup> М 1 mg / 250 mg)****АМАРИЛ<sup>Т</sup> М 2 мг / 500 мг****(AMARYL<sup>Т</sup> М 2 mg / 500 mg)****Склад:***діючі речовини:* глімепірид та метформін;

1 таблетка містить глімепіриду мікронізованого 1,0 мг та метформіну гідрохлориду 250,0 мг або глімепіриду мікронізованого 2,0 мг та метформіну гідрохлориду 500,0 мг;

*допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат; натрію амілопектину гліколят; повідон К-30; целюлоза мікрокристалічна; кросповідон; магнію стеарат; оболонка: гідроксипропілметилцелюлоза; поліетиленгліколь 6000; титану діоксид (Е 171); віск карнаубський.**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.**Фармакотерапевтична група.** Антидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів. Код АТС А10В D02.**Клінічні характеристики.****Показання.**

Як доповнення до дієти та фізичних вправ для хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет (II типу):

- у випадку, коли монотерапія глімепіридом або метформіном не забезпечує належний рівень глікемічного контролю;
- заміна комбінованої терапії глімепіридом та метформіном.

**Протипоказання.**

- Інсулінзалежний цукровий діабет I типу (наприклад, діабет з кетонемією в анамнезі), діабетична кетонемія, діабетична кома та прекома, гострий або хронічний метаболічний ацидоз.
- Підвищена чутливість до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу цього препарату, сульфонілсечовини, сульфаніламідів або бігуаніду.
- Пацієнти з тяжкими порушеннями функції печінки або пацієнти, які перебувають на гемодіалізі (поки що немає досвіду застосування препарату). У випадку тяжких розладів функції печінки та нирок для досягнення належного контролю над рівнем цукру в крові пацієнта необхідно перевести на інсулін.
- Вагітні жінки, жінки дітородного віку, матері-годувальниці.
- Хворі, схильні до розвитку молочнокислого ацидозу, випадки молочнокислого ацидозу в анамнезі, хвороба нирок або порушення ниркової функції (про що свідчить, наприклад, зростання рівня креатиніну в плазмі  $\geq 1,5$  мг/дл у чоловіків та  $\geq 1,4$  мг/дл у жінок або зниження кліренсу креатиніну), яке також може бути спричинено такими станами, як серцево-судинний колапс (шок), гострий інфаркт міокарда та септицемія.
- Пацієнти, яким внутрішньовенно вводяться рентгеноконтрастні засоби, що містять йод, оскільки такі препарати можуть викликати гостре порушення функції нирок (прийом препарату Амарил® М слід тимчасово припинити) (див. розділ «Особливості застосування»).
- Тяжкі інфекції, стани до та після хірургічних втручань, тяжка травма.
- Недоїдання, голодування або виснаження пацієнта, або пацієнти з гіпофункцією гіпофіза чи надниркових залоз.
- Порушення функції печінки, тяжке порушення легеневої функції та інші стани, які, ймовірно можуть супроводжуватися виникненням гіпоксемії, надмірне вживання алкоголю, дегідратація, шлунково-

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

кишкові розлади, у тому числі пронос і блювання.

- Застійна серцева недостатність, що вимагає медикаментозного лікування.
- Порушення функції нирок.
- Дитячий вік.

**Спосіб застосування та дози.** Дози протидіабетичних лікарських засобів повинні визначатися в індивідуальному порядку залежно від рівня цукру в крові хворого. Як правило, лікування рекомендується починати з найменшої ефективної дози та збільшувати дозу препарату залежно від рівня цукру в крові хворого. Для цього необхідно проводити регулярне спостереження за рівнем цукру у крові.

*Препарат застосовують виключно дорослим.*

Препарат слід застосовувати 1 або 2 рази на добу до або під час приймання їжі.

У разі переходу від комбінованої терапії глімепіридом та метформіном у вигляді окремих таблеток, Амарил® М призначають, враховуючи ті дози, які вже приймає хворий.

### ***Побічні реакції.***

#### ***Глімепірид***

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

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

Клінічна картина тяжкого нападу гіпоглікемії може нагадувати інсульт. Всі зазначені симптоми майже завжди зникають після нормалізації глікемічного стану.

***Порушення з боку органів зору:*** під час лікування (особливо на його початку) можуть спостерігатися транзиторні порушення зору, зумовлені зміною рівня цукру в крові.

***Порушення з боку травного тракту:*** іноді – нудота, блювання, відчуття тиску або переповнення в епігастральній ділянці, біль у животі та діарея.

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

***З боку системи крові:*** можуть спостерігатися зміни в картині крові; рідко –тромбоцитопенія; у виняткових випадках – лейкопенія, гемолітична анемія або еритроцитопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз або панцитопенія. Потрібен ретельний контроль за станом хворого, оскільки під час лікування препаратами сульфонілсечовини були зареєстровані випадки апластичної анемії та панцитопенії. При виникненні цих явищ прийом препарату слід припинити та розпочати відповідне лікування.

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

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

#### ***Метформін***

Молочнокислий ацидоз: див. розділи «Особливі заходи безпеки» та «Передозування».

Гіпоглікемія.

З боку шлунково-кишкового тракту: найчастіше – пронос, нудота, блювання, здуття живота, метеоризм та анорексія. У пацієнтів, які отримували монотерапію, ці симптоми зустрічалися майже на 30% частіше, ніж у пацієнтів, які приймали плацебо, особливо на початку лікування. Ці симптоми переважно є транзиторними та минають самостійно при продовженні лікування. В окремих випадках може бути корисним тимчасове зниження дози. Під час клінічних досліджень цей препарат довелося відмінити майже в 4% хворих через виникнення реакцій з боку шлунково-кишкового тракту.

Оскільки симптоми з боку шлунково-кишкового тракту на початку лікування є дозозалежними, їх прояви можна зменшити шляхом поступового підвищення дози та прийому препарату під час їжі.

Оскільки сильна діарея та/чи блювання можуть призвести до виникнення дегідратації організму та преренальної азотемії, у такій ситуації прийом препарату слід тимчасово припинити.

Виникнення неспецифічних шлунково-кишкових симптомів у хворих зі стабільним станом під час прийому препарату Амарил® М, найімовірніше, не пов'язано із застосуванням препарату, якщо тільки можна виключити наявність інфекційного захворювання та молочнокислого ацидозу.

З боку органів чуття: на початку лікування препаратом приблизно 3% хворих можуть скаржитися на неприємний або металевий присмак у роті, який зазвичай зникає самостійно.

Реакції з боку шкіри: можливе виникнення висипу та інших проявів. У таких випадках прийом препарату слід припинити.

З боку системи крові: рідко можуть виникати анемія, лейкоцитопенія або тромбоцитопенія. Приблизно у 9% хворих, які отримували монотерапію препаратом Амарил®М, та у 6% хворих, які отримували лікування препаратом Амарил® М або сульфонілсечовиною, спостерігалось безсимптомне зниження рівня вітаміну В<sub>12</sub> у сироватці крові (рівень фолієвої кислоти в сироватці істотно не знижувався). Незважаючи на це, під час прийому препарату була зареєстрована тільки мегалобластна анемія, збільшення частоти випадків невропатії не спостерігалось. Отже, необхідно ретельно контролювати рівень вітаміну В<sub>12</sub> у сироватці крові або періодично додатково вводити парентерально вітамін В<sub>12</sub>.

З боку печінки: в окремих випадках можливе порушення функції печінки.

У випадку виникнення вищевказаних побічних реакцій або інших небажаних реакцій чи неочікуваних змін у своєму стані пацієнт має негайно повідомити про це свого лікаря. Певні небажані реакції, у тому числі тяжка гіпоглікемія, деякі зміни гематологічних показників, тяжкі алергічні та псевдоалергічні реакції та печінкова недостатність за певних умов можуть становити загрозу для життя хворого. У випадку виникнення таких реакцій хворий повинен негайно повідомити про це свого лікаря та припинити подальший прийом препарату.

Непередбачені побічні реакції на цей препарат, за винятком уже відомих реакцій на гліметірид і метформін, під час місцевих клінічних досліджень I фази та відкритих досліджень III фази не спостерігалися.

**Передозування.** Оскільки цей препарат містить гліметірид, передозування може призвести до зниження рівня цукру в крові. Гіпоглікемію легкого перебігу без втрати свідомості та неврологічних змін необхідно активно лікувати за допомогою перорального прийому глюкози та корекції дози препарату та (або) дієти хворого. Дуже важливо здійснювати ретельне спостереження безпосередньо до того моменту, коли лікар впевниться, що стан хворого знаходиться поза небезпекою. Тяжкі випадки гіпоглікемії, що супроводжуються комою, судомами та іншими неврологічними симптомами, зустрічаються досить рідко, проте є невідкладними станами, які потребують негайної госпіталізації хворого. Якщо діагностовано гіпоглікемічну кому або є підозри на її виникнення, хворому необхідно ввести концентрований (40 %) розчин глюкози у вигляді швидкої внутрішньовенної ін'єкції, а потім проводити тривале інфузійне введення менш концентрованого (10 %) розчину глюкози зі швидкістю, яка забезпечує підтримання стабільного рівня цукру в крові вище 100 мг/дл. За хворим необхідно ретельно спостерігати протягом не менше 24-48 годин, оскільки після поліпшення стану хворого гіпоглікемія може з'явитися знову.

Через наявність у цьому препараті метформіну можливий розвиток молочнокислого ацидозу. При потраплянні метформіну гідрохлориду у шлунок у кількості до 85 мг гіпоглікемія не спостерігається. Метформіну гідрохлорид виводиться шляхом діалізу (при кліренсі до 170 мл/хв за умов належної гемодинаміки). Тому при підозрі на передозування проведення гемодіалізу може бути корисним для виведення з організму накопиченого препарату.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** Амарил® М не можна приймати під час вагітності через існуючий ризик шкідливого впливу на дитину. Вагітні пацієнтки та пацієнтки, які планують вагітність, повинні повідомляти про це свого лікаря. Таких хворих необхідно перевести на інсулін.

Щоб уникнути потрапляння препарату Амарил® М разом із грудним молоком матері в організм дитини його не слід приймати жінкам в період годування груддю. Якщо це необхідно, хвора повинна застосовувати інсулін або повністю відмовитися від годування груддю.

#### Канцерогенез, мутагенез, зниження фертильності

Довготривалі випробування з метою вивчення канцерогенності препарату були проведені на пацюках і мишах із тривалістю дозування 104 тижні та 91 тиждень відповідно. При цьому застосовувалися дози до 900 мг/кг/на добу та 1500 мг/кг/на добу відповідно. Обидві дози майже втричі перевищували максимальну добову дозу, яка рекомендується для застосування у людини та розраховується, виходячи із площі поверхні тіла. Ані у самців, ані у самиць мишей ознаки канцерогенної дії метформіну не були виявлені. Аналогічно у самців пацюків не був виявлений туморогенний потенціал метформіну. Однак у самиць пацюків при дозах 900 мг/кг/на добу спостерігалася зростання частоти виникнення доброякісних поліпів строми матки.

Ознак мутагенності метформіну не було виявлено під час жодного з наступних тестів: тесту Еймса (Ames) (S. Typhi mutium), тесту на генну мутацію (клітини лімфоми мишей), тесту на хромосомні аберації (лімфоцити людини) та мікроядерного тесту *in vivo* (кістковий мозок мишей).

Метформін не впливав на фертильність самців і самиць у дозах, що досягали 600 мг/кг/на добу, тобто у дозах, що вдвічі перевищували максимальну добову дозу, яка рекомендується для застосування у людини та розраховується, виходячи із площі поверхні тіла.

**Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату у дітей не встановлені.

#### **Особливі заходи безпеки.**

##### Застереження

##### Молочнокислий ацидоз

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

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

Ризик виникнення молочнокислого ацидозу зростає пропорційно до ступеня тяжкості ниркової дисфункції та віку хворого. Однак ризик виникнення молочнокислого ацидозу у хворих, що приймають метформін, можна значно знизити шляхом постійного спостереження за функціонуванням

нирок та застосування мінімальних ефективних доз метформіну.

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

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

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

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

Молочнокислий ацидоз є невідкладним станом, що вимагає стаціонарного лікування. У пацієнтів з молочнокислим ацидозом, які отримують цей препарат, його слід негайно відмінити та одразу вжити необхідні загальні підтримуючі заходи. У зв'язку з тим, що метформіну гідрохлорид виводиться шляхом діалізу (при кліренсі до 170 мл/хв за умов належної гемодинаміки), рекомендується негайно провести гемодіаліз з метою корекції ацидозу та виведення накопиченого метформіну. Такі лікувальні заходи досить часто приводять до швидкого зникнення симптомів та одужання пацієнта.

### ***Особливості застосування.***

#### ***Особливі запобіжні заходи***

На першому тижні лікування потрібен ретельний моніторинг стану пацієнта через підвищений ризик виникнення гіпоглікемії. Ризик виникнення гіпоглікемії існує у наступних пацієнтів або при таких станах:

- небажання або нездатність хворого до співпраці з лікарем (особливо в літньому віці);
- недоїдання, нерегулярне харчування, пропуск прийомів їжі;
- дисбаланс між фізичним навантаженням та споживанням вуглеводів;
- зміни в дієті;
- вживання алкоголю, особливо в поєднанні з пропуском прийому їжі;
- порушення функції нирок;
- тяжке порушення функції печінки;
- передозування препарату;
- певні декомпенсовані захворювання ендокринної системи (наприклад, порушення функції щитовидної залози та аденогіпофізарна або аденокортикальна недостатність), які впливають на

вуглеводний обмін та контррегуляцію гіпоглікемії;

- одночасне застосування деяких інших лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У таких випадках необхідно проводити ретельне спостереження за рівнем цукру в крові, а пацієнт має повідомляти свого лікаря про зазначені вище фактори та про епізоди гіпоглікемії, якщо вони виникали. При наявності факторів, що підвищують ризик розвитку гіпоглікемії, слід скорегувати дозу препарату Амарил® М або всю схему лікування. Це необхідно зробити також у випадку будь-якого захворювання або зміни способу життя пацієнта. Симптоми гіпоглікемії, що відображають адренергічну контррегуляцію, можуть бути згладжені або зовсім відсутні у тих випадках, коли гіпоглікемія розвивається поступово: у літніх хворих, у хворих на автономну нейропатію або в тих, хто одночасно отримує лікування блокаторами β-адренорецепторів, клонідином, резерпіном, гуанетидином або іншими симпатолітиками.

#### Загальні запобіжні заходи

- Оптимальний рівень цукру в крові слід підтримувати за рахунок одночасного дотримання дієти та виконання фізичних вправ, а також, коли це необхідно, за рахунок зниження маси тіла та за допомогою регулярного прийому препарату Амарил® М. Клінічними симптомами недостатнього зниження рівня цукру в крові є збільшення частоти сечовиділення (олігурія), сильна спрага, сухість у роті та суха шкіра.

- Пацієнтів слід інформувати про користь та потенційний ризик, пов'язаний із застосуванням препарат Амарилу® М, а також про важливість дотримання дієти та регулярного виконання фізичних вправ.

- Майже завжди гіпоглікемію можна швидко усунути, негайно прийнявши вуглеводи (глюкозу або цукор, наприклад, у вигляді шматочка цукру, фруктовий сік із цукром або підсолоджений чай). Для цього хворий повинен завжди мати при собі не менше 20 г цукру. Для того, щоб уникнути ускладнень, хворому може знадобитися допомога сторонніх осіб. Штучні солодкі речовини для лікування гіпоглікемії не ефективні.

- Із досвіду застосування інших препаратів сульфонілсечовини відомо, що, незважаючи на початковий успіх вжитих лікувальних заходів, можливі рецидиви гіпоглікемії. У зв'язку з цим хворий повинен перебувати під ретельним спостереженням. Тяжка гіпоглікемія вимагає негайного лікування під наглядом лікаря, а за певних обставин – і госпіталізації хворого.

- Якщо пацієнт лікується в іншого лікаря (наприклад, під час госпіталізації, нещасного випадку, необхідності звернутися по медичну допомогу у вихідні дні), він повинен обов'язково повідомити йому про своє захворювання на цукровий діабет та про попереднє лікування.

- У виняткових стресових ситуаціях (наприклад, при травмі, хірургічному втручанні, інфекційному захворюванні з високою температурою) регуляція рівня цукру в крові може бути порушена, і для забезпечення належного метаболічного контролю може виникнути необхідність у тимчасовому переведенні хворого на інсулін.

- При лікуванні препаратом Амарил® М слід застосовувати його мінімальні дози. Під час лікування цим препаратом необхідно регулярно контролювати рівень цукру в крові та сечі. Крім цього, рекомендується визначати рівень глікозильованого гемоглобіну. Необхідно також оцінювати ефективність лікування, і, якщо вона є недостатньою, слід одразу ж перевести хворого на іншу терапію.

- На початку лікування, при переході з одного лікарського засобу на інший або при нерегулярному прийомі препарату Амарил® М може спостерігатися зниження уваги та швидкості реакції, спричинене гіпо- або гіперглікемією. Це може негативно позначитися на здатності керувати автомобілем або працювати з різними машинами та механізмами.

- Контроль функції нирок: відомо, що Амарил® М виводиться переважно нирками, тому ризик кумуляції метформіну та розвитку молочнокислого ацидозу зростає пропорційно до ступеня тяжкості ниркової патології. Через це пацієнтам, у яких рівень креатиніну в сироватці крові перевищує верхню вікову межу норми, не можна приймати цей препарат. Для хворих літнього віку потрібне ретельне титрування дози препарату Амарил® М для того, щоб визначити мінімальну дозу, що виявляє

належний глікемічний ефект, оскільки з віком функція нирок знижується. У хворих літнього віку слід регулярно контролювати функцію нирок, а цей препарат зазвичай не слід титрувати до максимальної дози.

- Одночасне застосування інших лікарських засобів, які можуть негативно позначитися на нирковій функції або фармакокінетиці метформіну: одночасний прийом лікарських засобів, що можуть негативно позначитися на нирковій функції або викликати значні зміни в гемодинаміці, або ж вплинути на фармакокінетику препарату Амарил® М; препарати, які містять катіони, необхідно застосовувати з обережністю, оскільки їх виведення здійснюється нирками шляхом каналцевої секреції.

- Рентгенологічні дослідження із внутрішньосудинним введенням контрастних засобів, що містять йод (наприклад, внутрішньовенна урографія, внутрішньовенна холангіографія, ангіографія та комп'ютерна томографія (КТ) із використанням контрастної речовини): йодовмісні контрастні засоби, призначені для внутрішньовенного введення під час проведення обстеження, можуть спричинити гостре порушення функції нирок та спричинити молочнокислий ацидоз у хворих, що приймають Амарил® М (див. розділ «Протипоказання»). Тому пацієнти, у яких планується таке дослідження, мають припинити застосування препарату Амарил® М до, під час і протягом 48 годин після проведення процедури. При цьому лікування не слід відновлювати доти, доки не буде здійснено повторної оцінки функції нирок і не встановлено, що вона є нормальною.

- Гіпоксичні стани: серцево-судинний колапс (шок) будь-якого генезу, гостра застійна серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда та інші стани, для яких характерна гіпоксемія, можуть супроводжуватися появою молочнокислого ацидозу, а також можуть викликати преренальну азотемію. Якщо у хворих, що приймають Амарил® М, виникнуть подібні стани, препарат слід негайно відмінити.

- Хірургічні втручання: при проведенні будь-якого хірургічного втручання необхідно тимчасово відкласти лікування цим препаратом (за винятком невеликих процедур, що не вимагають обмежень у прийомі їжі та рідини). Терапію не можна поновлювати доти, доки пацієнт не почне самостійно приймати їжу, а результати оцінки ниркової функції не будуть в межах норми.

- Вживання алкоголю: відомо, що алкоголь посилює дію метформіну на метаболізм лактату. Тому хворих слід застерегти від надмірного, разового чи хронічного вживання алкоголю під час прийому препарату Амарил® М.

- Порушення функції печінки: оскільки спостерігалися випадки виникнення молочнокислого ацидозу при порушенні функції печінки, цей препарат, як правило, не слід призначати хворим із клінічними або лабораторними ознаками хвороби печінки.

- Рівні вітаміну В<sub>12</sub>: під час контрольованих клінічних досліджень, що тривали впродовж 29 тижнів, майже у 7% хворих, що приймали Амарил® М, спостерігалось зниження рівня вітаміну В<sub>12</sub> у сироватці нижче норми, яке не супроводжувалося жодними клінічними проявами. Ймовірно, це зниження обумовлене впливом комплексу вітамін В<sub>12</sub>-інтринзінг фактор на абсорбцію вітаміна В<sub>12</sub>, тим не менш, воно дуже рідко супроводжується анемією і при припиненні прийому даного препарату або при призначенні вітаміну В<sub>12</sub> досить швидко зникає.

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

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

- Зміна клінічного стану хворого з раніше контрольованим цукровим діабетом: виникнення відхилень лабораторних показників від норми або клінічних ознак захворювання (особливо нечітко виражених) у пацієнта, в якого раніше був досягнутий контроль над перебігом цукрового діабету при застосуванні таблеток метформіну гідрохлориду, вимагає негайного обстеження з метою виключення кетоацидозу та молочнокислого ацидозу. Необхідно визначити концентрацію електролітів і кетонів у сироватці крові, рівень цукру в крові, а також, якщо є показання, рН крові, рівні лактату, пірувату та метформіну. При наявності будь-якої форми ацидозу прийом препарату Амарил® М слід негайно припинити та розпочати інші необхідні методи коригування.

Пацієнтів слід інформувати про користь та потенційний ризик, пов'язаний із застосуванням препарату Амарил® М, а також про альтернативні способи лікування. Їх слід також інформувати про важливість дотримання дієти, регулярного виконання фізичних вправ, а також про необхідність здійснювати регулярний контроль за рівнем цукру в крові, глікозильованим гемоглобіном, нирковою функцією та гематологічними показниками.

Пацієнтам слід пояснити, в чому полягає небезпека виникнення молочнокислого ацидозу, якими симптомами він супроводжується і які стани сприяють його появі, як це зазначено в розділах «Особливі заходи безпеки» та «Особливості застосування». Пацієнтам необхідно порадити негайно припинити прийом цього препарату та одразу звернутися до лікаря у випадку виникнення таких симптомів, як збільшення частоти та глибини дихання, міалгія, нездужання, незвична сонливість або інші неспецифічні симптоми. Якщо у хворого досягнуто стабілізації стану при прийомі будь-якої дози препарату Амарил® М, то виникнення неспецифічних шлунково-кишкових симптомів, які зазвичай спостерігаються на початку терапії, найімовірніше, не пов'язано із застосуванням препарату.

Поява шлунково-кишкових симптомів на більш пізніх етапах лікування може бути спричинена молочнокислим ацидозом або іншим серйозним захворюванням.

Пацієнтів слід застерегти від надмірного вживання алкоголю, разового чи хронічного, під час лікування препаратом Амарил® М.

Зазвичай метформін, який приймають окремо, не спричиняє виникнення гіпоглікемії, хоча її виникнення можливе при одночасному застосуванні метформіну з пероральними похідними сульфонілсечовини. Розпочинаючи комбіновану терапію, пацієнтові слід пояснити, в чому полягає небезпека виникнення гіпоглікемії, якими симптомами вона супроводжується і які стани сприяють її появі.

#### Застосування пацієнтам літнього віку

Відомо, що метформін виводиться переважно нирками. Оскільки ризик розвитку тяжких побічних реакцій на Амарил® М у хворих із порушенням ниркової функції значно вищий, препарат можна застосовувати тільки у хворих із нормальною функцією нирок. У зв'язку з тим, що з віком ниркова функція знижується, у літніх людей метформін слід застосовувати з обережністю. Необхідно ретельно підбирати дозу та проводити регулярне ретельне спостереження за функціонуванням нирок. Хворим літнього віку зазвичай не підвищують дозу метформіну до максимальної.

#### *Лабораторні аналізи*

Результати лікування із застосуванням будь-яких протидіабетичних засобів слід контролювати шляхом періодичного вимірювання рівня цукру в крові натщесерце та рівнів глікозильованого гемоглобіну. Мета лікування полягає у зниженні цих показників до нормальних рівнів. Під час початкового титрування дози показником ефективності лікування може бути рівень цукру в крові натщесерце. Однак необхідно контролювати як рівень цукру, так і рівень глікозильованого гемоглобіну. Вимірювання глікозильованого гемоглобіну може бути особливо корисним для оцінки досягнення довготривалого контролю над захворюванням.

Необхідно також періодично контролювати гематологічні показники (наприклад, гемоглобін/гематокрит та визначати еритроцитарні індекси) та функцію нирок (креатинін сироватки крові) принаймні щорічно. При застосуванні метформіну мегалобластна анемія спостерігається досить рідко, однак, якщо є підозра на її виникнення, необхідно виключити дефіцит вітаміну В<sub>12</sub>.

#### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Пацієнтів слід попередити про необхідність бути обережними при керуванні транспортним засобом та під час роботи з механізмами.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

##### Гліменірид

Якщо хворий, який приймає Амарил® М, одночасно отримує деякі інші лікарські засоби або припиняє



їх прийом, це може призвести як до небажаного посилення, так і до зниження гіпоглікемічної дії глімепіриду. Виходячи з досвіду застосування препарату Амарил® М та інших похідних сульфонілсечовини, слід враховувати можливість виникнення наступних взаємодій препарату Амарил® М з іншими лікарськими засобами.

Цей препарат метаболізується під дією цитохрому P450 2C9 (CYP2C9). Відомо, що на його метаболізм впливає одночасне призначення індукторів (наприклад, рифампіцин) або інгібіторів (наприклад, флюконазол) CYP2C9.

*Лікарські засоби, що посилюють цукрознижувальний ефект.*

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

*Лікарські засоби, що зменшують цукрознижувальний ефект.*

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

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

Антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів, клонідин і резерпін.

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

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

Симпатолітичні засоби (наприклад, клонідин, гуанетидин і резерпін).

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

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

### **Метформін**

При одночасному застосуванні з деякими засобами може розвинутися молочнокислий ацидоз. Стан хворого необхідно ретельно контролювати у випадку одночасного застосування з наступними препаратами: рентгеноконтрастні засоби, що містять йод, антибіотики, що чинять сильну нефротоксичну дію (гентаміцин та ін.).

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

- препаратами, що посилюють ефект: інсулін, сульфаніламід, препарати сульфонілсечовини, анаболічні стероїди, гуанетидин, саліцилати (аспірин і т.д.), блокатори β-адренорецепторів (пропранолол та ін.), інгібітори MAO;

- препаратами, що зменшують ефект: адреналін, кортикостероїди, гормони щитовидної залози, естрогени, сечогінні засоби, піразинамід, ізоніазид, нікотинова кислота, фенотіазини.

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

*Фуросемід:* під час дослідження із вивчення взаємодій між метформіном та фуросемідом шляхом

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

*Ніфедипін:* під час дослідження із вивчення взаємодій між метформіном та ніфедипіном шляхом введення одноразової дози здоровим добровольцям було наочно продемонстровано, що одночасне призначення ніфедипіну підвищує показники  $C_{\max}$  та AUC метформіну в плазмі крові на 20% та 9% відповідно, а також підвищує кількість препарату, виведеного із сечею. Метформін майже не впливав на фармакокінетику ніфедипіну.

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

*Інші:* деякі лікарські засоби здатні спричиняти підвищення рівня цукру у крові та можуть призвести до втрати глікемічного контролю. До таких препаратів належать тіазид та інші сечогінні засоби, кортикостероїди, фенотіазини, гормони щитовидної залози, естрогени, пероральні протизаплідні засоби, фенітоїн, нікотинова кислота, симпатоміметики, блокатори кальцієвих каналів та ізоніазид. Коли такі препарати призначають хворому, що приймає метформін, необхідно встановити ретельне спостереження за хворим, щоб підтримувати необхідний рівень глікемічного контролю.

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

Ступінь зв'язування метформіну з білками плазми крові є незначним, отже, його взаємодія з препаратами, що добре зв'язуються з білками плазми, такими як саліцилати, сульфаніламід, хлорамфенікол, пробенецид, менш імовірна, порівняно з сульфонілсечовиною, яка має надзвичайно високий ступінь зв'язування з білками сироватки крові.

Метформіну гідрохлорид не має ані первинних, ані вторинних фармакодинамічних властивостей, які могли б призводити до його немедичного застосування як рекреаційного наркотику або до виникнення залежності.

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

**Гліметірид** – це речовина, що має гіпоглікемічну активність при пероральному застосуванні та належить до групи похідних сульфонілсечовини. Його можна застосовувати при інсуліннезалежному цукровому діабеті.

Вплив гліметіриду реалізується шляхом стимуляції вивільнення інсуліну з  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Як і інші похідні сульфонілсечовини, він підвищує чутливість  $\beta$ -клітин підшлункової залози до фізіологічної стимуляції глюкозою. Крім того, гліметірид, так само як і інші похідні сульфонілсечовини, ймовірно, чинить виражену позапанкреатичну дію.

Вивільнення інсуліну.

Сульфонілсечовина регулює секрецію інсуліну, закриваючи АТФ-чутливі калієві канали на мембрані β-клітини. Таке закриття призводить до деполяризації клітинної мембрани, внаслідок чого відкриваються кальцієві канали, і до клітини входить велика кількість кальцію.

Це стимулює вивільнення інсуліну шляхом екзоцитозу.

Глімепірид з високою спорідненістю приєднується до білка на мембрані β-клітин, зв'язаного з АТФ-чутливим калієвим каналом, але не в тому місці, до якого зазвичай приєднується сульфонілсечовина.

Позапанкреатична активність.

Позапанкреатична дія полягає, зокрема, у підвищенні чутливості периферичних тканин до інсуліну та зменшенні захоплення інсуліну печінкою.

Перенесення глюкози з крові до периферичних м'язової та жирової тканин відбувається через спеціальні транспортні протеїни, локалізовані на клітинній мембрані. Саме транспорт глюкози до цих тканин є етапом, який лімітує швидкість засвоєння глюкози. Глімепірид дуже швидко збільшує кількість активних переносників глюкози на плазматичній мембрані м'язових та жирових клітин, стимулюючи тим самим захоплення глюкози.

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

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

**Метформін**

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

Метформін може діяти за допомогою трьох механізмів:

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

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, впливаючи на глікогенсинтазу.

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

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

*Фармакокінетика.*Абсорбція.

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

Розподіл.

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

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

Біотрансформація та елімінація.

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

періоди напіввиведення.

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

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

Фармакокінетика була подібною у чоловіків та жінок, а також у молодих і літніх (старше 65 років) пацієнтів. Для пацієнтів з низьким кліренсом креатиніну спостерігалася тенденція до зростання кліренсу та зменшення середніх сироваткових концентрацій глімепіриду, причиною чого є, найімовірніше, більш швидка його елімінація внаслідок гіршого зв'язування з білками. Виведення двох метаболітів нирками зменшувалося. Додаткового ризику акумуляції препарату в таких пацієнтів загалом не було.

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

## **Метформін**

### Абсорбція.

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

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

Споживання їжі зменшує ступінь і дещо подовжує час абсорбції метформіну. Після приймання дози 850 мг разом з їжею спостерігалось зниження  $C_{max}$  в плазмі крові на 40%, зменшення AUC на 25% і подовження  $t_{max}$  на 35 хв. Клінічна значущість таких змін не відома.

### Розподіл.

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

### Біотрансформація та елімінація.

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

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

## **Фармацевтичні характеристики.**

### **Основні фізико-хімічні властивості:**

Амарил® М 1 мг/250 мг: білі, овальні, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, з гравіруванням «HD125» з одного боку.

Амарил® М 2 мг/500 мг: білі, овальні, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, з гравіруванням «HD25» з одного боку.

ЗАТВЕРДЖЕНО                      Сторінка 13 з 13. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України  
**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі нижче +30° С.

**Упаковка.** № 30 (10x3): по 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Хендок Фармасьютікалс Ко. Лтд., Корея / Handok Pharmaceuticals Co. Ltd., Korea.

**Місцезнаходження.** 37, Daepung-gi, Daeso-myeon, Eumseong-gun, Chungcheongbuk-do, Korea.

**Власник торгової ліцензії.** Хендок Фармасьютікалс Ко. Лтд., Корея / Handok Pharmaceuticals Co. Ltd., Korea.