

Состав

действующие вещества: метформина гидрохлорид (metformin hydrochloride), глимепирид (glimepiride);

1 таблетка содержит метформина гидрохлорида (пролонгированного действия) 500 мг и глимепирида 2 мг;

вспомогательные вещества (таблетки 500 мг / 2 мг): натрия карбоксиметилцеллюлоза, гипромеллоза, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, лактоза, натрия кроскармеллоза, гидроксипропилцеллюлоза, Pigment Blend PO-51323 зеленый.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства:

Дуглимакс® (500 мг / 2 мг): двухслойные, капсулоподобной формы двояковыпуклые с одной стороны зеленого цвета, с другой - белого, гладкие с обеих сторон; допускается мраморность.

Фармакотерапевтическая группа

Противодиабетические препараты. Комбинация пероральных гипогликемических препаратов. Код АТХ А10В D02.

Фармакодинамика

Глимепирид - это вещество, обладающее гипогликемической активностью при пероральном применении и относится к группе производных сульфонилмочевины. Его можно применять при инсулиннезависимом сахарном диабете. Влияние глимепирида реализуется путем стимуляции высвобождения инсулина из β -клеток = поджелудочной железы. Как и другие производные сульфонилмочевины, он повышает чувствительность β -клеток поджелудочной железы к физиологической стимуляции глюкозой. Кроме того, глимепирид, как и другие производные сульфонилмочевины, вероятно, оказывает выраженное внепанкреатическое действие.

Высвобождение инсулина.

Сульфонилмочевина регулирует секрецию инсулина, закрывая АТФ-зависимые калиевые каналы на мембране β -клетки. Такое закрытие приводит к деполяризации клеточной мембраны, вследствие чего открываются кальциевые каналы и в клетку входит большое количество кальция. Это стимулирует высвобождение инсулина путем экзоцитоза. Глимепирид с высоким сродством присоединяется к белку на мембране β -клеток, связанного с АТФ-чувствительным калиевых каналов, но не в том месте, к которому обычно присоединяется сульфонилмочевина.

Внепанкреатическая активность.

Внепанкреатическое действие заключается, в частности, в повышении чувствительности периферических тканей к инсулину и уменьшении захвата инсулина печенью. Перенос глюкозы из крови в периферические мышечную и жировую ткани происходит через специальные транспортные протеины, локализованные на клеточной мембране. Именно транспортировка глюкозы к этим тканям является этапом, который лимитирует скорость усвоения глюкозы. Глимепирид очень быстро увеличивает количество активных переносчиков глюкозы на плазматической мембране мышечных и жировых клеток, стимулируя тем самым захват глюкозы.

Глимепирид повышает активность фосфолипазы С, специфической к гликозилфосфатидилинозитолу, и с этим может быть связано усиление липогенеза и гликогенеза, наблюдаемые в изолированных жировых и мышечных клетках под действием этого средства. Глимепирид препятствует образованию глюкозы в печени, увеличивая внутриклеточную концентрацию фруктозо-2,6-дифосфата, который, в свою очередь, ингибирует глюконеогенез.

Метформин.

Метформин является бигуанидом с гипогликемическим действием, которое проявляется в снижении как базального уровня глюкозы в плазме крови, так и уровня в плазме крови после приема пищи. Он не стимулирует секреции инсулина, следовательно, не приводит к развитию гипогликемии.

Метформин может действовать с помощью трех механизмов:

- уменьшая выработку глюкозы печенью путем ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза;
- в мышцах - путем повышения чувствительности к инсулину, улучшения периферического

захвата и утилизации глюкозы

- задерживая абсорбцию глюкозы в кишечнике.

Метформин стимулирует внутриклеточный синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу. Метформин повышает транспортную способность специфических мембранных переносчиков глюкозы (GLUT-1 и GLUT-4). У людей, независимо от уровня глюкозы в крови, метформин влияет на метаболизм липидов. Это было показано при применении препарата в терапевтических дозах при контролируемых средне- или долгосрочных клинических исследованиях: метформин снижает уровень холестерина, ЛПНП (липопротеинов низкой плотности) и триглицеридов.

Фармакокинетика

Глимепирид.

Абсорбция.

Биодоступность глимепирида после перорального приема является полной. Прием пищи существенно не влияет на абсорбцию, только несколько снижает ее скорость. C_{max} достигается через 2,5 часа после приема внутрь (в среднем 0,3 мкг / мл в несколько приемов суточных доз 4 мг). Между дозой и C_{max} и AUC существует линейная зависимость.

Распределение.

Глимепирид имеет очень низкий объем распределения (около 8,8 литра), который примерно равен объему распределения альбумина, имеет высокую степень связывания с белками крови (>99%) и низкий клиренс (примерно 48 мл/мин). У животных глимепирид выводится в молоко. Глимепирид может проходить через плаценту. Проникновение через гематоэнцефалический барьер незначительно.

Биотрансформация и элиминация.

Период полувыведения, зависит от концентрации в сыворотке крови в условиях приема многократных доз, составляет 5-8 часов. После получения высоких доз наблюдались несколько более продолжительные периоды полувыведения. После однократной дозы, маркированной радиоактивной меткой, 58% глимепирида оказывалось в моче, а 35% - в кале. В неизмененном виде вещество в моче не попадает. С мочой и калом выходят два метаболита, вероятнее всего - продукты метаболизма в печени (основной фермент, обеспечивающий биотрансформацию, - цитохром P2C9):

гидроксипроизводный и карбоксипроизводный. После приема глимепирида конечные периоды полувыведения этих метаболитов составляли 3-6 часов и 5-6 часов соответственно. Сравнение показало отсутствие существенных различий фармакокинетики после однократного и многократного приема, вариабельность результатов для одного индивида была очень низкой. Значительной кумуляции не наблюдалось.

Фармакокинетика была схожей у мужчин и женщин, а также у молодых и пожилых (с 65 лет) пациентов. Для пациентов с низким клиренсом креатинина наблюдалась тенденция к росту клиренса и уменьшения средних сывороточных концентраций глимепирида, причиной чего является, скорее всего, более быстрая его элиминация вследствие худшего связывания с белками. Выведение двух метаболитов почками уменьшалось. Дополнительного риска аккумуляции препарата у таких пациентов не было. У пяти пациентов, не имевших сахарного диабета, после операции на желчном протоке фармакокинетика была схожей со здоровыми добровольцами.

Метформин.

Абсорбция.

После приема метформина время достижения максимальной концентрации в плазме крови (t_{max}) составляет 2,5 часа. Абсолютная биодоступность метформина при применении дозы 500 мг перорально для здоровых добровольцев составляет примерно 50-60%. После перорального применения неабсорбированная фракция, которая проявлялась в фекалиях, составляла 20-30%. Абсорбция метформина после перорального применения насыщенная и неполная. Предполагается, что фармакокинетика абсорбции метформина имеет линейный характер. В условиях обычных доз и схем приема метформина равновесная плазменная концентрация достигается через 24-48 часов и обычно составляет не более 1 мкг/мл. Во время контролируемых клинических исследований C_{max} метформина в плазме крови не превышала 4 мкг/мл, даже при применении самых высоких доз. Потребление пищи уменьшает степень и несколько продлевает время абсорбции метформина. После приема дозы 850 мг с пищей наблюдалось снижение C_{max} в плазме крови на 40%, уменьшение AUC на 25% и продление t_{max} на 35 минут. Клиническая значимость таких изменений неизвестна.

Распределение.

Связывание с белками крови незначительно. Метформин распределяется в эритроцитах. С_{тах} в крови меньше, чем С_{тах} в плазме и достигается за то же время. Красные кровяные тельца являются, вероятно, вторичным депо распределения. Среднее значение V_d колеблется в пределах 63-276 л.

Биотрансформация и элиминация.

Метформин выводится в неизмененном виде с мочой. Никаких метаболитов у людей обнаружено не было. Почечный клиренс метформина составляет >400 мл/мин, что свидетельствует о том, что метформин выводится путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После приема дозы внутрь период полувыведения составляет приблизительно 6,5 часа. При ухудшении функции почек, ренальный клиренс уменьшается пропорционально клиренсу креатинина, вследствие чего период полувыведения увеличивается, что приводит к увеличению уровня метформина в плазме крови.

Показания

Как дополнение к диете и физическим упражнениям для больных инсулинозависимым сахарным диабетом II типа:

- если монотерапия препаратами сульфонилмочевины либо метформином не обеспечивает должного уровня гликемического контроля;
- при замене комбинированной терапии препаратами сульфонилмочевины и метформином.

Противопоказания

- Инсулинозависимый сахарный диабет I типа (например диабет с кетонемия в анамнезе), диабетическая кетонемия, диабетическая кома и прекома.
- Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав этого препарата, или производных сульфонилмочевины, сульфаниламидов или бигуанидов.
- Печеночная недостаточность, тяжелые нарушения функции печени или пациентов, находящихся на гемодиализе. При тяжелых нарушениях функции печени и почек для достижения надлежащего контроля за уровнем сахара в крови пациента необходимо перевести на инсулин.
- Почечная недостаточность, заболевания почек или нарушение функции почек (о чем свидетельствует, например, рост уровня креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг / дл у мужчин и $\geq 1,4$ мг / дл у женщин или нарушения

клиренса креатинина), что также может быть вызвано такими состояниями как сердечно-сосудистый коллапс (шок), острый инфаркт миокарда и септицемия.

- Застойная сердечная недостаточность, которая требует медикаментозного лечения; недавно перенесенный инфаркт миокарда сердечно-сосудистый коллапс или респираторный расстройство.
- Обследование с использованием радиологических методов, при которых применяется внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных препаратов (например, внутривенная урография, внутривенная холангиография, ангиография и компьютерная томография (КТ) с применением внутрисосудистого введения контрастных препаратов).

Применение методов

- обследования с внутрисосудистым введением йодсодержащих контрастных препаратов могут приводить к острому нарушению функции почек и сопровождаться развитием лактацидоза у пациентов, получавших метформин. Поэтому применение препарата Дуглимакс® пациентам, которым планируется любое из таких обследований, необходимо временно отменить за 48 часов до выполнения процедуры и восстановить применения препарата не ранее чем через 48 часов после процедуры и только после повторной оценки функции почек и получения подтверждения, что она в пределах нормы.
- Тяжелые инфекции, состояния до и после хирургических вмешательств. Применение препарата Дуглимакс® необходимо временно отменить на время проведения любой хирургической процедуры (за исключением незначительных процедур, которые не сопровождаются ограничением приема пищи и жидкости). Не следует возобновлять применение препарата, пока не восстановится способность пациента к приема и пока результаты оценки функции почек не продемонстрируют, что она в пределах нормы.
- Недоедания, голодания или истощение, также гипофункция гипофиза или надпочечников.
- Нарушение функции печени (поскольку нарушение функции печени ассоциируется с отдельными случаями развития лактацидоза, применение этого препарата следует избегать пациентам с клиническими или лабораторными признаками заболевания печени), инфаркт легких, тяжелое нарушение легочной функции и другие состояния, которые, вероятно, могут сопровождаться возникновением гипоксемии (такие как сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок), чрезмерное употребление алкоголя, дегидратация, желудочно-кишечные расстройства, в том числе диарея и рвота.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Глимепирид.

Если больной, принимающий Дуглимакс®, одновременно получает некоторые другие лекарственные средства или прекращает их прием, это может привести как к нежелательному усилению, так и к снижению гипогликемического действия глимепирида. Исходя из опыта применения препарата Дуглимакс® и других производных сульфонилмочевины, следует учитывать возможность возникновения взаимодействий препарата Дуглимакс® с другими лекарственными средствами.

Этот препарат метаболизируется под действием цитохрома P450 2C9 (CYP2C9). Известно, что на его метаболизм влияет одновременное назначение индукторов (например рифампицина) или ингибиторов (например флюконазола) CYP2C9.

Лекарственные средства, усиливающие сахароснижающий эффект.

Инсулин или пероральные противодиабетические препараты, ингибиторы АПФ, аллопуринол, анаболические стероиды, мужские половые гормоны, хлорамфеникол, антикоагулянты, которые являются производными кумарина, циклофосфамид, дизопирамид, фенфлурамин, фенираמידол, фибраты, флуоксетин, гуанетидин, ифосфамид, ингибиторы МАО, миконазол, флуконазол, парааминосалициловая кислота, пентоксифиллин (при парентеральном введении в высоких дозах), фенилбутазон, пробенецид, хинолоновые антибиотики, салицилаты, сульфинпиразон, сульфаниламид, кларитромицин, тетрациклин, тритоквалин, трофосфамид, азапропазон, оксифенбутазон, симпатолитики.

Лекарственные средства, уменьшающие сахароснижающий эффект.

Ацетазоламид, барбитураты, кортикостероиды, диазоксид, мочегонные средства, эпинефрин (адреналин) или симпатомиметики, глюкагон, слабительные средства (при длительном применении), никотиновая кислота (в высоких дозах), эстрогены и прогестагены, контрацептивы для перорального применения, фенотиазины, фенитоин, рифампицин, гормоны щитовидной железы, хлорпромазин, изониазид.

Лекарственные средства, которые способны как усиливать, так и уменьшать сахароснижающий эффект.

Антагонисты H₂-рецепторов, клонидин и резерпин.

Блокаторы β -адренорецепторов снижают толерантность к глюкозе. Это может приводить к нарушению метаболического контроля. Блокаторы β -адренорецепторов могут усиливать риск возникновения гипогликемии (вследствие нарушения контррегуляции).

Лекарственные средства, под влиянием которых наблюдается ослабление или блокировка признаков адренергической контррегуляции гипогликемии.

Симпатолитическим средства (например блокаторы β -адренорецепторов, клонидин, гуанетидин и резерпин).

Как разовое, так и постоянное употребление алкоголя может усиливать или ослаблять сахароснижающее действие препарата Дуглимакс® непредсказуемым образом.

Этот препарат может как усиливать, так и ослаблять эффекты производных кумарина.

Секвестранты желчных кислот: колесевелам связывается с глимепиридом и уменьшает всасывание глимепирида из желудочно-кишечного тракта. Не наблюдалось никакого взаимодействия, когда глимепирид применяли крайней мере за 4 часа до колесевелама. Поэтому глимепирид следует применять по крайней мере за 4 часа до колесевелама.

Метформина гидрохлорид.

При одновременном применении с некоторыми лекарственными средствами сахароснижающий эффект может как усиливаться, так и уменьшаться. Тщательное наблюдение за больным и контроль уровня сахара в крови необходимы в случае одновременного применения с:

препаратами, усиливающими эффект: инсулин, сульфаниламиды, препараты сульфонилмочевины, ингибитор альфа-глюкозидазы (акарбоза), анаболические стероиды, гуанетидин, салицилаты (аспирин и другие), блокаторы β -адренорецепторов (пропранолол и другие), ингибиторы МАО, ингибиторы АПФ; препаратами, уменьшающими эффект: адреналин, симпатомиметики, кортикостероиды, гормоны щитовидной железы, эстрогены, пероральные контрацептивы, тиазиды или другие мочегонные средства, пиразинамид, изониазид, никотиновая кислота, фенотиазины, фенитоин, блокаторы кальциевых каналов, бета-агонисты такие как сальбутамол, формотерол .

Глибурид: во время исследования взаимодействий путем введения однократной дозы больным сахарным диабетом II типа одновременное назначение метформина и глибенкламида не привел ни к каким изменениям ни

фармакокинетики, ни в фармакодинамике метформина. Наблюдалось уменьшение площади под фармакокинетической кривой время / концентрация (AUC) и максимальной концентрации в сыворотке крови (C_{max}) глибенкламида, что было довольно вариабельным. В связи с тем, что во время исследования вводилась однократно, а также из-за отсутствия корреляции между уровнями глибенкламида в крови и его фармакодинамическими эффектами, нет уверенности в том, что это взаимодействие имеет клиническое значение.

Фуросемид: во время исследования взаимодействий между метформином и фуросемидом путем введения однократной дозы здоровым добровольцам было наглядно продемонстрировано, что одновременное назначение этих лекарственных соединений влияет на их фармакокинетику. Фуросемид увеличил C_{max} метформина в плазме крови на 22%, а AUC крови - на 15% без каких-либо существенных изменений показателей почечного клиренса метформина. При применении с метформином показатели C_{max} и AUC фуросемида уменьшились на 31% и 12% соответственно по сравнению с монотерапией фуросемидом, а терминальный период полувыведения уменьшился на 32% без каких-либо существенных изменений в почечном клиренсе фуросемида. Информация о взаимодействии между метформином и фуросемидом при длительном применении отсутствует.

Нифедипин: во время исследования взаимодействий между метформином и нифедипином при введении однократной дозы здоровым добровольцам было наглядно продемонстрировано, что одновременное назначение нифедипина повышает показатели C_{max} и AUC метформина в плазме крови на 20% и 9% соответственно, а также повышает количество препарата, выводимого с мочой. Изменений со стороны T_{max} и периода полувыведения не наблюдалось. Нифедипин НЕ усиливал абсорбцию метформина. Метформин почти не влиял на фармакокинетику нифедипина.

Лекарственные средства, которые могут повлиять на функцию почек, вызывают гемодинамические изменения, или катионные лекарственные средства, которые выводятся путем почечной канальцевой секреции.

Катионные препараты: катионные препараты (например амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм, ванкомицин), которые выводятся почками путем канальцевой секреции, теоретически способны к взаимодействию с метформином через конкурентное за общую канальцевую транспортную систему почек. Такое взаимодействие между метформином и циметидином при пероральном применении наблюдалось во время исследований взаимодействий между метформином и циметидином путем однократного и многократного введения препаратов здоровым

добровольцам. Эти исследования продемонстрировали увеличение на 60% C_{max} метформина в плазме крови и в цельной крови, а также увеличение на 40% AUC метформина в плазме крови и в цельной крови. Во время исследования с введением однократной дозы не было выявлено изменений в продолжительности периода полувыведения. Метформин не влиял на фармакокинетику циметидина. Несмотря на то, что такие взаимодействия теоретически возможные (за исключением циметидина), следует проводить тщательное наблюдение за больными и корректировать дозы метформина и (или) лекарственного средства, с ним взаимодействует, в случае приема катионных препаратов, которые выводятся из организма путем секреции в проксимальных канальцах почек.

Во время исследования взаимодействий путем введения однократной дозы здоровым добровольцам фармакокинетика метформина и пропранолола, а также метформина и ибупрофена при одновременном применении этих препаратов не изменилась.

Степень связывания метформина с белками плазмы крови незначительно. Следовательно, его взаимодействие с препаратами, хорошо связываются с белками плазмы, такими как салицилаты, сульфаниламиды, хлорамфеникол, пробенецид, менее вероятно по сравнению с производными сульфонилмочевины, которые имеют высокую степень связывания с белками плазмы крови.

Алкоголь.

Повышенный риск возникновения лактатацидоза при острой алкогольной интоксикации, особенно в случае:

- голодания или недостаточности питания,
- печеночной недостаточности.

Необходимо избегать употребления алкоголя и препаратов, содержащих алкоголь.

Йодсодержащие контрастные средства.

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных средств может привести к почечной недостаточности, в результате чего может накапливаться метформин и возникать риск развития лактатацидоза.

Нужно отменить метформин до или во время проведения исследования и не возобновлять его применения в течение 48 часов после проведения процедуры до момента полной оценки функции почек с подтверждением нормальной функции почек (см. «Особенности применения»).

Особенности применения

Общие меры предосторожности

Пациентам следует сообщить о том, что таблетку этого препарата следует глотать целиком, не измельчая и не разжевывая, а также о том, что неактивные ингредиенты могут иногда выводиться из организма с калом в виде мягкой массы, может напоминать таблетку.

Гипогликемия

Поскольку препарат снижает уровень сахара в крови, это может привести к развитию гипогликемии, которая, исходя из опыта применения других производных сульфонилмочевины, может рецидивировать. Поэтому пациент должен оставаться под медицинским наблюдением. К возможным симптомам гипогликемии относятся головная боль, сильное чувство голода («волчий» аппетит), тошнота, рвота, апатия, засыпание, беспокойство, нарушение сна, тревожность, агрессивность, нарушение концентрации внимания, снижение внимания и реакции, депрессия, спутанность сознания, нарушение речи, афазия, нарушение зрения, тремор, парезы, нарушение чувствительности, головокружение, беспомощность, потеря самоконтроля, делирий, судороги центрального генеза, сонливость и потеря сознания вплоть до комы, поверхностное дыхание и брадикардия. Кроме того, могут иметь место признаки адренергической контррегуляции: чрезмерное потоотделение, липкая кожа, чувство тревоги, тахикардия, артериальная гипертензия, ощущение сердцебиения, приступы стенокардии и аритмии сердца.

Клиническая картина тяжелого приступа гипогликемии может напоминать инсульт. Пациенты с тяжелой гипогликемией требуют немедленной терапии и осмотра врача, в некоторых случаях — госпитализации. Контроль над гипогликемией почти всегда можно быстро установить с помощью немедленного приема углеводов (глюкозы или сахара, например, кусочка сахара, фруктового сока с сахаром, чая с сахаром). Для таких случаев больные должны иметь при себе не менее примерно 20 г сахара. Пациенты, а также члены их семьи должны быть информированы о риске гипогликемии, симптомы, лечение и факторы, способствующие ее возникновению. Может понадобиться помощь других, чтобы предотвратить развитие осложнений. Искусственные заменители сахара неэффективны для контроля гипогликемии.

Во время первой недели лечения необходим тщательный мониторинг состояния пациента из-за повышенного риска возникновения гипогликемии. Риск возникновения гипогликемии у пациентов существует при следующих состояниях:

- нежелание или неспособность больного к сотрудничеству с врачом (особенно в пожилом возрасте);
- недоедание, нерегулярное питание, пропуск приемов пищи;
- дисбаланс между физической нагрузкой и потреблением углеводов;
- изменения в диете;
- употребление алкоголя, особенно в сочетании с пропуском приема пищи;
- нарушение функции почек (больные с нарушением функции почек могут иметь большую чувствительность к глюкозопонижающему эффекту этого препарата);
- передозировка препарата;
- определенные неметаболические заболевания эндокринной системы (например, нарушение функции щитовидной железы и аденогипофизарная или коры надпочечников), которые влияют на углеводный обмен и контррегуляции гипогликемии;
- одновременное применение других лекарственных средств (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

При наличии факторов, повышающих риск развития гипогликемии, следует скорректировать дозу препарата Дуглимакс® или всю схему лечения. Это необходимо сделать также в случае любого заболевания или изменения образа жизни пациента. Симптомы гипогликемии, отражающие адренергичную контррегуляцию, могут быть сглажены или совсем отсутствуют в тех случаях, когда гипогликемия развивается постепенно: у больных пожилого возраста, у больных автономную нейропатию или у тех, кто одновременно получает лечение симпатолитиками.

Молочнокислый ацидоз.

Молочнокислый ацидоз — редкое, но довольно серьезное метаболическое осложнение, развивающееся вследствие кумуляции метформина во время лечения этим препаратом. Если это состояние возникает, то почти в 50% случаев он заканчивается летально. Молочнокислого ацидоза может возникать при некоторых патофизиологических состояниях, таких как сахарный диабет, а также при любых состояниях, сопровождающихся значительной гипоперфузией тканей и гипоксемией. Для молочнокислого ацидоза характерно повышение уровня лактата в крови (>5 ммоль/л), снижение рН крови, нарушение электролитного баланса, увеличение анионного интервала и увеличение соотношения лактат/пируват. В случаях, когда молочнокислого ацидоза вызванный метформином, уровень метформина в плазме, как правило, превышает 5 мкг/мл.

Частота зарегистрированных случаев молочнокислого ацидоза у больных, принимавших метформина гидрохлорид, очень низкая (около 0,03 случаев/1000 пациенто-лет, в т.ч. примерно 0,015 летальных случаев/1000 пациенто-лет). Зарегистрированные случаи возникали преимущественно у больных диабетом с выраженной почечной недостаточностью, вызванной как собственно поражением почек, так и снижением почечной гемодинамики, очень часто — при численных сопутствующих терапевтических/хирургических патологиях и приеме большого количества лекарственных средств.

Риск возникновения молочнокислого ацидоза возрастает пропорционально степени тяжести почечной дисфункции и возраста больного. Однако риск возникновения молочнокислого ацидоза у больных, принимающих метформин, можно значительно уменьшить путем постоянного наблюдения за функционированием почек и применения минимальных эффективных доз метформина.

Кроме этого, при появлении каких-либо состояний, сопровождающихся гипоксемией или дегидратацией, прием этого препарата необходимо прекратить.

В связи с тем, что при нарушении функции печени способность к выведению лактата может уменьшиться, препарат не следует принимать пациентам с клиническими или лабораторными признаками заболевания печени. Больных нужно предостеречь от чрезмерного употребления алкоголя (как разового, так и хронического) при лечении этим препаратом, поскольку алкоголь усиливает влияние метформина гидрохлорида на метаболизм лактата. Кроме того, прием препарата следует временно прекратить перед проведением любых исследований с внутрисосудистым введением рентгеноконтрастных средств и перед любым хирургическим вмешательством.

Достаточно часто молочнокислого ацидоза начинается почти незаметно и сопровождается только неспецифическими симптомами, такими как недомогание, миалгия, респираторный дистресс-синдром, усиление сонливости и неспецифический абдоминальный синдром. При более выраженном ацидозе могут наблюдаться гипотермия, артериальная гипотензия и резистентная брадиаритмия. И пациент, и врач должны осознавать, насколько важными могут быть такие симптомы.

И пациент, и врач должны осознавать, насколько важными могут быть такие симптомы. Поэтому следует проинструктировать пациента, чтобы он немедленно сообщал врачу о появлении подобных симптомов. Также могут быть полезными исследования таких показателей как уровень электролитов и кетоновых тел в плазме крови, уровень сахара в крови, рН крови, концентрация лактата и даже уровень метформина в крови. Если у больного достигнута стабилизация

состояния при приеме любой дозы Дуглимакс[®], то возникновение неспецифических желудочно-кишечных симптомов, которые обычно наблюдаются в начале терапии, скорее всего, не связано с применением препарата. Желудочно-кишечные симптомы, возникшие со временем, могут быть вызваны молочнокислым ацидозом или другим серьезным заболеванием. Плазменный уровень лактата в венозной крови натошак, превышающий верхнюю границу нормы, но ниже 5 ммоль/л у пациентов, принимающих этот препарат, не обязательно означает неизбежную появление молочнокислого ацидоза. Он может объясняться другими механизмами, такими как, например, неконтролируемый сахарный диабет или ожирение, интенсивная физическая нагрузка или же проблема технического характера при проведении анализа крови.

Возникновение молочнокислого ацидоза следует заподозрить у любого больного диабетом, у которого имеется метаболический ацидоз, а признаки кетоацидоза (кетонурия и кетонемия) отсутствуют.

Молочнокислого ацидоза является состоянием, требующим неотложного стационарного лечения. У пациентов с молочнокислым ацидозом, получающих Дуглимакс[®], его следует немедленно отменить и сразу принять необходимые общие поддерживающие меры. В связи с тем, что метформин гидрохлорид выводится путем диализа (клиренс до 170 мл/мин в условиях надлежащей гемодинамики), рекомендуется немедленно провести гемодиализ с целью коррекции ацидоза и вывод накопленного метформина. Такие лечебные мероприятия зачастую способствуют быстрому исчезновению симптомов и выздоровлению пациента.

- Оптимальный уровень сахара в крови следует поддерживать за счет одновременного соблюдения диеты и выполнения физических упражнений, а также, когда это необходимо, за счет снижения массы тела и с помощью регулярного приема этого препарата. Клиническими симптомами недостаточного снижения уровня сахара в крови является увеличение частоты мочеиспускания, сильная жажда, полидипсия и сухая кожа.
- Пациентов следует информировать о пользе и потенциальный риск, связанный с применением этого препарата, а также о важности соблюдения диеты и регулярного выполнения физических упражнений. Необходимо подчеркнуть важность позитивного сотрудничества пациента с медицинским персоналом.
- Реакцию на все методы лечения диабета следует отслеживать путем периодических определений уровней глюкозы и гликозилированного гемоглобина натошак с целью снижения этих уровней в норму. В начале лечения при установлении дозы уровень глюкозы натошак можно

использовать для определения терапевтического ответа. В дальнейшем нужно контролировать концентрацию как глюкозы, так и гликозилированного гемоглобина. Определение уровня гликозилированного гемоглобина может быть особенно полезным для оценки длительного контроля.

- Если пациент получает лечение, назначенное другим врачом или фармацевтом (например, во время госпитализации, несчастного случая, необходимости обратиться за медицинской помощью в выходные дни), он должен обязательно сообщить ему о своем заболевании сахарным диабетом и о предварительном лечении.
- В исключительных стрессовых ситуациях (например, при травме, хирургическом вмешательстве, инфекционном заболевании с лихорадкой) регуляция уровня сахара в крови может быть нарушена, и для обеспечения надлежащего метаболического контроля может возникнуть необходимость временного перевода больного на инсулин.
- Лечение следует начинать с минимальной эффективной дозы. Во время лечения необходимо регулярно контролировать уровень сахара в крови и моче. Кроме этого, рекомендуется определять уровень гликозилированного гемоглобина. Необходимо также оценивать эффективность лечения, и если она недостаточна, нужно сразу же перевести больного на другую терапию.
- Контроль функции почек: известно, что Дуглимакс[®] выводится преимущественно почками, поэтому риск кумуляции метформина и развития молочнокислого ацидоза возрастает пропорционально степени тяжести почечной патологии. Поэтому пациентам, у которых уровень креатинина в сыворотке крови превышает верхнюю возрастную границу нормы, нельзя принимать этот препарат. Больным пожилого возраста необходимо тщательное титрование дозы препарата Дуглимакс[®] для того, чтобы определить минимальную дозу, проявляет надлежащий гликемический эффект, поскольку с возрастом функция почек снижается. У больных пожилого возраста нужно регулярно контролировать функцию почек, а этот препарат обычно не следует титровать до максимальной.

Перед началом лечения этим препаратом, а также не реже одного раза в год нужно проводить оценку функции почек и подтверждать их нормальное функционирование. У больных, у которых предполагается развитие дисфункции почек, функцию почек следует оценивать чаще и при наличии признаков почечной недостаточности прекращать лечение препаратом. Особая осторожность необходима в начале лечения антигипертензивными средствами или диуретиками, а также в случаях, когда функция почек может снижаться в начале приема нестероидных противовоспалительных средств.

- Это лекарственное средство необходимо назначать только пациентам, у которых был диагностирован сахарный диабет. Их следует отличать от пациентов с заболеваниями, сопровождающимися диабетоподобными симптомами (почечный диабет, нарушения метаболизма глюкозы летнего возраста, нарушение функции щитовидной железы), в том числе такими как нарушение толерантности к глюкозе или положительные результаты анализа на наличие глюкозы в моче.
- Для некоторых пациентов пероральные противодиабетические препараты могут уже больше быть ненужными или может потребоваться снижение дозы. У многих пациентов эффективность пероральных противодиабетических препаратов снижается со временем из-за прогрессирования основного заболевания или инфекционного осложнения. Таким образом, вопрос о продолжении терапии такими препаратами, их дозы и сопутствующую терапию необходимо определять с учетом потребления пищи, изменения массы тела, уровень глюкозы в крови и наличие инфекций.
- Гипоксические состояния: сердечно-сосудистый коллапс (шок) любого генеза, острая застойная сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда и другие состояния, для которых характерна гипоксемия, могут сопровождаться появлением молочнокислого ацидоза, а также могут вызывать преренальную азотемию. Если у больных, принимающих Дуглимакс[®], возникнут подобные состояния, препарат следует немедленно отменить.
- Употребление алкоголя: известно, что алкоголь усиливает действие метформина на метаболизм лактата. Поэтому больных необходимо предостеречь от чрезмерного разового или постоянного употребления алкоголя во время приема препарата Дуглимакс[®].
- Нарушение функции печени: поскольку наблюдались случаи возникновения молочнокислого ацидоза при нарушении функции печени, этот препарат, как правило, не следует назначать больным с клиническими или лабораторными признаками болезни печени.
- Уровни витамина B12: во время контролируемых клинических исследований, продолжавшихся в течение 29 недель, почти у 7% больных, принимавших комбинацию метформина гидрохлорида с глимепиридом, наблюдалось снижение уровня витамина B12 в сыворотке крови ниже нормы, не сопровождалось никакими клиническими проявлениями. Вероятно, это снижение обусловлено влиянием комплекса витамин B12-интринсинг фактор на абсорбцию витамина B12, однако, оно очень редко сопровождается анемией и при прекращении приема этого препарата или при назначении витамина B12 довольно быстро исчезает.

Пациентам, принимающим Дуглимакс[®], рекомендуется ежегодно проводить анализ крови, а при выявлении отклонений от нормы проводить необходимое обследование и лечение.

В некоторых лиц (с недостаточным уровнем потребления или усвоения витамина В12 или кальция) наблюдается склонность к снижению уровня витамина В12. Для таких больных может быть полезным регулярное, каждые 2–3 года, определение уровня витамина В12 в сыворотке крови.

- Изменение клинического состояния больного с ранее контролируемым сахарным диабетом: при отклонении лабораторных показателей от нормы или появлении клинических признаков заболевания (особенно нечетко выраженных) у пациента, у которого ранее был достигнут контроль над течением сахарного диабета при применении таблеток метформина гидрохлорида, нужно немедленно обследовать больного по кетоацидоза и молочнокислого ацидоза. Необходимо определить концентрацию электролитов и кетонных тел в сыворотке крови, уровень сахара в крови, а также, если есть показания, рН крови, уровне лактата, пирувата и метформина. При наличии любой формы ацидоза прием препарата Дуглимакс[®] следует немедленно прекратить и начать другие необходимые методы коррективки.
- Потеря контроля над уровнем глюкозы в крови: когда пациент, состояние которого было стабилизировано с помощью любой антидиабетической схемы лечения, получает стресс, такой как повышение температуры, тремор, инфекция или хирургическое вмешательство, возможна временная потеря гликемического контроля. В таких случаях может возникнуть необходимость отмены препарата и временного перевода больного на инсулин. Метформина гидрохлорид можно снова назначить после устранения этого острого эпизода. Если на фоне монотерапии метформином или производным сульфонилмочевины возникнет вторичная потеря контроля гликемии, можно назначить комбинированную терапию метформином и производным сульфонилмочевины. Если на фоне комбинированной терапии метформином и производным сульфонилмочевины возникнет вторичная потеря контроля гликемии, необходимо рассмотреть целесообразность альтернативных подходов к лечению, в том числе начало инсулинотерапии. Метформина гидрохлорид необходимо отменить за 48 часов до хирургического вмешательства, требует общей анестезии. Обычно его прием не следует восстанавливать ранее чем через 48 часов спустя.
- Лица, выполняющие особые задачи: для пациентов, которые работают на высоте или управляют автомобилем, препарат следует назначать с осторожностью, так как может возникнуть молочнокислого ацидоза или

серьезная отсроченная гипогликемия. Для соблюдения осторожности пациент и его семья должны получить полную информацию о риске развития молочнокислого ацидоза и гипогликемии. Пациентов следует информировать о потенциальных рисках и польза от применения метформина гидрохлорида и альтернативных схем лечения. Кроме того, их следует проинформировать о важности соблюдения указаний по рациону питания, программы регулярных физических нагрузок и регулярных проверок уровня глюкозы, гликозилированного гемоглобина в крови, функции почек и гематологических параметров.

- Применение препаратов сульфонилмочевины для лечения больных с недостаточностью Г6ФД может привести к гемолитической анемии. Поскольку глимепирид относится к классу препаратов сульфонилмочевины, следует соблюдать осторожность при его применении у больных с недостаточностью Г6ФД и рассмотреть возможность применения альтернативных средств, не являющихся производными сульфонилмочевины.

Высокий. риск летальности в результате сердечно-сосудистых заболеваний.

Есть сообщения о связи между применением противодиабетических препаратов и риском летальности в результате сердечно-сосудистых заболеваний, выше, чем при применении только диетотерапии или диетотерапии в сочетании с инсулином. Это предупреждение основывается на данных проведенного в рамках Диабетической программы университетской группы (UGDP), которое предусматривало оценку эффективности препаратов, снижающих уровень глюкозы по предупреждению или замедлению развития осложнений со стороны сосудов у пациентов с инсулиннезависимым диабетом. По данным UGDP среди пациентов, в течение 5–8 лет проходили диетотерапию плюс лечение толбутамидом в фиксированной дозе (1,5 г/сут) или диетотерапию плюс лечение фенформинем в фиксированной дозе (100 мг/сут), показатель летальности в результате сердечно-сосудистых заболеваний примерно в 2,5 раза превышал показатель среди пациентов, которым был назначен только диетотерапию, что приводило к отмене лечения в обоих случаях в ходе исследования UGDP. Несмотря на противоречия в интерпретации этих данных, сведения, полученные в ходе исследования UGDP, обеспечивают соответствующее основание для такого предупреждения. Пациент должен получить информацию о потенциальных рисках и пользе от применения метформина и о наличии альтернативных видов лечения. Хотя в этом исследовании применяли только один препарат из группы препаратов сульфонилмочевины (толбутамид) и один препарат из группы препаратов бигуанидов (фенформин), с точки зрения безопасности целесообразно считать, что это предупреждение может также касаться других соответствующих противодиабетических препаратов учитывая

сходство образа действия и химической структуры препаратов каждой группы.

Применение у пациентов пожилого возраста.

Известно, что метформин выводится преимущественно почками. Поскольку риск развития тяжелых побочных реакций на Дуглимакс® у больных с нарушением функции почек значительно выше, препарат можно применять только больным с нормальной функцией почек. В связи с тем, что с возрастом функция почек снижается, пациентам пожилого возраста метформин следует применять с осторожностью. Необходимо тщательно подбирать дозу и проводить регулярный тщательный надзор за функционированием почек.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Пациентов следует предупредить о необходимости соблюдать осторожность при управлении транспортным средством и при работе с механизмами. Гипо- и гипергликемия могут снижать внимательность и скорость реакции, особенно в начале или после изменения лечения и в случае нерегулярного приема этого препарата. Это может влиять на способность управлять автотранспортным средством и работать с механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Дуглимакс® нельзя принимать в период беременности. В исследованиях на животных была обнаружена тератогенность комбинации метформина с глимепиридом, и сообщалось о риске возникновения лактатацидоза. Беременные и пациентки, планирующие беременность, должны сообщать об этом своему врачу. Таких больных необходимо перевести на инсулин для поддержания по возможности близких к норме уровней глюкозы в крови, чтобы уменьшить риск пороков развития плода, ассоциированных с отклонениями от нормы со стороны уровня глюкозы в крови.

Исследования на крысах в период лактации продемонстрировало, что метформин и глимепирид экскретируется в грудное молоко. Препарат не следует принимать женщинам в период кормления грудью. Если это необходимо, больная должна применять инсулин или полностью отказаться от кормления грудью.

Способ применения и дозы

Дозу противодиабетических препаратов следует подбирать индивидуально с учетом уровня сахара в крови пациента.

Стартовую дозу этого препарата рекомендуется назначать в виде минимальной эффективной дозы указанных ниже клинических ситуациях.

Для пациентов, у которых диабет не контролируется при монотерапии производными сульфонилмочевины или метформином: обычная начальная доза этого препарата составляет 1 мг / 500 мг, назначать 1 раз в сутки и которая может быть откорректирована в зависимости от сопутствующей терапии другим сахароснижающим средством или в соответствии с уровнем гликемии пациента. При переводе из препаратов сульфонилмочевины, имеющих длительный период полувыведения (например хлорпропамид), за пациентом следует тщательно наблюдать на предмет гипогликемии, поскольку возможно развитие гипогликемии в результате усиления эффекта препаратов.

При переводе с комбинированной терапии отдельными таблетированными препаратами: обычная начальная доза - это доза глимепирида и метформина применяется.

В случае необходимости дозу можно увеличить до самой рекомендуемой суточной дозы 8 мг глимепирида и 2000 мг метформина в сутки, учитывая терапию, применяется, эффективность или переносимость препарата. В связи с этим необходимо тщательно контролировать уровень сахара в крови.

Суточные дозы глимепирида, превышающих 6 мг, более эффективными лишь для небольшого количества пациентов.

Препарат следует принимать 1 раз в сутки перед или во время завтрака или первого основного приема пищи.

Ошибки в применении препарата, например пропуск приема очередной дозы, никогда нельзя исправлять путем последующего приема более высокой дозы.

Пациентов следует предупредить о том, что этот препарат следует глотать целиком, не разламывая и не разжевывая таблетку, так как она имеет свойство пролонгированного высвобождения вещества.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей не установлены.

Передозировка

Поскольку этот препарат содержит глимепирид, передозировка может привести к снижению уровня сахара в крови. При обнаружении передозировки глимепиридом необходимо немедленно сообщить об этом врачу. Если врач еще

не назначил лечение передозировки, пациент должен сразу принять сахар, желательно в виде глюкозы. Терапевтические мероприятия в основном заключаются в предотвращении всасыванию путем вызывания рвоты и назначении больному лимонада (или воды) с активированным углем (адсорбентом) и натрия сульфатом (слабительным средством).

Значительные передозировки и тяжелые реакции с такими признаками как потеря сознания или другие серьезные неврологические нарушения, являются неотложными медицинскими состояниями. При таких обстоятельствах необходима срочная медицинская помощь и госпитализация. В случае диагностирования гипогликемической комы или подозрения на нее в связи с серьезным передозировкой пациенту необходимо ввести, например, 40 мл 20% раствора глюкозы в виде быстрой внутривенной инъекции.

После этого следует вводить менее концентрированный (10%) раствор глюкозы в виде внутривенной инфузии в количестве, что позволит поддерживать содержание глюкозы в крови на уровне выше 100 мг / дл. В качестве альтернативы для взрослых возможно применение глюкагона, например, в дозах от 0,5 мг до 1 мг, подкожно или внутримышечно. За пациентом нужно установить постоянное наблюдение в течение 24-48 часов, поскольку после видимого клинического выздоровления возможен повторный приступ гипогликемии.

В частности, при лечении гипогликемии, которая возникла в результате случайного приема глимепирида у младенцев и детей раннего возраста, следует тщательно рассчитать дозу глюкозы, назначается, а также осуществлять постоянный контроль уровня глюкозы в крови.

В случае приема внутрь больших количеств препарата в первую очередь назначать промывание желудка с последующим применением активированного угля и натрия сульфата.

Поскольку этот препарат содержит метформин, он может вызвать молочнокислого ацидоза. В случае приема внутрь до 85 г метформина гидрохлорида гипогликемия не отмечено, хотя возникновения молочнокислого ацидоза при такой дозы возможно. Этот препарат выводится во время гемодиализа с клиренсом в 170 мл / мин при условии удовлетворительной гемодинамики. Итак, гемодиализ можно применять для вывода накопленного препарата у пациентов с подозрением на передозировку.

Вследствие передозировки метформином может возникнуть панкреатит.

Побочные реакции

Исходя из опыта применения комбинации метформина гидрохлорида и глимепирида, а также данных о других производные сульфонилмочевины, необходимо учитывать возможность возникновения побочных действий препарата Дуглимакс®.

Молочнокислый ацидоз: см. «Особенности применения».

Гипогликемия: см. «Особенности применения».

Со стороны пищеварительного тракта: симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, в том числе диарея, тошнота, рвота, вздутие желудка, метеоризм и анорексия принадлежат к наиболее распространенным реакций на этот препарат и возникают примерно на 30% чаще у пациентов, принимающих метформин, чем у больных, принимающих плацебо, в частности в начале терапии с применением этого препарата. Обычно эти симптомы проходят самостоятельно. Иногда может возникать необходимость в снижении дозы. Поскольку симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта в начале лечения зависят от дозы, их выразительность может быть меньше в случае постепенного повышения дозы достигается за счет приема препарата вместе с пищей. Поскольку значительная диарея и/или рвота могут вызвать дегидратацию и экстрапочечную азотемию, при таких обстоятельствах препарат следует временно отменить. Для пациентов, которые были стабилизированы на этом препарате, появление неспецифических желудочно-кишечных симптомов не следует рассматривать как следствие терапии, за исключением ситуаций, когда сопутствующие заболевания или лактатацидоз были исключены.

Со стороны нервной системы: примерно 3% пациентов могут жаловаться на нарушение вкуса или металлический привкус во рту на начальном этапе лечения, но обычно он проходит самостоятельно. Из-за изменений уровня глюкозы в крови могут возникать временные нарушения зрения, особенно в начале лечения. Энцефалопатия.

Со стороны иммунной системы: иногда — аллергические или псевдоаллергические реакции (например, зуд, крапивница или сыпь, умеренная эритема). Такие реакции почти всегда бывают умеренными, но могут прогрессировать, сопровождаясь одышкой и снижением артериального давления, вплоть до возникновения шока. При возникновении крапивницы следует немедленно обратиться к врачу.

Со стороны крови: могут наблюдаться изменения в картине крови редко — тромбоцитопения в исключительных случаях — лейкопения или гемолитическая анемия (например, эритроцитопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз). Необходим тщательный контроль за состоянием больного, поскольку во время

лечения препаратами сульфонилмочевины были зарегистрированы случаи апластической анемии и панцитопении. При возникновении этих явлений прием препарата следует прекратить и начать соответствующее лечение. Сообщалось о случаях возникновения тяжелой тромбоцитопении. Наблюдалось снижение уровня витамина В12 в сыворотке крови (уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови существенно не снижался). Несмотря на это, во время приема препарата была зарегистрирована только мегалобластная анемия, увеличение частоты случаев невропатии не наблюдалось. Следовательно, необходимо тщательно контролировать уровень витамина В12 в сыворотке крови или периодически дополнительно вводить витамин В12.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: в отдельных случаях возможно повышение активности печеночных ферментов и нарушение функции печени (холестаз и желтуха), а также гепатит, который может прогрессировать до печеночной недостаточности.

Другие: в отдельных случаях могут наблюдаться аллергический васкулит, гиперчувствительность кожи к действию света и снижение уровня натрия в сыворотке крови. Снижение уровня тиреотропного гормона у больных с гипотиреозом.

Гипомагниемия вследствие диареи.

В случае возможного возникновения вышеуказанных побочных реакций, других нежелательных реакций или неожиданных изменений пациенты должны немедленно сообщить об этом своему врачу. Определенные побочные реакции, в том числе тяжелая гипогликемия, особые гематологические изменения, тяжелые аллергические и псевдо-аллергические реакции и печеночная недостаточность могут представлять угрозу жизни при определенных заболеваниях, и в случае возникновения таких реакций пациенты должны немедленно сообщить об этом своему врачу и прекратить прием препарата к дальнейшим инструкциям врача.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 ° С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 15 таблеток в блистере, по 4 блистера в картонной упаковке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ООО «КУСУМ ФАРМ».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

40020, Украина, Сумская область, г. Сумы, ул. Скрябина, 54.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).