

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ДУГЛИМАКС[□]
(DUGLIMAX[□])

Склад:

діючі речовини: metforminhydrochloride glibenpiride

1 таблетка містить метформіну гідрохлориду(пролонгованої дії) 500 мг та глібенпіриду 1 мг або метформіну гідрохлориду(пролонгованої дії) 500 мг та глібенпіриду 2 мг;

допоміжні речовини (таблетки 500 мг/1 мг): натрію карбоксиметилцелюлоза, гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, гідроксипропілцелюлоза, заліза оксид червоний (Е 172);

допоміжні речовини (таблетки 500 мг/2 мг): натрію карбоксиметилцелюлоза, гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, гідроксипропілцелюлоза, PigmentBlendPB-51323 зелений.

Лікарська форма. Таблетки.

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:

- якщо монотерапія препаратами сульфонілсечовини або метформіном не забезпечує належного рівня глікемічного контролю;
- при заміні комбінованої терапії препаратами сульфонілсечовини 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.
- Тяжкі порушення функції печінки або перебування на гемодіалізі (поки що немає досвіду застосування препарату). У випадку тяжких розладів функції печінки та нирок для досягнення належного контролю за рівнем цукру в крові пацієнта необхідно перевести на інсулін.
- Схильність 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), що також може бути спричинено такими станами, як серцево-судинний колапс (шок), гострий інфаркт міокарда та септицемія.
- Внутрішньовенне введення рентгеноконтрастних засобів, що містять йод, оскільки такі препарати можуть спричинити гостре порушення функції нирок (прийом препарату Дуглимакс[®] слід тимчасово припинити) (див. розділ «Особливості застосування»).
- Тяжкі інфекції, стани до та після хірургічних втручань, тяжка травма.
- Недоїдання, голодування або виснаження пацієнта, або також гіпофункція гіпофіза чи надниркових залоз у пацієнта.
- Порушення функції печінки, тяжке порушення легеневої функції та інші стани, які, ймовірно, можуть супроводжуватися виникненням гіпоксемії, надмірне вживання алкоголю, дегідратація, шлунково-кишкові розлади, у тому числі пронос і блювання.

- Застійна серцева недостатність, що потребує медикаментозного лікування; нещодавно перенесений інфаркт міокарда, тяжке порушення кровообігу або утруднене дихання.
- Порушення функції нирок.

Спосіб застосування та дози.

Дозу протидіабетичних препаратів потрібно підбирати індивідуально з урахуванням рівня цукру у крові пацієнта.

Стартову дозу цього препарату рекомендується призначати у вигляді найнижчої ефективної дози у зазначених нижче клінічних ситуаціях.

Для пацієнтів, у яких діабет не контролюється при монотерапії сульфаніламидами або метформіном, звичайна стартова доза цього препарату становить 500/1 мг мг, яку призначають 1 раз на добу та яку можна відкоригувати залежно від супутньої терапії іншим цукрознижувальним засобом або відповідно до рівня глікемії пацієнта. При переведенні з препаратів сульфонілсечовини, що мають тривалий період напіввиведення (наприклад з хлорпропаміду), за пацієнтом слід ретельно спостерігати, оскільки можливе виникнення гіпоглікемії у результаті посилення ефекту препаратів.

При переведенні з комбінованої терапії окремими таблетованими препаратами: звичайна стартова доза – це доза глімепіриду та метформіну, яку вже приймають.

За необхідності дозу можна збільшити до 3 таблеток на добу, найбільшої рекомендованої добової дози із розрахунку 6 мг глімепіриду на добу, беручи до уваги терапію, що застосовується, ефективність або переносимість препарату. У зв'язку із цим необхідно ретельно контролювати рівень цукру у крові. Добова доза глімепіриду, що перевищує 6 мг, є більш ефективною лише для невеликої кількості пацієнтів. Препарат слід приймати 1 раз на добу перед або під час сніданку або першого основного прийому їжі. Помилки у застосуванні препарату, наприклад пропуск прийому чергової дози, ніколи не можна виправляти шляхом наступного прийому більш високої дози.

Таблетку слід ковтати цілою, не розламуючи та не розжовуючи її.

Побічні реакції.

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

Молочнокислий ацидоз: див. розділ «Особливості застосування».

Гіпоглікемія: див. розділ «Особливості застосування».

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: симптоми з боку травного тракту, у тому числі діарея, нудота, блювання, здуття шлунка, метеоризм та анорексія, належать до найпоширеніших реакцій на цей препарат і зустрічаються приблизно на 30 % частіше у хворих, які приймають метформін, ніж у хворих, які приймають плацебо, зокрема на початку терапії із застосуванням цього препарату. Зазвичай ці симптоми минають самостійно. Інколи може виникати необхідність у зниженні дози. Оскільки симптоми з боку травного тракту на початку лікування залежать від дози, їх виразність може бути меншою під час поступового підвищення дози, якщо приймати препарат разом з їжею. Оскільки значна діарея та/або блювання можуть спричинити дегідратацію та екстраниркову азотемію, за таких обставин препарат слід тимчасово відмінити. Для пацієнтів, стан яких було стабілізовано за допомогою препарату, неспецифічні симптоми з боку травного тракту слід пов'язувати не з терапією, а з інтеркурентним захворюванням та лактатним ацидозом.

Порушення з боку нервової системи: приблизно 3 % пацієнтів можуть скаржитись на неприємний або металевий присмак у роті на початковому етапі лікування препаратом, але зазвичай він минає самостійно.

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.

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.

Спостерігалось безсимптомне зниження рівня вітаміну В₁₂ 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 В₁₂ у сироватці крові або періодично додатково вводити парентерально вітамін В₁₂.

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

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

У разі виникнення вищезазначених побічних реакцій, інших небажаних реакцій або неочікуваних змін пацієнти повинні негайно повідомити про це свого лікаря. Певні побічні реакції, в тому числі тяжка гіпоглікемія, особливі гематологічні зміни, тяжкі алергічні та псевдоалергічні реакції та печінкова недостатність можуть становити загрозу життю при певних захворюваннях, і у разі виникнення таких реакцій пацієнти повинні негайно повідомити про це свого лікаря та припинити прийом препарату до подальших інструкцій лікаря.

Передозування. Оскільки цей препарат містить глімепірид, передозування може призвести до зниження рівня цукру в крові. При виявленні передозування глімепіридом необхідно негайно повідомити про це лікаря. Якщо лікар ще не призначив лікування передозування, пацієнт повинен відразу прийняти цукор, бажано у вигляді глюкози. Терапевтичні заходи в основному полягають у запобіганні всмоктуванню шляхом викликання блювання та призначенні хворому лимонаду з активованим вугіллям (адсорбентом) та натрію сульфатом (проносним засобом).

Значні передозування та тяжкі реакції з такими ознаками, як втрата свідомості або інші серйозні неврологічні порушення, є станами, що становлять загрозу для життя. За таких обставин необхідна термінова медична допомога та госпіталізація. У разі діагностування гіпоглікемічної коми або підозри на неї у зв'язку з серйозним передозуванням пацієнту необхідно ввести, наприклад 40 мл 20 % розчину глюкози у вигляді швидкої внутрішньовенної ін'єкції. Після цього слід вводити менш концентрований (10 %) розчин глюкози у вигляді внутрішньовенної інфузії у кількості, що дасть можливість підтримувати вміст глюкози в крові на рівні вище 100 мг/дл. Як альтернатива у дорослих можливе застосування глюкагону, наприклад, у дозах від 0,5 мг до 1 мг внутрішньовенно, підшкірно або внутрішньом'язово. За пацієнтом потрібно встановити постійний нагляд протягом 24–48 годин, оскільки після видимого клінічного одужання можливий повторний напад гіпоглікемії.

Зокрема, під час лікування гіпоглікемії, що виникла внаслідок випадкового прийому глімепіриду дітьми, слід ретельно розрахувати дозу глюкози, що призначається, а також здійснювати постійний контроль рівня глюкози в крові.

У разі прийому внутрішньо великої кількості препарату призначають промивання шлунка із подальшим застосуванням активованого вугілля та натрію сульфату.

Оскільки цей препарат містить метформін, він може спричиняти лактатний ацидоз. У разі прийому внутрішньо до 85 г метформіну гідрохлориду гіпоглікемія не спостерігалася, хоча виникнення лактатного ацидозу за такої дози можливе. Цей препарат виводиться під час гемодіалізу з кліренсом до 170 мл/хв за умови задовільної гемодинаміки. Отже, гемодіаліз може застосовуватися для виведення накопиченого препарату у пацієнтів з підозрою на передозування.

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

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

Діти. Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені.

Особливі заходи безпеки.

Попередження. Може виникнути серйозний молочнокислий ацидоз (див. розділ «Особливості застосування») або гіпоглікемія.

Під час першого тижня лікування потрібен ретельний моніторинг стану пацієнта через підвищений ризик виникнення гіпоглікемії. Ризик виникнення гіпоглікемії у пацієнтів існує 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 (хворі з порушенням функції нирок можуть мати більшу чутливість до глюкозознижувального ефекту цього препарату);
- тяжке порушення функції печінки;
- передозування препарату;
- певні декомпенсовані захворювання ендокринної системи (наприклад порушення функції щитовидної залози та аденогіпофізарна або адренкортикальна 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 ретельно спостерігати за рівнем цукру в крові, а пацієнт повинен повідомляти свого лікаря про зазначені вище фактори та про епізоди гіпоглікемії, якщо вони виникали. При наявності факторів, що підвищують ризик розвитку гіпоглікемії, слід скоригувати дозу препарату Дуглимак 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.

Високий ризик смерті у результаті серцево-судинних захворювань. Повідомлялося про зв'язок між застосуванням антидіабетичних препаратів та ризиком смерті у результаті серцево-судинних захворювань, що є вищим, ніж при застосуванні тільки дієтотерапії або дієтотерапії у комбінації з інсуліном. Це попередження ґрунтується на даних проведеного в рамках Діабетичної програми університетської групи (UGDP) довгострокового проспективного клінічного випробування, яке передбачало оцінку ефективності препаратів, що знижують рівень глюкози, щодо попередження або вповільнення розвитку ускладнень з боку судин у пацієнтів з інсулін-незалежним діабетом. За даними UGDP серед пацієнтів, які протягом 5–8 років проходили дієтотерапію плюс лікування толбутамідом у фіксованій дозі (1,5 г/добу) або дієтотерапію плюс лікування фенформіном у фіксованій дозі (100 мг/добу), смертність у результаті серцево-судинних захворювань приблизно у 2,5 раза перевищувала такий показник серед пацієнтів, яким було призначено тільки дієтотерапію, що призводило до відміни лікування в обох випадках в ході дослідження UGDP. Незважаючи на протиріччя в інтерпретації цих даних, відомості, одержані в ході дослідження UGDP, забезпечують відповідне підґрунтя для такого попередження. Пацієнт повинен отримати інформацію про потенційні ризики та користь від застосування метформіну та про наявність альтернативних видів лікування. Хоча в цьому дослідженні застосовувався тільки один препарат із групи препаратів сульфонілсечовини (толбутамід) та один препарат із групи препаратів бігуаніду (фенформін), з точки зору безпеки доцільно вважати, що це попередження може також стосуватись інших відповідних

антидіабетичних препаратів з огляду на схожість способу дії та хімічної структури препаратів кожної групи.

Особливості застосування.

Загальні запобіжні заходи

Пацієнтам слід повідомити про те, що таблетку цього препарату слід ковтати цілою, не подрібнюючи та не розжовуючи, а також про те, що неактивні інгредієнти можуть інколи виводитися з організму з калом у вигляді м'якої маси, що може нагадувати таблетку.

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, втома, неспокій, дезорієнтація, 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, поверхнєве дихання та брадикардія. Крім того, можливі 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. Пацієнти з тяжкою гіпоглікемією потребують негайної терапії та огляду лікаря, в деяких випадках – госпіталізації. Контроль над гіпоглікемією майже завжди можна швидко встановити за допомогою негайного прийому вуглеводів (глюкози або цукру, наприклад шматочка цукру, фруктового соку з цукром, чаю з цукром тощо). Для таких випадків хворі повинні мати при собі щонайменше приблизно 20 г цукру. Члени родини також повинні бути поінформовані про ризик гіпоглікемії, симптоми, лікування та фактори, що сприяють її виникненню. Може знадобитися допомога інших, щоб запобігти розвитку ускладнень. Штучні замінники цукру неефективні для контролю гіпоглікемії.

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 характерне 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, у т.ч. приблизно 0,015 летальних випадків /1000 пацієнто-років). Зареєстровані випадки виникали переважно у хворих на цукровий 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, які 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 необхідно 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 потрібно 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 можуть бути корисними дослідження таких показників, як рівень електролітів та кетонів 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 Дуглимак®, то виникнення неспецифічних шлунково-кишкових симптомів, які зазвичай спостерігаються на початку терапії, найімовірніше, не пов'язане 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 натще, що перевищує верхню межу норми, але нижчий 5 ммоль/л, у пацієнтів, які 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 станом, що вимагає невідкладного стаціонарного лікування. У пацієнтів з молочнокислим ацидозом, які отримують Дуглимак®, препарат слід негайно відмінити та одразу вжити необхідних загальних підтримуючих заходів. 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 сприяють швидкому зникненню симптомів та одужанню пацієнта.

- 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 Дуглимак®. 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'язані із застосуванням препарату Дуглимак®, а також про важливість дотримання дієти та регулярного виконання фізичних вправ.

- Реакцію на всі методи лікування діабету слід відстежувати шляхом періодичних визначень рівнів глюкози та гліколізованого гемоглобіну натщез метою зниження цих рівнів до норми. На початку лікування при встановленні дози рівень глюкози натще можна використовувати для визначення терапевтичної відповіді. Надалі потрібно контролювати концентрацію як глюкози, так і глікозілизованого гемоглобіну. Визначення рівня гліколізованого гемоглобіну може бути особливо корисним для оцінки тривалого контролю.

- Якщо пацієнт лікується в іншого лікаря (наприклад, під час госпіталізації, нещасного випадку, необхідності звернутися за медичною допомогою 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 тимчасового переведення хворого на інсулін.

- Лікування препаратом Дуглимак® слід починати з мінімальної дози. Під час лікування цим препаратом необхідно регулярно контролювати рівень цукру в крові та сечі. Крім цього, рекомендується визначати рівень глікозілизованого гемоглобіну. Необхідно також оцінювати ефективність лікування, і якщо вона є недостатньою, потрібно одразу ж перевести хворого на іншу терапію.

- Контроль функції нирок. Відомо, що Дуглимак® 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. Хворим літнього віку потрібне ретельне титрування дози препарату Дуглимакс® для того, щоб визначити мінімальну дозу, що виявляє належний глікемічний ефект, оскільки з віком функція нирок знижується. У хворих літнього віку потрібно регулярно контролювати функцію нирок, а цей препарат зазвичай не слід титрувати до максимальної дози.

Перед початком лікування цим препаратом, а також щонайменше один раз на рік потрібно проводити оцінку функції нирок та підтверджувати їх нормальне функціонування. У хворих, у яких передбачається розвиток дисфункції нирок, функцію нирок слід оцінювати більш часто та за наявності ознак ниркової недостатності припинити лікування препаратом. Особлива обережність необхідна на початку лікування антигіпертензивними засобами або діуретиками, а також у випадках, коли функція нирок може знижуватися на початку прийому нестероїдних протизапальних засобів.

- 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 спричинити преренальну азотемію. Якщо у хворих, які приймають Дуглимакс®, виникнуть подібні стани, препарат слід негайно відмінити.

- Вживання алкоголю. Відомо, що алкоголь посилює дію метформіну на метаболізм лактату. Тому хворих необхідно застерегти від надмірного разового чи хронічного вживання алкоголю під час прийому препарату Дуглимакс®.

- 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 В₁₂. Під час контрольованих клінічних досліджень, що тривали протягом 29 тижнів, майже у 7 % хворих, які приймали Дуглимакс®, спостерігалось зменшення рівня вітаміну В₁₂ у сироватці нижче норми, що не супроводжувалося жодними клінічними проявами. Ймовірно, це зниження зумовлене впливом комплексу вітамін В₁₂ – інтринзінг-фактор на абсорбцію вітаміну В₁₂, однак воно дуже рідко супроводжується анемією і при припиненні прийому цього препарату або при призначенні вітаміну В₁₂ досить швидко зникає.

Пацієнтам, які приймають Дуглимакс®, 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 В₁₂ чи кальцію) спостерігається схильність до зниження рівня вітаміну В₁₂. Для таких хворих може бути корисним регулярно, кожні 2-3 роки, визначення рівня вітаміну В₁₂ у сироватці крові.

- Зміна клінічного стану хворого з раніше контрольованим цукровим діабетом. При відхиленні лабораторних показників від норми або появі клінічних ознак захворювання (особливо нечітко виражених) у пацієнта, в якого раніше був досягнутий контроль над перебігом цукрового діабету при застосуванні таблеток метформіну гідрохлориду, потрібно негайно обстежити хворого щодо 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 Дуглимакс® слід негайно припинити та розпочати інші необхідні методи коригування.

- Втрата контролю над рівнем глюкози в крові. Коли пацієнт, стан якого було стабілізовано за допомогою будь-якої антидіабетичної схеми лікування, отримує стрес, такий як підвищення температури, травма, інфекція або хірургічне втручання, можлива тимчасова втрата глікемічного контролю. У таких випадках може виникнути необхідність відміни препарату та тимчасового переведення хворого на інсулін. Лікування інсуліном можна розпочинати після неефективності терапії з метформіном гідрохлоридом та сульфонілсечовиною. Метформіну гідрохлорид необхідно відмінити за 48 годин до хірургічного втручання, що потребує загальної анестезії. Зазвичай його прийом не слід відновлювати раніше ніж через 48 годин потому.

- Особи, які виконують особливі завдання. Пацієнтам, які працюють в стані гіпоксії або керують автомобілем, препарат слід призначати з обережністю, оскільки може виникнути лактатний ацидоз або серйозна відстрочена гіпоглікемія. Для дотримання обережності пацієнт та його родина повинні отримати

повну інформацію про ризик розвитку лактатного ацидозу та гіпоглікемії. Крім того, їх слід поінформувати про важливість дотримання вказівок щодо раціону харчування, програми регулярних фізичних навантажень та регулярних перевірок рівня глюкози, глікозильованого гемоглобіну в крові, функції нирок та гематологічних параметрів.

- Застосування препаратів сульфонілсечовини для лікування хворих з недостатністю ГбФД може призвести до гемолітичної анемії. Оскільки глімепірид належить до класу препаратів сульфонілсечовини, слід дотримуватись обережності при його застосуванні хворим з недостатністю ГбФД та розглянути можливість застосування альтернативних засобів, що не є похідними сульфонілсечовини.

Застосування пацієнтам літнього віку

Відомо, що метформін виводиться переважно нирками. Оскільки ризик розвитку тяжких побічних реакцій на Дуглимакс® у хворих із порушенням ниркової функції значно вищий, препарат можна застосовувати тільки хворим із нормальною функцією нирок. У зв'язку з тим, що з віком ниркова функція знижується, літнім людям метформін слід застосовувати з обережністю. Необхідно ретельно підбирати дозу та проводити регулярне ретельне спостереження за функціонуванням нирок.

Лабораторні аналізи

Необхідно проводити первинний та періодичний контроль гематологічних показників (наприклад гемоглобін/гематокрит і визначення еритроцитарних індексів) та функції 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 В₁₂.

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. Гіпо- та гіперглікемія можуть знижувати уважність та швидкість реакцій, особливо на початку або після зміни лікування та у разі нерегулярного прийому цього препарату. Це може впливати на здатність керувати автотранспортним засобом та працювати з механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Глімепірид

Якщо хворий, який приймає Дуглимакс®, 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 Дуглимакс® та інших похідних сульфонілсечовини, слід враховувати можливість виникнення взаємодій препарату Дуглимакс® з іншими лікарськими засобами. Цей препарат метаболізується під дією цитохрому P450 2C9 (CYP2C9). Відомо, що на його метаболізм впливає одночасне призначення індукторів (наприклад рифампіцину) або інгібіторів (наприклад флюконазолу) 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, кларитроміцин, тетрацикліни, тритоквалін, трофосфамід, азапропазон, оксифенбутазон.

Лікарські засоби, що послаблюють цукрознижувальний ефект.

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

Лікарські засоби, здатні як посилювати, так і послаблювати цукрознижувальний ефект.

Антагоністи H₂-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 Дуглимак®.

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

Метформін

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

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

- препаратами, що послаблюють ефект: адреналін, симпатоміметики, кортикостероїди, гормони щитовидної залози, естрогени, пероральні контрацептиви, тіазиди або інші сечогінні засоби, піразинамід, ізоніазид, нікотинова кислота, фенотіазини, фенітоїн, блокатори кальцієвих каналів, бета-2-агоністи, такі як сальбутамол, формотерол.

Глібурид. Під час дослідження 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 зменшення площі під фармакокінетичною кривою концентрація/час (AUC) імаксимальної концентрації в сироватці крові (C_{max}) глібуриду, що 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 взаємодій між метформіном та фуросемідом шляхом введення одноразової дози здоровим добровольцям було наочно продемонстровано, що одночасне призначення цих лікарських засобів 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 такими при монотерапії фуросемідом, а термінальний період напіввиведення знизився на 32 % без будь-яких істотних змін у нирковому кліренсі фуросеміду. Інформації про взаємодії між метформіном та фуросемідом при тривалому застосуванні немає.

Ніфедипін. Під час дослідження 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 амілорид, 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 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 коригувати 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 спричинити підвищення рівня цукру у крові та можуть призвести до втрати глікемічного контролю. До таких препаратів належать тiazид 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, який приймає метформін, необхідно встановити ретельне спостереження за хворим, щоб підтримувати необхідний рівень глікемічного контролю.

Під час дослідження 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 незначний. Отже, його взаємодія з препаратами, що добре зв'язуються з білками плазми, такими як саліцилати, сульфаніламід, хлорамфенікол, пробенецид, менш імовірна, ніж взаємодія сульфонілсечовини, 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.

Глімепірид – це речовина, що має гіпоглікемічну активність при пероральному застосуванні та належить до групи похідних сульфонілсечовини. Його можна застосовувати при інсуліннезалежному цукровому діабеті. Вплив глімепіриду реалізується шляхом стимуляції вивільнення інсуліну з β -клітин підшлункової залози. Як і інші похідні сульфонілсечовини, він підвищує чутливість β -клітин підшлункової залози до фізіологічної стимуляції глюкозою. Крім того, глімепірид, 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 деполаризації 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 транспортування 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, що 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, у свою чергу, інгібує глюконеогенез.

Метформін

Метформін є бігуанідом з гіпоглікемічною дією, що проявляється у зниженні як базального рівня глюкози в плазмі, так і її рівня в плазмі після прийому їжі. Він не стимулює секреції 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 довготривалих клінічних досліджень: метформін знижує загальний рівень холестерину, ЛПНЩ (ліпопротеїни низької щільності) і тригліцеридів.

Фармакокінетика.

Глімепірид

Абсорбція

Біодоступність глімепіриду після перорального прийому є повною. Прийом їжі істотно не впливає на абсорбцію, лише дещо знижує її швидкість. C_{\max} досягається приблизно через 2,5 години після перорального застосування (в середньому 0,3 мкг/мл за декілька прийомів добових доз 4 мг). Між дозою та C_{\max} і AUC 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 незначне.

Біотрансформація та елімінація.

Середній час напіввиведення, що залежить від концентрації в сироватці крові за умов прийому 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 незмінену 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): гідроксипохідний та карбоксипохідний. 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 прийому одноразової та багаторазових доз, варіабельність результатів для одного індивіда була дуже низькою. Значно жумуляції не спостерігалось.

Фармакокінетика була подібною у чоловіків та жінок, а також у молодих і літніх (віком від 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 цукрового діабету, після операції на жовчній протоці фармакокінетика була подібною до такої у здорових добровольців.

Метформін

Абсорбція

Після перорального прийому метформіну час досягнення максимальної плазмової концентрації (C_{\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, що виявлялася у фекаліях, становила 20-30 %.

Абсорбція метформіну після перорального застосування насичувана і неповна. Було зроблено припущення, що фармакокінетика абсорбції метформіну має лінійний характер. Звичайних доз і схем прийому метформіну рівноважна плазмова концентрація досягається через 24–48 годин і зазвичай становить не більше 1 мкг/мл. Під час контрольованих клінічних досліджень 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 прийому дози 850 мг разом з їжею спостерігалось зниження C_{\max} у плазмі крові на 40 %, зменшення AUC на 25 % і подовження t_{\max} на 35 хв. Клінічна значущість таких змін невідома.

Розподіл.

Зв'язування з білками крові незначне. Метформін розподіляється в еритроцитах. C_{\max} у крові менша, ніж C_{\max} у плазмі та досягається приблизно за той самий час. Червоні кров'яні тільця є, ймовірно, вторинним депо розподілу. Середнє значення V_d 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 прийому 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:

Дуглимакс® (500 мг/ 1 мг): двошарові, капсулоподібної форми, двоопуклі таблетки з одного боку рожевого кольору, з іншого – білого, гладенькі з обох боків; допускається мармуровість;

Дуглимакс® (500 мг/ 2 мг): двошарові, капсулоподібної форми, двоопуклі таблетки з одного боку зеленого кольору, з іншого – білого, гладенькі з обох боків; допускається мармуровість.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25°C у сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 15 таблеток у блістері; по 2 або 4 блістери в картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

Місцезнаходження.

Україна, 40020, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.