ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДУГЛИМАКС®

(DUGLIMAX®)

Склад:

діючі речовини: метформіну гідрохлорид (metformin hydrochloride), глімепірид (glimepiride);

1 таблетка містить метформіну гідрохлориду (пролонгованої дії) 500 мг та глімепіриду 1 мг або метформіну гідрохлориду (пролонгованої дії) 500 мг та глімепіриду 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, Pigment Blend PB-51323 зелений.

Лікарська форма. Таблетки.

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.

Фармакотерапевтична група.

Антидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів.

Код АТХ А10В D02.

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, імовірно, чинить виражену позапанкреатичну дію.

Вивільнення інсуліну.

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

Це стимулює вивільнення інсуліну шляхом екзоцитозу.

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

Позапанкреатична активність.

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

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

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

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

Метформін.

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

Дія метформіну полягає у:

- зменшенні вироблення глюкози печінкою шляхом інгібування глюконеогенезу і глікогенолізу;

- у м’язах – збільшенні чутливості до інсуліну, поліпшенні периферичного захоплення та утилізації глюкози;

- затримці абсорбції 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 у терапевтичних дозах під час контрольованих середньо- або довготермінових клінічних досліджень: метформін знижує загальний рівень холестерину, ЛПНЩ (ліпопротеїнів низької щільності) і тригліцеридів.

Фармакокінетика.

Глімепірид.

Абсорбція.

Біодоступність глімепіриду після перорального прийому є повною. Вживання їжі істотно не впливає на абсорбцію, лише дещо знижується її швидкість. C_{max} досягається приблизно через 2,5 години після перорального застосування (в середньому 0,3 мкг/мл після багатократного прийому препарату в добовій дозі 4 мг). Між дозою та C_{max} і AUC існує лінійна залежність.

Розподіл.

Глімепірид має дуже низький об’єм розподілу (близько 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 у молоко. Глімепірид може проходити через плаценту. Проникнення через гематоенцефалічний бар’єр є незначним.

Біотрансформація та елімінація.

Середній час напіввиведення, який залежить від концентрації у сироватці крові за умови багатократного прийому препарату, становить 5-8 годин. Після отримання високих доз спостерігалися дещо довші періоди напіввиведення.

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

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

Фармакокінетика була подібною у чоловіків та жінок, а також у молодих і літніх

(понад 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 кумуляції препарату в таких пацієнтів загалом не було.

У п'яти пацієнтів, які не мали цукрового діабету, після оперативного втручання на жовчних протоках фармакокінетика була подібною до такої у здорових добровольців.

Метформін.

Абсорбція.

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

Абсорбція метформіну після перорального застосування є насичуваною і неповною. Було зроблено припущення, що фармакокінетика абсорбції метформіну має лінійний характер. За звичайних доз і схем застосування 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 у плазмі крові не перевищувала 4 мкг/мл, навіть при застосуванні найвищих доз.

Вживання їжі зменшує ступінь і дещо подовжує час абсорбції метформіну. Після прийому дози 850 мг разом з їжею спостерігалося зниження C_{max} у плазмі крові на 40 %, зменшення AUC на 25 % і подовження t_{max} на 35 хвилин. Клінічна значущість таких змін невідома.

Розподіл.

Зв'язування з білками крові є незначним. Метформін розподіляється в еритроцитах. C_{max} у крові є меншою, ніж C_{max} у плазмі та досягається приблизно за той самий час. Еритроцити є, імовірно, вторинним депо розподілу. Середнє значення Vd коливається у межах 63-276 л.

Біотрансформація та елімінація.

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

Нирковий кліренс метформіну становить > 400 мл/хв, що свідчить про те, що метформін виводиться шляхом клубочкової фільтрації і канальцевої секреції. Після прийому дози всередину термінальний період напіввиведення становить приблизно 6,5 години. Якщо функція нирок погіршена, нирковий кліренс зменшується пропорційно до кліренсу креатиніну, внаслідок чого період напіввиведення подовжується, що призводить до збільшення рівня метформіну у плазмі крові.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

- якщо монотерапія глімепіридом або метформіном не забезпечує належного рівня глікемічного контролю;

- у разі заміни комбінованої терапії глімепіридом та метформіном.

Протипоказання.

- Інсулінозалежний цукровий діабет I типу (наприклад, цукровий діабет з кетонемією в анамнезі), діабетична кетонемія, діабетична кома та прекома, гострий або хронічний метаболічний ацидоз.

- Гіперчутливість до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу цього препарату, або сульфонілсечовини, сульфаніламідів або бігуанідів.

- Печінкова недостатність, тяжкі порушення функції печінки, перебування на гемодіалізі (поки що немає досвіду застосування препарату у таких випадках). У разі тяжких розладів функції печінки та нирок для досягнення належного контролю над рівнем цукру в крові пацієнта необхідно перевести на інсулін.

- Вагітність; вірогідна вагітність; період годування груддю.

- Схильність до розвитку лактоацидозу, випадки лактоацидозу в анамнезі, ниркова недостатність або порушення ниркової функції (про що свідчить, наприклад, показник креатиніну у плазмі крові ≥ 1,5 мг/дл у чоловіків та ≥ 1,4 мг/дл у жінок або порушення кліренсу креатиніну), що також може бути спричинено такими станами як серцево-судинний колапс (шок), гострий інфаркт міокарда та септицемія.

- Рентгенологічні дослідження із внутрішньосудинним введенням контрастних засобів, що містять йод (такі як внутрішньовенна урографія, внутрішньовенна холангіографія, ангіографія та комп'ютерна томографія (КТ)): йодовмісні контрастні засоби, призначені для внутрішньовенного введення під час проведення обстежень, можуть спричинити гостре порушення функції нирок та молочнокислий ацидоз у пацієнтів, які приймають метформін. Тому пацієнти, для яких плануються такі дослідження, повинні тимчасово припинити застосування препарату Дуглимакс® за 48 годин до проведення процедури. При цьому лікування не слід відновлювати доти, доки не буде здійснено повторної оцінки функції нирок і не встановлено, що вона є нормальною. Крім цього, препарат протипоказаний пацієнтам, які мають гострі симптоми, що можуть обумовлювати порушення функції нирок (дегідратація, тяжка інфекція, шок).

- Тяжкі інфекції, стани до та після хірургічних втручань, серйозна травма. При проведенні будь-якого хірургічного втручання необхідно тимчасово відкласти лікування цим препаратом (за винятком невеликих процедур, що не вимагають обмежень у прийомі їжі та рідини). Терапію не можна поновлювати доти, доки пацієнт не почне самостійно приймати їжу, а показники

ниркової функції не будуть у межах норми.

- Недоїдання, голодування або виснаження пацієнта.

- Гіпофункція гіпофіза чи надниркових залоз.

- Порушення функції печінки (оскільки спостерігалися випадки виникнення лактоацидозу при порушенні функції печінки, цей препарат, як правило, не слід призначати пацієнтам з клінічними або лабораторними ознаками захворювання печінки), інфаркт легенів, тяжке порушення легеневої функції та інші стани, які можуть супроводжуватися гіпоксемією (серцева або легенева недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок), надмірне зловживання алкоголем, дегідратація, шлунково-кишкові розлади, у тому числі діарея і блювання.

- Тяжка недостатність нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) ˂ 30 мл/хв).

- Застійна серцева недостатність, що вимагає медикаментозного лікування; нещодавно перенесений інфаркт міокарда; тяжка серцево-судинна недостатність або порушення дихання.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Глімепірид.

Якщо пацієнт, 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 нижчезазначених взаємодій препарату Дуглимакс® з іншими лікарськими засобами.

Цей препарат метаболізується під дією цитохрому Р450 2С9 (CYP2C9), що необхідно враховувати у разі одночасного призначення індукторів (наприклад, рифампіцину) або інгібіторів (наприклад, флуконазолу) CYP2C9.

Лікарські засоби, що посилюють цукрознижувальний ефект.

Інсулін та пероральні протидіабетичні препарати, нестероїдні протизапальні препарати, інгібітори АПФ, алопуринол, анаболічні стероїди, чоловічі статеві гормони, хлорамфенікол, антикоагулянти групи похідних кумарину, циклофосфамід, дизопірамід, фенфлурамін, фенірамідол, фібрати, флуоксетин, гуанетидин, ізофосфамід, інгібітори МАО, міконазол, флуконазол, парааміносаліцилова кислота, пентоксифілін (при парентеральному введенні у високих дозах), фенілбутазон, пробенецид, хінолонові антибіотики, саліцилати, сульфінпіразон, сульфаніламіди, кларитроміцин, тетрацикліни, тритоквалін, трофосфамід, азапропазон, оксифенбутазон, симпатолітики.

Лікарські засоби, що зменшують цукрознижувальний ефект.

Ацетазоламід, барбітурати, кортикостероїди, діазоксид, діуретики, епінефрин (адреналін) або симпатоміметики, глюкагон, проносні засоби (при тривалому застосуванні), нікотинова кислота (у високих дозах), естрогени, прогестагени, пероральні контрацептиви, фенотіазини, фенітоїн, рифампіцин, гормони щитовидної залози, хлорпромазин, ізоніазид.

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

Антагоністи H_2-рецепторів, клонідин і резерпін.

Блокатори β-*адренорецепторів* знижують толерантність до глюкози. Це може призводити до порушення метаболічного контролю у хворих на цукровий діабет. 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 блокатори β-адренорецепторів, клонідин, гуанетидин і резерпін).

Як разове, так і регулярне вживання алкоголю може посилювати або послаблювати цукрознижувальну дію препарату Дуглимакс®.

Цей препарат може як посилювати, так і послаблювати ефекти антикоагулянтів, що є похідними кумарину.

Секвестранти жовчних кислот: колесевелам зв'язується з глімепіридом та зменшує всмоктування глімепіриду зі шлунково-кишкового тракту. Не спостерігалося ніякої взаємодії, коли глімепірид застосовувався принаймні за 4 години до колесевеламу. Тому глімепірид слід застосовувати принаймні за 4 години до колесевеламу.

При одночасному застосуванні з деякими засобами може розвинутися лактоацидоз. Стан пацієнта необхідно ретельно контролювати у разі одночасного застосування з такими препаратами: йодовмісні рентгеноконтрастні засоби, антибіотики, що чинять сильну нефротоксичну дію (гентаміцин та ін.).

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

- препаратами, що посилюють цукрознижувальний ефект: інсулін, сульфаніламіди, препарати сульфонілсечовини, меглітиніди (репаглінід та ін.), інгібітори альфа-глікозидази (акарбоза та ін.), анаболічні стероїди, гуанетидин, саліцилати (аспірин та інші), блокатори β-адренорецепторів (пропранолол та інші), інгібітори МАО, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту;

- препаратами, що зменшують цукрознижувальний ефект: адреналін, симпатоміметичні засоби, кортикостероїди, гормони щитовидної залози, естрадіол, естрогени, пероральні контрацептиви, тіазиди та інші діуретики, піразинамід, ізоніазид, нікотинова кислота, фенотіазини, фенітоїн, блокатори кальцієвих каналів, β-2-агоністи такі як сальбутамол, формотерол та ін.

Глібурид: під час дослідження взаємодій з однократним введенням дози препарату хворим на цукровий діабет II типу одночасне призначення метформіну та глібуриду не призвело до жодних змін ні у фармакокінетиці, ні у фармакодинаміці метформіну. Спостерігалося зменшення площі під фармакокінетичною кривою «концентрація/час» (AUC) і максимальної концентрації в сироватці крові (C_{max}) глібуриду, що було досить варіабельним. У зв'язку з тим, що під час дослідження препарат вводився однократно, а також через відсутність кореляції

між рівнями метформіну 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 з однократним введенням дози препарату здоровим добровольцям було продемонстровано, що одночасне призначення цих лікарських засобів впливає на їх фармакокінетичні параметри. Фуросемід збільшив C_{max} метформіну у 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 цими показниками на фоні монотерапії фуросемідом, а термінальний період напіввиведення зменшився на 32 % без будь-яких істотних змін у нирковому кліренсі фуросеміду. Інформація про взаємодії між метформіном та фуросемідом при тривалому застосуванні відсутня.

Ніфедипін: під час дослідження взаємодій між метформіном та ніфедипіном з однократним введенням препарату здоровим добровольцям було продемонстровано, що одночасне призначення ніфедипіну підвищує показники C_{max} та AUC метформіну у плазмі крові на 20 % та 9 % відповідно, а також збільшує кількість препарату, що виводиться із сечею. Відсутній вплив на час до досягнення максимальної концентрації (T_{max}) та на період напіввиведення метформіну. Встановлено, що ніфедипін посилював абсорбцію метформіну. Метформін майже не впливав на фармакокінетику ніфедипіну.

- лікарські засоби, які можуть вплинути на функцію нирок, зумовлюють гемодинамічні зміни, або катіонні лікарські засоби, які виводяться шляхом ниркової канальцевої секреції.

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 через конкурування за спільну канальцеву транспортну систему нирок. Така взаємодія між метформіном та циметидином при пероральному застосуванні спостерігалася під час досліджень взаємодій між метформіном та циметидином з однократним та багатократним введенням препаратів здоровим добровольцям. Ці дослідження продемонстрували збільшення на 60 % C_{max} метформіну у плазмі крові і загальних концентрацій в крові, а також збільшення на 40 % AUC метформіну у плазмі крові та в крові. Під час дослідження із однократним введенням препарату 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. Під час дослідження взаємодії з однократним введенням препаратів здоровим добровольцям фармакокінетика метформіну та пропранололу, а також метформіну та ібупрофену при одночасному застосуванні цих препаратів не змінилася.

Ступінь зв'язування метформіну з білками плазми крові є незначним. Отже, його взаємодія з препаратами, які мають високий ступінь зв’язування з білками плазми крові, такими як саліцилати, сульфаніламіди, хлорамфенікол, пробенецид, менш імовірна порівняно з похідними сульфонілсечовини, які мають високий ступінь зв’язування з білками плазми крові.

Метформін може зменшувати антикоагулянтний ефект фенпрокумону. З огляду на це рекомендується ретельний контроль МНВ (міжнародного нормалізованого відношення).

Левотироксин може зменшувати цукрознижувальний ефект метформіну. Рекомендується контроль рівнів глюкози в крові, особливо на початку або при припиненні лікування гормонами щитоподібної залози, і за необхідності слід коригувати дозу метформіну.

Транспортери органічних катіонів (ОСТ).

Метформін є субстратом для транспортерів ОСТ1 і ОСТ2.

Одночасне застосування метформіну з

• Інгібіторами ОСТ1 (такими як верапаміл) може знижувати ефективність метформіну.

• Індукторами ОСТ1 (такими як рифампіцин) може посилювати всмоктування метформіну у шлунково-кишковому тракті та збільшувати його ефективність.

• Інгібіторами ОСТ2 (такими як циметидин, долутегравір, ранолазин, триметоприм, вандетаніб, ізавуконазол) може зменшувати виведення метформіну нирками і, таким чином, призводити до збільшення концентрації метформіну в плазмі крові.

• Інгібіторами як ОСТ1, так і ОСТ2 (такими як кризотиніб, олапариб) може змінювати ефективність метформіну та його виведення нирками.

У зв'язку з цим рекомендується дотримуватися обережності при одночасному застосуванні цих препаратів з метформіном, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок, оскільки це може збільшувати концентрацію метформіну в плазмі крові. За необхідності можна розглянути доцільність коригування дози метформіну, оскільки інгібітори/індуктори ОСТ можуть змінювати ефективність метформіну.

Особливості застосування.

Особливі запобіжні заходи

Під час першого тижня лікування потрібен ретельний моніторинг стану пацієнта через підвищений ризик виникнення гіпоглікемії. Ризик виникнення гіпоглікемії існує у таких пацієнтів або при таких станах:

- небажання або нездатність хворого до співпраці з лікарем (частіше пацієнти літнього віку);

- недоїдання, нерегулярне харчування, пропуск прийомів їжі;

- дисбаланс між фізичним навантаженням та споживанням вуглеводів, тяжкий міокінез;

- вживання алкоголю;

- порушення функції нирок (може призвести до підвищеної чутливості до цукрознижувального ефекту глімепіриду);

- передозування препарату;

- деякі декомпенсовані захворювання ендокринної системи (наприклад, порушення функції щитовидної залози та аденогіпофізарна або адренокортикальна недостатність), які можуть впливати на вуглеводний обмін та контррегуляцію гіпоглікемії;

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

При наявності таких факторів, що підвищують ризик розвитку гіпоглікемії, слід скоригувати дозу препарату Дуглимакс® або всю схему лікування. Це необхідно зробити також у разі будь-якого захворювання або зміни способу життя пацієнта. Симптоми гіпоглікемії, що спричинені адренергічною контррегуляцією, можуть бути згладжені або зовсім відсутні у тих випадках, коли гіпоглікемія розвивається поступово: у хворих літнього віку, у хворих на вегетативну нейропатію або в тих, хто одночасно отримує лікування симпатолітиками.

Загальні запобіжні заходи

Гіпоглікемія

Із досвіду застосування інших препаратів сульфонілсечовини відомо, що, незважаючи на початковий успіх вжитих запобіжних заходів, можливі повторні епізоди гіпоглікемії. Тому пацієнт має залишатися під ретельним спостереженням. До можливих симптомів гіпоглікемії належать головний біль, сильне відчуття голоду («вовчий» апетит), нудота, блювання, підвищена втомлюваність, апатія, безсоння, неспокій, порушення сну, агресивність, порушення концентрації уваги, зниження пильності та швидкості реакції, депресія, сплутаність свідомості, порушення мовлення, афазія, порушення зору, тремор, парези, порушення чутливості, запаморочення, втрата самоконтролю, делірій, судоми центрального ґенезу, втрата свідомості, кома, сонливість, поверхневе дихання та брадикардія. Крім того, можуть мати місце ознаки адренергічної контррегуляції: надмірне потовиділення, липка шкіра, тривожність, тахікардія, артеріальна гіпертензія, посилене серцебиття, напад стенокардії та аритмії серця.

Клінічна картина тяжкого епізоду гіпоглікемії може нагадувати інсульт. Пацієнти з тяжкою гіпоглікемією потребують негайної терапії під наглядом лікаря, а за певних обставин – госпіталізації пацієнта. Контроль над гіпоглікемією майже завжди можна швидко встановити за допомогою негайного прийому вуглеводів (глюкози або цукру, наприклад, у вигляді шматочка цукру, фруктового соку з цукром, підсолодженого чаю). Для таких випадків хворі повинні мати при собі не менше 20 г цукру. Пацієнти, а також члени їхньої родини повинні бути поінформовані про ризик розвитку гіпоглікемії, симптоми, способи лікування та фактори, що сприяють її виникненню. Може знадобитися допомога сторонніх осіб, щоб запобігти розвитку ускладнень. Штучні підсолоджувачі не виявляють жодного ефекту на контроль рівня цукру в крові.

Лактоацидоз.

Лактоацидоз – рідкісне, але 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. Лактоацидоз також може виникати при деяких патофізіологічних станах, у тому числі при цукровому діабеті, а також на фоні значної гіпоперфузії тканин і гіпоксемії. Для лактоацидозу характерне підвищення рівня лактату в крові (≥ 5 ммоль/л), зниження pH крові, порушення електролітного балансу, зі збільшенням аніонного інтервалу та збільшення співвідношення лактат/піруват. У випадках, коли лактоацидоз спричинений метформіном, рівень метформіну у плазмі, як правило, перевищує 5 мкг/мл.

Частота зареєстрованих випадків лактоацидозу у хворих, які приймали метформіну

гідрохлорид, дуже низька (приблизно 0,03 випадків/1000 пацієнтів на рік із приблизною кількістю летальних випадків 0,015/1000 пацієнтів на рік). Зареєстровані випадки виникали переважно у хворих на цукровий діабет із вираженою нирковою недостатністю, спричиненою як власне ураженням нирок, так і гіпоперфузією нирок, дуже часто – при численній супутній терапевтичній/хірургічній патології та прийомі великої кількості лікарських засобів.

Ризик виникнення лактоацидозу зростає пропорційно до ступеня тяжкості ниркової дисфункції та віку хворого. Однак ризик виникнення лактоацидозу у хворих, які приймають метформін, можна значно зменшити шляхом постійного спостереження за функціонуванням нирок та застосування мінімальних ефективних доз метформіну.

Крім цього, при появі будь-яких станів, які супроводжуються гіпоксемією або дегідратацією, або септицемією, прийом цього лікарського засобу необхідно негайно 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 лактоацидоз починається майже непомітно та супроводжується тільки неспецифічними симптомами, такими як загальне нездужання, міалгія, респіраторний дистрес-синдром, посилення сонливості та неспецифічний абдомінальний дискомфорт. При більш вираженому ацидозі можуть спостерігатися гіпотермія, артеріальна гіпотензія та резистентна брадиаритмія. 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.

Для виявлення лактоацидозу можуть бути корисними дослідження таких показників як рівень електролітів та кетонових тіл у плазмі крові, рівень цукру в крові, pH крові, концентрація лактату та метформіну в крові. Після досягнення стабілізації стану при прийомі будь-якої дози препарату Дуглимакс®, шлунково-кишкова симптоматика, яка часто спостерігається на початку терапії метформіном, найімовірніше, не буде пов`язаною із застосуванням препарату. Шлунково-кишкові симптоми, що виникли пізніше, можуть бути спричинені лактоацидозом або іншим серйозним захворюванням. Рівень лактату у плазмі у венозній крові натще, що перевищує верхню межу норми, але нижче 5 ммоль/л у пацієнтів, які приймають цей препарат, не обов’язково означає неминучу появу лактоацидозу. Він може пояснюватися іншими механізмами, такими як, наприклад, незадовільний контроль цукрового діабету або ожиріння, інтенсивне фізичне навантаження або ж проблемами технічного характеру при проведенні аналізу крові.

Виникнення лактоацидозу слід підозрювати у будь-якого хворого на цукровий діабет, у якого наявний метаболічний ацидоз, а ознаки кетоацидозу (кетонурія та кетонемія) відсутні.

Лактоацидоз є невідкладним станом, що вимагає стаціонарного лікування. Пацієнтам з лактоацидозом, які отримують Дуглимакс®, його 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 часто призводять до швидкого зникнення

симптомів та усунення лактоацидозу.

- Оптимальний рівень цукру в крові слід підтримувати за рахунок одночасного дотримання дієти та достатнього рівня фізичного навантаження, а також, якщо необхідно, за рахунок зниження маси тіла та за допомогою регулярного прийому цього препарату. Клінічними симптомами незадовільного контролю рівня цукру в крові є олігурія, спрага, полідипсія та сухість шкіри.

- На початку лікування пацієнтів слід інформувати про користь та потенційний ризик, пов'язаний із застосуванням цього препарату, а також про важливість дотримання дієти та регулярного фізичного навантаження. Необхідно наголосити на важливості позитивної співпраці пацієнта з медичним персоналом.

- Реакцію на усі методи лікування діабету слід відстежувати шляхом періодичного вимірювання рівня цукру в крові натще та глікозильованого гемоглобіну з метою досягнення нормального рівня цих показників. Показник глікозильованого гемоглобіну може бути особливо корисним для оцінки тривалого контролю глікемії.

- Якщо пацієнт отримує лікування, призначене іншим лікарем (наприклад, під час госпіталізації, внаслідок нещасного випадку, необхідності звернутися за медичною допомогою у вихідні дні), він повинен обов'язково повідомити про чинну ситуацію з контролю цукрового діабету та про лікарські засоби, які приймалися пацієнтом раніше.

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

- Лікування слід розпочинати з мінімальних доз. Під час лікування цим препаратом необхідно регулярно контролювати рівень глюкози в крові та сечі. Крім цього, рекомендується визначати рівень глікозильованого гемоглобіну. Необхідно також оцінювати ефективність лікування, і якщо вона є недостатньою, потрібно одразу ж перевести хворого на іншу терапію.

- Можливе зниження уваги та швидкості реакції, спричинене гіпо- або гіперглікемією, особливо на початку лікування, при переході з одного лікарського засобу на інший або при нерегулярному прийомі препарату. Це може негативно позначитися на здатності керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами.

- Контроль функції нирок: відомо, що метформін виводиться переважно нирками, тому ризик кумуляції метформіну та розвитку лактоацидозу 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 обережне титрування дози препарату Дуглимакс® для того, щоб визначити мінімальну дозу, що проявляє 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.

Необхідно оцінювати та підтверджувати нормальний стан функції нирок перед початком лікування та не рідше разу на рік після початку лікування цим препаратом. У хворих, у яких очікується розвиток порушення ниркової функції, функцію нирок слід перевіряти частіше та якщо з'являються докази її порушення, припиняти лікування препаратом.

- Одночасне застосування інших лікарських засобів, які можуть негативно позначитися на нирковій функції або фармакокінетиці метформіну: одночасний прийом лікарських засобів, що можуть негативно позначитися на нирковій функції або спричиняти значні зміни в гемодинаміці, або ж вплинути на фармакокінетику препарату, зокрема катіонні препарати, необхідно застосовувати з обережністю, оскільки їх виведення здійснюється нирками шляхом канальцевої секреції. Особлива обережність необхідна у ситуаціях, за яких може розвинутися порушення функції нирок, наприклад на початку антигіпертензивної терапії або лікуванні діуретиками чи нестероїдними протизапальними препаратами.

- Цей лікарський засіб необхідно призначати лише пацієнтам, у яких було діагностовано цукровий діабет. Їх слід відрізняти від пацієнтів із захворюваннями, що супроводжуються діабетоподібними симптомами (ниркова глюкозурія, вікові порушення метаболізму глюкози, дисфункція щитовидної залози), у тому числі такими як порушення толерантності до глюкози або наявність глюкози в сечі.

- Коригування дози препарату: для окремих пацієнтів може бути необхідним припинення застосування пероральних протидіабетичних препаратів або зниження їх дози. Для багатьох пацієнтів ефективність пероральних протидіабетичних препаратів знижується з часом через прогресування основного захворювання або інфекційного ускладнення. Таким чином, рішення щодо продовження терапії цим препаратом, вибору його дози та одночасного призначення іншого препарату слід приймати на основі таких факторів, як раціон харчування, зміна маси тіла, рівень цукру в крові, наявність інфекції, тощо.

- 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 лактоацидозу, 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 постійного вживання алкоголю під час прийому препарату Дуглимакс®.

- Рівні вітаміну B_{12}: під час контрольованих клінічних досліджень, що тривали протягом 29 тижнів, приблизно у 7 % хворих, які приймали метформін, спостерігалося зменшення рівня вітаміну B_{12} у сироватці крові нижче норми, що не супроводжувалося жодними клінічними проявами. Ризик низького рівня вітаміну B_{12} зростає зі збільшенням дози метформіну, тривалості лікування та/або у разі наявності у пацієнта факторів ризику, які, як відомо, спричиняють дефіцит вітаміну B_{12}. Наразі відомо, що механізм цього явища є багатофакторним, однак, воно дуже рідко супроводжується анемією і при припиненні прийому цього препарату або при призначенні вітаміну B_{12} досить швидко зникає.

У разі підозри на дефіцит вітаміну B_{12} (наприклад, анемія або нейропатія) слід контролювати рівень вітаміну B_{12} у сироватці крові. У деяких осіб спостерігається схильність до зниження рівня вітаміну B_{12} нижче норми. Пацієнтам з факторами ризику дефіциту вітаміну B_{12} може бути потрібний періодичний моніторинг рівня вітаміну B_{12}.

Терапію метформіном слід продовжувати до тих пір, поки вона переноситься і не є протипоказана, а відповідне корекційне лікування дефіциту вітаміну B_{12} надається відповідно до поточних клінічних рекомендацій.

- Зміна клінічного стану хворого з раніше контрольованим цукровим діабетом: при відхиленні

лабораторних показників від норми або появі клінічних ознак захворювання (особливо таких, як підвищена втомлюваність, нечітко виражене захворювання) у пацієнта, в якого раніше був досягнутий контроль над перебігом цукрового діабету при застосуванні таблеток метформіну гідрохлориду, потрібно негайного обстежити хворого щодо кетоацидозу та лактоацидозу. Необхідно визначити концентрацію електролітів і кетонових тіл у сироватці крові, рівень цукру в крові, а також, якщо є показання, pH крові, рівні лактату, піруват та метформіну. При наявності будь-якої форми ацидозу прийом препарату Дуглимакс® слід негайно припинити та розпочати інші необхідні заходи коригування.

- Втрата контролю над рівнем глюкози в крові: може спостерігатися тимчасова втрата контролю за рівнем глюкози в крові, якщо пацієнт у стабільному стані на фоні будь-якої схеми лікування зазнає стресу, такий як висока температура тіла, тремор, інфекція або хірургічне втручання. У таких випадках може виникнути необхідність відміни препарату та тимчасово призначити-інсулін. При повторній втраті контролю при лікуванні препаратом необхідно розглянути інші схеми лікування, у тому числі початок інсулінотерапії.

- Пацієнти з особливими умовами роботи: для пацієнтів, які працюють на висоті або керують автомобілем, препарат слід призначати з обережністю, оскільки може виникнути тяжкий лактоацидоз або тяжка пізня гіпоглікемія. Такі пацієнти та їхні родини повинні бути у повній мірі попереджені про ризик розвитку лактоацидозу або гіпоглікемії та бути особливо уважними. Пацієнтів слід інформувати про безпеку, ефективність та альтернативні способи лікування. Крім того, їх слід проінформувати про важливість регулярного прийому їжі та дотримання дієти, регулярного виконання фізичних вправ та регулярних перевірок рівня глюкози, глікозильованого гемоглобіну в крові, функції нирок та гематологічних показників. Пацієнти з ожирінням повинні дотримуватися низькокалорійної дієти.

Пацієнтам слід пояснити, в чому полягає небезпека виникнення лактоацидозу, якими симптомами він супроводжується і які стани сприяють його розвитку, як це зазначено в розділах «Особливі запобіжні заходи» та «Загальні запобіжні заходи». Пацієнтам необхідно порадити негайно припинити прийом цього препарату та одразу звернутися до лікаря у разі виникнення таких симптомів, як гіпервентиляція нез'ясованого походження, міалгія, загальне нездужання, незвична сонливість або інші неспецифічні симптоми, які не можна пояснити. Після досягнення стабілізації при прийомі будь-якої дози препарату шлунково-кишкова симптоматика, яка часто спостерігається на початку терапії метформіном, найімовірніше, не буде пов'язаною із застосуванням препарату. Шлунково-кишкові симптоми, що виникли пізніше, можуть бути спричинені лактоацидозом або іншим серйозним захворюванням.

Лікар повинен пояснити пацієнту та його родині, в чому полягає небезпека виникнення гіпоглікемії, якими симптомами вона супроводжується і які стани сприяють її появі.

Пацієнтів слід застерегти від надмірного вживання алкоголю, як разового, так і регулярного, під час лікування препаратом Дуглимакс®.

- Застосування препаратів сульфонілсечовини для лікування хворих з недостатністю Г6ФД може призвести до гемолітичної анемії. Оскільки глімепірид належить до похідних-сульфонілсечовини, слід дотримуватись обережності при його застосуванні хворим з недостатністю Г6ФД та розглянути можливість застосування альтернативних засобів, що не є похідними сульфонілсечовини.

Високий ризик летальності у результаті серцево-судинних захворювань.

Є повідомлення про зв’язок між застосуванням антидіабетичних препаратів та ризиком летальності 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), яке передбачало оцінку ефективності препаратів, що знижують рівень глюкози, щодо попередження або уповільнення розвитку ускладнень з боку судин у пацієнтів з інсуліннезалежним 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), показник летальності у результаті серцево-судинних захворювань приблизно у 2,5 раза перевищував такий показник серед пацієнтів, яким було призначено тільки дієтотерапію, що призводило до відміни лікування в обох випадках у 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 застосовували 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.

Рекомендується регулярно контролювати рівні тиреотропного гормону (ТТГ) у пацієнтів з гіпотиреозом.

Застосування пацієнтам літнього віку.

Відомо, що метформін та глімепірид виводяться 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, пацієнтам літнього віку метформін слід застосовувати з обережністю з урахуванням стану функції нирок та за необхідності здійснювати спостереження за функцією нирок.

Застосування дітям.

Безпека та ефективність застосування препарату дітям (до 18 років) не встановлені. Дослідження застосування препарату при цукровому діабеті дорослого типу у молодих (Maturity-Onset Diabetes of the Young, MODY) не проводилися.

Метформін як монотерапія

До початку лікування метформіном необхідно підтвердити, що пацієнт страждає на цукровий діабет II типу. Хоча було підтверджено, що метформін як монотерапія не виявляє негативного впливу на ріст та статеве дозрівання пацієнтів, наразі відсутні результати довгострокових досліджень з оцінки цих специфічних аспектів. У зв’язку з цим рекомендується ретельно контролювати вплив метформіну на ці параметри, коли препарат призначається дітям, особливо дітям, які не досягли пубертатного віку.

У контрольованому клінічному дослідженні застосування метформіну дітям, які знаходяться у

фазі росту, взяли участь лише 15 пацієнтів віком від 10 до 12 років. Хоча ефективність та безпека метформіну для дітей віком до 12 років не відрізнялися від таких для дітей віком від 12 років, необхідно дотримуватися обережності при призначенні метформіну дітям віком від 10 до 12 років.

Інші ефекти

Вплив на масу тіла. Препарат Дуглимакс® має більше переваг при застосуванні порівняно з іншими лікарськими засобами (похідні сульфонілсечовини, тіазоліндіони, тощо), які зазвичай призначають для зниження рівня глюкози, оскільки цей препарат не призводить до збільшення маси тіла у пацієнтів, які хворіють на цукровий діабет II типу. Стабілізація або зниження маси тіла при застосуванні цього препарату обмежують несприятливий вплив інших факторів ризику, пов'язаних зі збільшенням маси тіла. При тривалому застосуванні препарату досягається більш стабільний глікемічний контроль та зниження ризику діабетичних ускладнень.

Зловживання препаратом або розвиток залежності. 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.

Лабораторні аналізи.

Необхідно періодично контролювати показники крові (наприклад, гемоглобін/гематокрит і визначення еритроцитарних індексів) та функцію нирок (креатинін сироватки крові) принаймні щорічно. При застосуванні метформіну мегалобластна анемія спостерігається рідко, однак якщо є підозра на її виникнення, необхідно виключити дефіцит вітаміну B_{12}.

Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб, оскільки препарат містить лактозу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дуглимакс® не можна приймати у період вагітності через існуючий ризик шкідливого впливу на розвиток дитини. Вагітні пацієнтки та пацієнтки, які планують вагітність, повинні повідомляти про це свого лікаря для зменшення ризику вроджених вад розвитку плода, спричиненого надмірним рівнем глюкози у крові. Таких хворих по можливості необхідно перевести на інсулін для підтримання нормального рівня глюкози в крові.

Щоб уникнути потрапляння глімепіриду і метформіну разом із грудним молоком в організм дитини, препарат не слід приймати жінкам у період годування груддю. Якщо це необхідно, хвора повинна застосовувати інсулін або повністю відмовитися від годування груддю.

Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності

Глімепірид

- Дослідження на щурах із застосуванням глімепіриду в дозах до 5000 мільйонних частин (що приблизно у 340 разів вище максимальної рекомендованої дози для людини в перерахунку на площу поверхні тіла) при повноцінному харчуванні протягом 30 місяців не виявили підтверджень канцерогенності препарату. У мишей застосування глімепіриду протягом 24 місяців призвело до зростання частоти розвитку доброякісної аденоми підшлункової залози.

Цей ефект є дозозалежним та вважається наслідком хронічного стимулювання підшлункової залози. Максимальна доза, яка не призводить до жодних спостережуваних ефектів (NOEL), у цьому дослідженні розвитку аденоми у мишей була 320 мільйонних частин при повноцінному харчуванні, або 46−54 мг/кг маси тіла/на добу. Це приблизно у 35 разів вище максимальної рекомендованої дози для людини (8 мг один раз на добу) в перерахунку на площу поверхні тіла.

- У дослідженнях мутагенезу *in vitro* та *in vivo* глімепірид не виявив мутагенної дії.

- Вплив на фертильність самців мишей при застосуванні доз до 2500 мг/кг маси тіла (>1700 максимальних рекомендованих доз для людини в перерахунку на площу поверхні тіла) був відсутнім. Глімепірид не впливав на фертильність самців та самок щурів при застосуванні доз до 4000 мг/кг маси тіла (приблизно 4000 максимальних рекомендованих доз для людини в перерахунку на площу поверхні тіла).

Метформін

- Довгострокові дослідження канцерогенності метформіну були проведені на щурах і мишах із тривалістю застосування препарату 104 тижні та 91 тиждень відповідно. При цьому застосовувалися дози до 900 мг/кг/добу та 1500 мг/кг/добу відповідно. Обидві дози майже втричі перевищували максимальну рекомендовану добову дозу для людини в перерахунку на площу поверхні тіла. Ані у самців, ані у самок мишей ознаки канцерогенної дії метформіну не були виявлені. Аналогічно у самців щурів не був виявлений туморогенний потенціал метформіну. Однак у самок щурів при застосуванні доз 900 мг/кг/добу спостерігалося зростання частоти виникнення доброякісних поліпів строми матки.

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

- Метформін не впливав на фертильність самців і самок щурів у дозах, що досягали 600 мг/кг/добу, тобто у дозах, що приблизно вдвічі перевищували максимальну рекомендовану добову дозу для людини в перерахунку на площу поверхні тіла.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

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

Спосіб застосування та дози.

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

Як правило, лікування рекомендується починати з найменшої ефективної дози та збільшувати дозу з урахуванням препаратів, які наразі отримує пацієнт, а також залежно від рівня глюкози в крові пацієнта. Для цього необхідно проводити регулярне спостереження за рівнем глюкози в крові.

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

Хоча при монотерапії глімепіридом додаткові ефекти, як правило, були мінімальними, коли препарат застосовувався у дозах 4 мг на добу або вище, у деяких пацієнтів спостерігалося поліпшення метаболічного контролю при збільшенні дози до 6 мг (або 8 мг).

Препарат застосовують виключно дорослим пацієнтам.

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

При переведенні з комбінованої терапії окремими таблетованими препаратами: у разі переходу з комбінованої терапії глімепіридом та метформіном у вигляді окремих таблеток Дуглимакс® призначають з огляду на ті дози та спосіб введення глімепіриду та метформіну гідрохлориду, які вже отримує пацієнт.

У разі необхідності дозу можна збільшити до найбільшої рекомендованої добової дози 8 мг глімепіриду та 2000 мг метформіну на добу, беручи до уваги терапію, що застосовується, ефективність або переносимість препарату. У зв’язку з цим необхідно ретельно контролювати рівні цукру у крові.

Пропуск прийому чергової дози, ніколи не можна виправляти шляхом наступного прийому більш високої дози.

Пацієнтів необхідно попередити про те, що цей препарат слід ковтати цілим, не розламуючи та не розжовуючи таблетку, оскільки вона має властивість пролонгованого вивільнення речовини.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені. Дослідження з вивчення лікування препаратом інсулінонезалежного діабету дорослого типу у молодих (MODY) не проводилися.

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. Пацієнт повинен одразу прийняти цукор, бажано у формі глюкози, за винятком випадків, коли лікар сам бере на себе відповідальність за лікування передозування. Легку гіпоглікемію без втрати свідомості та неврологічних порушень необхідно активно лікувати за допомогою перорального прийому глюкози та корекції дози препарату та/або дієти. Дуже важливо продовжувати ретельне спостереження безпосередньо до того моменту, коли лікар впевниться, що пацієнт знаходиться поза небезпекою. Терапевтичні заходи в основному полягають у запобіганні всмоктуванню препарату шляхом викликання блювання подальшим прийомом солодких неалкогольних напоїв або води, що містять активоване вугілля (адсорбент)

і сульфат натрію (проносне). У разі абсорбції досить великої кількості препарату необхідно провести промивання шлунка з подальшим прийомом активованого вугілля і сульфату натрію.

Випадки значного передозування та тяжкі реакції з такими ознаками як втрата свідомості або інші серйозні неврологічні порушення, є невідкладними медичними станами, які потребують негайного лікування і госпіталізації пацієнта. У разі діагностування гіпоглікемічної коми або підозри на неї у зв'язку з серйозним передозуванням пацієнту необхідно ввести у вигляді швидкої внутрішньовенної ін'єкції концентрований (50 %) розчин глюкози або 40 мл 20 % розчину глюкози, а потім проводити тривале інфузійне введення менш концентрованого (10 %) розчину глюкози зі швидкістю, яка забезпечує підтримання стабільного рівня глюкози в крові вище 100 мг/дл.

Як альтернативу дорослим можна призначати в/в, в/м або п/к глюкагон, наприклад, у дозах від 0,5 мг до 1 мг внутрішньовенно, підшкірно або внутрішньом'язово. За пацієнтом потрібно встановити постійний нагляд протягом не менше 24-48 годин, оскільки після видимого клінічного одужання можливий повторний напад гіпоглікемії.

Зокрема, під час лікування гіпоглікемії, що виникла внаслідок випадкового прийому глімепіриду у немовлят та дітей раннього віку, слід ретельно розрахувати дозу глюкози, що призначається, а також здійснювати постійний контроль рівня глюкози в крові.

Оскільки цей препарат містить метформін, він може спричиняти лактоацидоз. У разі прийому внутрішньо до 85 г метформіну гідрохлориду гіпоглікемія не спостерігалася. Метформін виводиться під час гемодіалізу з кліренсом до 170 мл/хв за умови задовільної гемодинаміки. Тому при підозрі на передозування метформіном проведення гемодіалізу є найбільш ефективним заходом для виведення з організму накопиченого препарату.

Внаслідок передозування метформіном може виникнути панкреатит.

Побічні реакції.

Лактоацидоз: див. розділ «Особливості застосування».

Гіпоглікемія: див. розділ «Особливості застосування».

З боку шлунково-кишкового тракту: симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, у тому числі діарея, нудота, блювання, здуття живота, диспепсія, запор, біль у животі та анорексія належать до найпоширеніших реакцій на цей препарат і виникають приблизно на 30 % частіше у пацієнтів, які приймають метформін, ніж у хворих, які приймають плацебо, зокрема на початку терапії із застосуванням цього препарату. Ці симптоми переважно є транзиторними та минають самостійно при продовженні лікування. В окремих випадках може бути корисним тимчасове зниження дози. Під час клінічних досліджень метформін довелося відмінити через виникнення реакцій з боку шлунково-кишкового тракту у приблизно 4 % пацієнтів.

Оскільки симптоми з боку шлунково-кишкового тракту на початку лікування залежать від дози, їх виразність може бути меншою у разі поступового підвищення дози, що досягається за рахунок прийому препарату разом з їжею. Оскільки значна діарея та/або блювання можуть спричинити дегідратацію та екстраниркову азотемію, за таких обставин препарат слід

тимчасово відмінити.

Для пацієнтів, які були стабілізовані на цьому препараті, появу неспецифічних шлунково-кишкових симптомів не слід розглядати як наслідок терапії, за винятком ситуацій, коли супутні захворювання або лактоацидоз були виключені.

Лікування глімепіридом інколи може спричинити нудоту, блювання, відчуття здуття або напруженості в епігастральній ділянці, біль у животі та діарею.

З боку органів чуття: приблизно 3 % пацієнтів можуть скаржитися на порушення смаку або металевий присмак у роті на початковому етапі лікування препаратом, але зазвичай він минає самостійно. Через зміни рівня глюкози у крові можуть виникати тимчасові порушення зору, особливо на початку лікування. Із досвіду післяреєстраційного застосування відомо про виникнення дисгевзії після приймання глімепіриду (частота невідома).

Реакції з боку шкіри та гіперчутливість: іноді можуть спостерігатися алергічні або псевдоалергічні реакції (наприклад, легка еритема (дуже рідко − ˂0,01%), свербіж, кропив'янка або висипання). Більшість таких реакцій легкі, але можуть прогресувати до серйозних та супроводжуватись задишкою та падінням артеріального тиску, іноді до розвитку шоку. При виникненні кропив`янки слід негайно звернутися до лікаря. Можливі перехресні алергічні реакції з сульфонілсечовиною або сульфаніламідом чи їх похідними.

З боку показників крові: рідко можлива тромбоцитопенія; в окремих випадках – лейкоцитопенія або гемолітична анемія, еритроцитопенія, гранулоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія. Потрібен ретельний контроль за станом хворого, оскільки під час лікування препаратами сульфонілсечовини були зареєстровані випадки апластичної анемії. При виникненні цих явищ прийом препарату слід припинити та розпочати відповідне лікування. Повідомлялося про випадки виникнення тяжкої тромбоцитопенії з кількістю тромбоцитів <10 000/мкл та тромбоцитопенічної пурпури (частота невідома). При застосуванні препарату часто спостерігається зниження рівня/дефіцит вітаміну B_{12}. У пацієнтів, які тривалий час приймали метформін, спостерігали зменшення всмоктування вітаміну B_{12} та зниження його рівнів в сироватці крові, загалом це явище є клінічно незначущим (< 0,01%). Проте у ході післяреєстраційного досвіду застосування препарату повідомлялося про випадки розвитку периферичної нейропатії у пацієнтів з дефіцитом вітаміну B_{12} (частота невідома). Рівень фолієвої кислоти в плазмі крові істотно не знижувався. Під час прийому препарату була зареєстрована тільки мегалобластна анемія, збільшення частоти випадків невропатії не спостерігалося. У зв'язку з цим необхідно ретельно контролювати рівень вітаміну B_{12} у сироватці крові або періодично додатково вводити парентерально вітамін B_{12}.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: в окремих випадках можливе підвищення активності печінкових ферментів та порушення функції печінки (холестаз і жовтяниця), а також гепатит, який може прогресувати до печінкової недостатності. При застосуванні метформіну надходили повідомлення про відхилення від норми показників функції печінки або випадки гепатиту, що минали після відміни метформіну.

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

Крім цього, виникали й інші побічні реакції, частота яких була невідома:

- зниження рівня тиреотропного гормону у хворих з гіпотиреозом;

- гіпомагнеземія внаслідок діареї;

- енцефалопатія;

- алопеція, збільшення маси тіла (після приймання глімепіриду).

Побічні реакції у дітей при застосуванні метформіну як монотерапії. Побічні реакції, які спостерігалися в ході клінічного дослідження у невеликої когорти дітей віком від 10 до 16 років, які отримували метформін протягом 1 року, а також побічні реакції, про які повідомлялося у публікаціях та й у період постмаркетингового нагляду, були подібними за своїми характеристиками та ступенем тяжкості побічних реакцій, зареєстрованих у дорослих.

Побічні реакції за результатами постмаркетингового нагляду.

Частота виникнення побічних реакцій, незалежно від причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням досліджуваного препарату, в ході дослідження у рамках постмаркетингового нагляду з повторного вивчення препарату тривалістю 6 років за участю 1235 пацієнтів з інсулінонезалежним цукровим діабетом (II типу) становила 2,75 % (34/1235 пацієнтів, 35 випадків). Ці побічні реакції включали такі, як: гіпоглікемія з частотою 0,8 % (10/1235 пацієнтів, 10 випадків); біль у животі – 0,57 % (7/1235 пацієнтів, 7 випадків); здуття живота – 0,49 % (6/1235 пацієнтів, 6 випадків); блювання та диспепсія – по 0,16 % кожна реакція (2/1235 пацієнтів, 2 випадки); гіпертрофія передміхурової залози, посилене серцебиття, запаморочення, діарея, нудота, набряк нижніх кінцівок, зупинка серця та рак прямої кишки – по 0,08 % кожна реакція (1/1235 пацієнтів, 1 випадок). Частота виникнення небажаних реакцій на лікарський засіб, для яких причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням досліджуваного препарату не може бути виключений, становила 2,02 % (25/1235 пацієнтів, 26 випадків), в тому числі: гіпоглікемія – з частотою 0,8 % (10/1235 пацієнтів, 10 випадків); здуття живота та біль у животі – по 0,48 % кожна реакція (6/1235 пацієнтів, 6 випадків); посилене серцебиття, блювання, диспепсія та запаморочення – по 0,08 % кожна реакція (1/1235 пацієнтів, 1 випадок). Серйозні небажані реакції включали зупинку серця та рак прямої кишки з частотою по 0,08 % для кожної реакції (1/1235 пацієнтів, 1 випадок), жодна з яких не мала причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням досліджуваного препарату. Неочікувані небажані реакції включали диспепсію з частотою 0,16 % (2/1235 пацієнтів, 2 випадки); гіпертрофію передміхурової залози, набряк нижніх кінцівок та рак прямої кишки – по 0,08 % для кожної реакції (1/1235 пацієнтів, 1 випадок). З них небажаною лікарською реакцією, для якої не можна виключити причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу, була диспепсія.

Побічні реакції при застосуванні глімепіриду (для перорального прийому) як монотерапії за результатами постмаркетингового нагляду.

Частота виникнення небажаних реакцій, незалежно від причинно-наслідкового зв'язку з застосуванням досліджуваного препарату, в ході дослідження у рамках постмаркетингового нагляду тривалістю 6 років за участю 12 056 пацієнтів становила 1,2 % (149/12 056 пацієнтів, 181 випадок). Найчастіше серед небажаних реакцій спостерігалася гіпоглікемія – з частотою 0,75 % (90/12 056 пацієнтів, 102 випадки); далі в порядку зменшення частоти розташовані вертиго (запаморочення) – 0,08 % (10/12 056 пацієнтів, 10 випадків); дисфункція печінки – 0,07 % (8/12 056 пацієнтів, 8 випадків) та біль у животі – 0,06 % (7/12 056 пацієнтів, 7 випадків). З них новими небажаними реакціями, які раніше не спостерігалися в ході клінічних досліджень, проведених в дореєстраційний період, були артралгія, диспепсія, набряк обличчя

(по 2 випадки для кожної реакції), імпотенція, алопеція, гіперемія та гастрит (по 1 випадку для кожної реакції).

Якщо виникнуть будь-які із зазначених вище побічних реакцій, інші небажані реакції або неочікувані зміни, пацієнтам необхідно негайно звернутися до свого лікаря. Деякі побічні реакції, в тому числі тяжка гіпоглікемія, специфічні зміни з боку показників крові, тяжкі алергічні або псевдоалергічні реакції та печінкова недостатність, за певних умов можуть бути небезпечними для життя. Тому про такі реакції, пацієнтам необхідно негайно повідомити свого лікаря та припинити приймання препарату до отримання вказівок від лікаря.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

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

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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

або

Виробник.

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Давидовського Григорія, 54.