

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

РЕДУКСИН МЕТ, 850 мг и 10 мг + 158,5 мг; 850 мг и 15 мг + 153,5 мг, набор таблеток и капсул.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: метформин и сибутрамин + [целлюлоза микрокристаллическая].

РЕДУКСИН МЕТ, 850 мг и 10 мг + 158,5 мг, набор таблеток и капсул

Каждая таблетка содержит 850,0 мг метформина (в виде метформина гидрохлорида).

Каждая капсула содержит 10,0 мг сибутрамина (в виде сибутрамина гидрохлорида моногидрата) и 158,5 мг целлюлозы микрокристаллической.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: азорубин (см. раздел 4.4).

РЕДУКСИН МЕТ, 850 мг и 15 мг + 153,5 мг, набор таблеток и капсул

Каждая таблетка содержит 850,0 мг метформина (в виде метформина гидрохлорида).

Каждая капсула содержит 15,0 мг сибутрамина (в виде сибутрамина гидрохлорида моногидрата) и 153,5 мг целлюлозы микрокристаллической.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Набор таблеток и капсул.

Метформин

Овальные двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с риской с одной стороны.

Сибутрамин + [Целлюлоза микрокристаллическая]

Капсулы № 2 голубого цвета для дозировки 10 мг + 158,5 мг или синего цвета для дозировки 15 мг + 153,5 мг. Содержимое капсул – порошок белого или белого со слегка желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат РЕДУКСИН МЕТ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для снижения массы тела при следующих состояниях:

- алиментарное ожирение с индексом массы тела (ИМТ) 27 кг/м² и более в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией;
- алиментарное ожирение с индексом массы тела 30 кг/м² у пациентов с предиабетом и дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Дозу устанавливают индивидуально, в зависимости от переносимости и клинической эффективности.

Рекомендуемая начальная доза составляет 1 таблетку, содержащую 850 мг метформина и 1 капсулу, содержащую 10 мг сибутрамина.

При предиабете обычная доза составляет 850–1700 мг метформина и 10–15 мг сибутрамина в сутки.

При необходимости увеличения дозы метформина до 1700 мг следует вечером принимать дополнительно 1 таблетку метформина 850 мг.

Коррекция режима дозирования

Следует следить за динамикой изменения концентрации глюкозы в крови и динамикой снижения массы тела. Если через 1–2 недели не достигнуты оптимальные значения концентрации глюкозы в крови, следует увеличить дозу метформина до 2 таблеток.

Обычная поддерживающая доза метформина составляет 1700 мг в сутки. Максимальная суточная доза метформина составляет 2550 мг. Для уменьшения побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта суточную дозу метформина можно разделить на 2 приема. Например, принимать 1 таблетку утром и 1 таблетку вечером.

Если в течение 4-х недель от начала лечения не достигнуто снижение массы тела на 2 кг, то доза сибутрамина увеличивается до 15 мг/сут.

Длительность лечения

Лечение препаратом РЕДУКСИН МЕТ не должно продолжаться более 3 месяцев у пациентов, которые недостаточно хорошо реагируют на терапию, т.е. которым в течение

3 месяцев лечения не удастся достичь снижения массы тела на 5 % от исходного показателя. Лечение не следует продолжать, если при дальнейшей терапии после достигнутого снижения массы тела пациент вновь прибавляет в массе тела 3 кг и более. Длительность лечения не должна превышать 1 года, поскольку в отношении более продолжительного периода приема сибутрамина данные об эффективности и безопасности отсутствуют.

Лечение препаратом РЕДУКСИН МЕТ должно осуществляться в комплексе с диетой и физическими упражнениями под контролем врача, имеющего практический опыт лечения ожирения.

Длительность приема препарата при сахарном диабете 2 типа и при предиабете не должна превышать 1 года, поскольку в отношении более продолжительного периода приема сибутрамина данные об эффективности и безопасности отсутствуют. В дальнейшем рекомендуется перейти на монотерапию метформином.

Рекомендуется регулярно проводить гликемический контроль для оценки необходимости дальнейшего приема препарата и коррекции дозы метформина.

Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены.

Способ применения

Препарат РЕДУКСИН МЕТ принимается внутрь.

Утром следует принимать одновременно 1 таблетку метформина и 1 капсулу сибутрамина, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (1 стакан воды) в сочетании с приемом пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам препарата или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- Диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома
- Нарушение функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 45 мл/мин)
- Нарушение функции печени
- Острые состояния, при которых имеется риск развития нарушения функции почек:

дегидратация (при диарее, рвоте), тяжелые инфекционные заболевания, шок

- Сердечно-сосудистые заболевания (в анамнезе и в настоящее время): ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда (ИМ), стенокардия), окклюзирующие заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения), хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации
- Неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление (АД) выше 145/90 мм рт.ст.) (см. также раздел 4.4)
- Клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут привести к развитию тканевой гипоксии (в том числе дыхательная недостаточность, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, острый ИМ)
- Хронический алкоголизм, острое отравление этанолом
- Тиреотоксикоз
- Доброкачественная гиперплазия предстательной железы
- Феохромоцитома
- Закрытоугольная глаукома
- Обширные хирургические операции и травмы (когда показано проведение инсулинотерапии)
- Лактоацидоз (в том числе в анамнезе)
- Установленная фармакологическая или наркотическая зависимость
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6)
- Возраст до 18 лет и старше 65 лет
- Период менее 48 часов до и в течение 48 часов после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного средства
- Соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут)
- Наличие органических причин ожирения (например, гипотиреоз)
- Серьезные нарушения питания – нервная анорексия или нервная булимия
- Психические заболевания
- Синдром Жиль де ля Туретта (генерализованные тики)
- Одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) (например,

фентермина, фенфлурамина, дексфенфлурамина, этиламфетамина, эфедрина) или применение в течение 2-х недель до приема сибутрамина и 2-х недель после окончания его приема других препаратов, действующих на центральную нервную систему, ингибирующих обратный захват серотонина (например, антидепрессантов, нейролептиков); снотворных препаратов, содержащих триптофан, а также других препаратов центрального действия для снижения массы тела или для лечения психических расстройств

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Следует назначать препарат с осторожностью при следующих состояниях:

- хроническая недостаточность кровообращения;
- заболевания коронарных артерий (в том числе в анамнезе), кроме ишемической болезни сердца (ИМ, стенокардии);
- глаукома, кроме закрытоугольной глаукомы;
- холелитиаз;
- аритмия в анамнезе;
- артериальная гипертензия (контролируемая и в анамнезе);
- неврологические нарушения, включая задержку умственного развития и судороги (в том числе в анамнезе);
- эпилепсия;
- нарушения функции почек легкой и средней степени тяжести;
- почечная недостаточность (клиренс креатинина 45–59 мл/мин);
- моторные и вербальные тики в анамнезе;
- склонность к кровотечению, нарушения свертываемости крови;
- прием препаратов, влияющих на гемостаз или функцию тромбоцитов;
- повышенный риск развития лактоацидоза у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу.

Особые указания

Лактоацидоз

Лактоацидоз является редким, но серьезным (высокая смертность при отсутствии неотложного лечения) осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза при приеме метформина возникали в основном у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью.

Следует учитывать и другие сопряженные факторы риска, такие как декомпенсированный сахарный диабет, кетоз, продолжительное голодание, алкоголизм, печеночная недостаточность и любое состояние, связанное с выраженной гипоксией. Это может помочь снизить частоту случаев возникновения лактоацидоза.

Следует учитывать риск развития лактоацидоза при появлении неспецифических признаков, таких как мышечные судороги, сопровождающиеся диспепсическими симптомами, болью в животе и выраженной астенией. Лактоацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болью в животе и гипотермией с последующей комой.

Диагностическими лабораторными показателями являются снижение рН крови (менее 7,25), содержание лактата в плазме крови свыше 5 ммоль/л, повышенные анионный промежуток и отношение лактат/пируват. При подозрении на метаболический ацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу.

Хирургические операции

Прием препарата РЕДУКСИН МЕТ должен быть прекращен за 48 часов до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжен не ранее чем через 48 часов после, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной.

Функция почек

Поскольку метформин выводится почками, перед началом приема препарата РЕДУКСИН МЕТ и регулярно в последующем необходимо определять КК: не реже одного раза в год у пациентов с нормальной функцией почек, и 2–4 раза в год у пациентов пожилого возраста, а также у пациентов с КК на нижней границе нормы.

Следует проявлять особую осторожность при возможном нарушении функций почек у пациентов пожилого возраста, при одновременном приеме антигипертензивных препаратов, диуретиков или нестероидных противовоспалительных препаратов.

Пациентам рекомендуется продолжать соблюдать диету с равномерным потреблением углеводов в течение дня. Пациентам с избыточной массой тела рекомендуется продолжать соблюдать гипокалорийную диету (но не менее 1000 ккал/сут).

Рекомендуется регулярно проводить стандартные лабораторные анализы для контроля сахарного диабета.

Рекомендуется проявлять осторожность при приеме препарата РЕДУКСИН МЕТ в комбинации с инсулином или другими гипогликемическими средствами (в том числе производными сульфонилмочевины, репаглинидом).

Препарат РЕДУКСИН МЕТ следует применять только в тех случаях, когда все немедикаментозные мероприятия по снижению массы тела малоэффективны – если снижение массы тела в течение 3 месяцев составило менее 5 кг. Лечение препаратом РЕДУКСИН МЕТ должно осуществляться в рамках комплексной терапии по снижению массы тела под контролем врача, имеющего практический опыт лечения ожирения. Комплексная терапия включает в себя как изменение диеты и образа жизни, так и увеличение физической активности. Важным компонентом терапии является создание предпосылок к стойкому изменению пищевого поведения и образа жизни, которые необходимы для сохранения достигнутого снижения массы тела и после отмены медикаментозной терапии. Пациентам необходимо в рамках терапии препаратом РЕДУКСИН МЕТ изменить свой жизненный уклад и привычки таким образом, чтобы после завершения лечения обеспечить сохранение достигнутого уменьшения массы тела. Пациенты должны четко представлять себе, что несоблюдение этих требований приведет к повторному увеличению массы тела и повторным обращениям к лечащему врачу.

У пациентов, принимающих препарат РЕДУКСИН МЕТ, необходимо измерять артериальное давление и частоту сердечных сокращений. В первые 3 месяца лечения эти параметры следует контролировать каждые 2 недели, а затем ежемесячно. Если во время двух визитов подряд выявляется увеличение частоты сердечных сокращений в покое ≥ 10 ударов в минуту или систолического/диастолического давления ≥ 10 мм рт.ст., необходимо прекратить лечение. У пациентов с артериальной гипертензией, у которых на фоне гипотензивной терапии артериальное давление выше 145/90 мм рт. ст., этот контроль должен проводиться особенно тщательно и, при необходимости, через более короткие интервалы. У пациентов, у которых артериальное давление дважды при повторном

измерении превышало 145/90 мм рт. ст., лечение препаратом РЕДУКСИН МЕТ должно быть приостановлено (см. раздел 4.8).

Прием метформина противопоказан при острой сердечной недостаточности и при хронической сердечной недостаточности с нестабильными показателями гемодинамики.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью прием препарата РЕДУКСИН МЕТ увеличивает риск развития гипоксии и почечной недостаточности, таким пациентам необходимо осуществление регулярного контроля функции сердца и почек.

У пациентов с синдромом апноэ во сне необходимо особенно тщательно контролировать артериальное давление.

Особого внимания требует одновременное назначение препаратов, увеличивающих интервал QT. К этим препаратам относятся H₁-гистаминоблокаторы (астемизол, терфенадин); антиаритмические препараты, увеличивающие интервал QT (амиодарон, хинидин, флекаинид, мексилетин, пропафенон, соталол); стимулятор моторики желудочно-кишечного тракта цизаприд; пимозид, сертиндол и трициклические антидепрессанты. Это касается и состояний, которые способны приводить к увеличению интервала QT, таких как гипокалиемия и гипомagneмизация (см. раздел 4.5).

Интервал между приемом ингибиторов MAO (в том числе фуразолидона, прокарбамина, селегилина) и препарата РЕДУКСИН МЕТ должен составлять не менее 2 недель.

Хотя не установлена связь между приемом сибутрамина и развитием первичной легочной гипертензии, однако, учитывая общеизвестный риск препаратов данной группы, при регулярном медицинском контроле необходимо особое внимание обращать на такие симптомы, как прогрессирующее диспноэ (нарушение дыхания), боль в грудной клетке и отеки на ногах.

При пропуске дозы препарата РЕДУКСИН МЕТ не следует принимать в следующий прием двойную дозу препарата, рекомендовано продолжать дальнейший прием препарата по предписанной схеме.

Длительность приема препарата РЕДУКСИН МЕТ не должна превышать 1 года.

При совместном приеме сибутрамина и других ингибиторов обратного захвата серотонина существует повышенный риск развития кровотечений. У пациентов, предрасположенных к кровотечениям, а также принимающих препараты, влияющие на гемостаз или функцию тромбоцитов, сибутрамин следует применять с осторожностью.

Хотя клинические данные о привыкании к сибутрамину отсутствуют, следует выяснить, не было ли в анамнезе пациента случаев лекарственной зависимости, и обратить внимание на возможные признаки злоупотребления лекарственными препаратами.

Прием препарата у пациентов с предиабетом рекомендован при наличии дополнительных факторов риска развития явного сахарного диабета 2 типа, к которым относятся: возраст ≥ 45 лет, индекс массы тела более 30 кг/м^2 , гестационный сахарный диабет в анамнезе, семейный анамнез сахарного диабета у родственников первой линии родства, повышенная концентрация триглицеридов, сниженная концентрация холестерина ЛПВП, артериальная гипертензия.

Вспомогательные вещества

Препарат РЕДУКСИН МЕТ, набор таблеток и капсул содержит азорубин (E122), который может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Метформин

Противопоказанные комбинации

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства: на фоне функциональной почечной недостаточности у больных сахарным диабетом радиологическое исследование с приемом йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызывать развитие лактоацидоза. Лечение метформином необходимо отменить в зависимости от функции почек за 48 часов до или на время рентгенологического исследования с приемом йодсодержащих рентгеноконтрастных средств и не возобновлять ранее 48 часов после, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной.

Нерекомендуемые комбинации

Алкоголь: при острой алкогольной интоксикации увеличивается риск развития лактоацидоза, особенно в случае:

- недостаточного питания, соблюдения низкокалорийной диеты;
- печеночной недостаточности.

Во время приема препарата следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих этанол.

Комбинации, требующие осторожности

Даназол: не рекомендуется одновременный прием даназола во избежание гипергликемического действия последнего. При необходимости лечения даназолом и после прекращения приема последнего требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы в крови.

Хлорпромазин: при приеме в больших дозах (100 мг в день) повышает концентрацию глюкозы в крови, снижая высвобождение инсулина. При лечении нейролептиками и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы препарата под контролем концентрации глюкозы в крови.

Глюкокортикостероиды (ГКС) системного и местного действия снижают толерантность к глюкозе, повышают концентрацию глюкозы в крови, иногда вызывая кетоз. При лечении ГКС и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы в крови.

Диуретики: одновременный прием «петлевых» диуретиков может привести к развитию лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности. Не следует назначать метформин, если КК ниже 60 мл/мин.

Назначаемые в виде инъекций бета₂-адреномиметики: повышают концентрацию глюкозы в крови вследствие стимуляции бета₂-адренорецепторов. В этом случае необходим контроль концентрации глюкозы в крови. При необходимости рекомендуется назначение инсулина.

При одновременном приеме вышеперечисленных лекарственных средств может потребоваться более частый контроль концентрации глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости доза метформина может быть скорректирована в процессе лечения и после его прекращения.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и другие антигипертензивные лекарственные средства могут снижать концентрацию глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу метформина.

При одновременном приеме метформина с производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами возможно развитие гипогликемии.

Гипогликемическое действие метформина могут снижать фенотиазиды, глюкагон, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, симпатомиметики, никотиновая

кислота, изониазид, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, левотироксин натрия. Одновременный прием с циметидином снижает скорость выведения метформина, что может приводить к развитию лактоацидоза. У здоровых добровольцев при одновременном приеме метформина и пропранолола, а также при приеме метформина и ибупрофена не наблюдалось изменения их фармакокинетических показателей. Метформин может снижать действие антикоагулянтов непрямого действия.

Субстраты транспортера органических катионов 1 и 2 (OCT1 и OCT2)

Метформин является субстратом органических катионов OCT1 и OCT2.

При совместном приеме с метформином:

- ингибиторы OCT1 (такие как верапамил) могут снизить гипогликемическое действие метформина;
- индукторы OCT1 (такие как рифампицин) могут увеличить всасывание метформина в желудочно-кишечном тракте и усилить его гипогликемическое действие;
- ингибиторы OCT2 (такие как циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) могут снизить выведение метформина почками и привести к увеличению его концентрации в плазме крови;
- ингибиторы OCT1 и OCT2 (такие как кризотиниб, олапариб) могут снизить гипогликемическое действие метформина.

Нифедипин повышает абсорбцию и $C_{\max}$ метформина.

Катионные лекарственные средства (амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм и ванкомицин), секретирующиеся в почечных канальцах, конкурируют с метформином за канальцевые транспортные системы и могут приводить к увеличению его $C_{\max}$.

Сибутрамин

Ингибиторы микросомального окисления, в том числе ингибиторы изофермента CYP3A4 (кетоконазол, эритромицин, циклоспорин и другие) повышают в плазме крови концентрации метаболитов сибутрамина с повышением частоты сердечных сокращений и клинически несущественным увеличением интервала QT.

Рифампицин, антибиотики из группы макролидов, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и дексаметазон могут ускорять метаболизм сибутрамина.

Одновременный прием нескольких препаратов, повышающих содержание серотонина в плазме крови, может привести к развитию серьезного взаимодействия. Так называемый

серотониновый синдром может развиваться в редких случаях при одновременном приеме сибутрамина с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (препаратами для лечения депрессии), с некоторыми препаратами для лечения мигрени (суматриптан, дигидроэрготамин), с сильнодействующими анальгетиками (пентазоцин, петидин, фентанил) или противокашлевыми препаратами (декстрометорфан). Сибутрамин не влияет на действие пероральных контрацептивных средств.

При одновременном приеме сибутрамина и алкоголя не было отмечено усиления негативного действия алкоголя. Однако алкоголь абсолютно не сочетается с рекомендуемыми при приеме сибутрамина диетическими мероприятиями.

При одновременном приеме с сибутрамином других препаратов, влияющих на гемостаз или функцию тромбоцитов, увеличивается риск развития кровотечений.

Лекарственное взаимодействие при одновременном приеме сибутрамина с препаратами, повышающими артериальное давление и частоту сердечных сокращений, в настоящее время недостаточно полно изучено. Эта группа препаратов включает деконгестанты, противокашлевые, противопростудные и противоаллергические препараты, в состав которых входят эфедрин или псевдоэфедрин. Поэтому в случаях одновременного приема этих препаратов с сибутрамином следует соблюдать осторожность.

Совместный прием сибутрамина с препаратами для снижения массы тела, действующими на центральную нервную систему, или препаратами для лечения психических расстройств противопоказан.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом во время приема препарата РЕДУКСИН МЕТ должны пользоваться контрацептивными средствами.

Беременность

Поскольку до настоящего времени не имеется достаточно убедительного количества исследований в отношении безопасности воздействия сибутрамина на плод, данный препарат противопоказан в период беременности.

Лактация

Противопоказан прием препарата РЕДУКСИН МЕТ во время грудного вскармливания.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Прием препарата РЕДУКСИН МЕТ может ограничить способность к управлению транспортными средствами и механизмами. В период приема препарата РЕДУКСИН МЕТ необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Определение частоты нежелательных реакций: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$). Нежелательные реакции представлены в порядке снижения значимости.

Метформин

Нарушения метаболизма и питания: очень редко – лактоацидоз; при длительном применении возможно снижение всасывания витамина В12. Снижение концентрации витамина В12 необходимо принимать во внимание у пациентов с мегалобластной анемией.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – нарушение вкуса.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – тошнота, рвота, диарея, боли в животе, отсутствие аппетита. Наиболее часто эти симптомы возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – нарушение показателей функции печени, гепатит, после отмены метформина эти нежелательные явления полностью исчезают.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко – кожные реакции, такие как эритема, кожный зуд, кожная сыпь.

Сибутрамин

Чаще всего нежелательные реакции возникают в начале лечения (в первые 4 недели). Их выраженность и частота с течением времени ослабевают. Нежелательные реакции носят, в целом, нетяжелый и обратимый характер.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – сухость во рту и бессонница;

часто – головная боль, головокружение, беспокойство, парестезия, а также изменение вкуса.

Нарушения со стороны сердца: часто – тахикардия, ощущение сердцебиения, вазодилатация.

Нарушения со стороны сосудов: умеренный подъем артериального давления в покое на 1–3 мм рт.ст. и умеренное увеличение пульса на 3–7 ударов в минуту. В отдельных случаях не исключаются более выраженное повышение артериального давления и увеличение частоты сердечных сокращений. Клинически значимые изменения артериального давления и пульса регистрируются преимущественно в начале лечения (в первые 4–8 недель).

Прием препарата РЕДУКСИН МЕТ у пациентов с повышенным артериальным давлением:
(см. разделы 4.3 и 4.4).

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – потеря аппетита и запор, часто тошнота и обострение геморроя. При склонности к запорам в первые дни необходим контроль за эвакуаторной функцией кишечника. При возникновении запора прием прекращают и принимают слабительное.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – повышенное потоотделение. В единичных случаях при лечении сибутрамином описаны следующие клинически значимые нежелательные реакции: дисменорея, отеки, гриппоподобный синдром, кожный зуд, боль в спине, боль в животе, парадоксальное повышение аппетита, жажда, ринит, депрессия, сонливость, эмоциональная лабильность, тревожность, раздражительность, нервозность, острый интерстициальный нефрит, кровотечения, пурпура Шенлейн-Геноха (кровоизлияния в кожу), судороги, тромбоцитопения, транзиторное повышение активности «печеночных» ферментов в крови.

В ходе постмаркетинговых исследований сибутрамина были описаны дополнительные нежелательные реакции, перечисленные ниже по системам органов:

Нарушения со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности (от умеренных высыпаний на коже и крапивницы до ангионевротического отека (отека Квинке) и анафилаксии).

Психические нарушения: психоз, состояния суицидально направленного мышления, суицид и мания. При возникновении подобных состояний препарат необходимо отменить.

Нарушения со стороны нервной системы: кратковременные нарушения памяти, судороги.

При возникновении подобных состояний препарат необходимо отменить.

Нарушения со стороны органа зрения: затуманивание зрения («пелена перед глазами»).

Нарушения со стороны сердца: мерцательная аритмия.

Желудочно-кишечные нарушения: диарея, рвота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: алопеция.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: задержка мочи.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нарушения эякуляции/оргазма, импотенция, нарушение менструального цикла, маточные кровотечения.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Метформин

Симптомы

При приеме метформина в дозе 85 г (в 42,5 раз превышающей максимальную суточную дозу) не наблюдалось гипогликемии, однако отмечалось развитие лактоацидоза.

Значительная передозировка или сопряженные факторы риска могут привести к развитию лактоацидоза.

Лечение

В случае появления признаков лактоацидоза лечение препаратом необходимо немедленно прекратить, пациента срочно госпитализировать и, определив концентрацию лактата, уточнить диагноз. Наиболее эффективным мероприятием по выведению из организма лактата и метформина является гемодиализ. Проводят также симптоматическое лечение.

Сибутрамин

Симптомы

Имеются крайне ограниченные данные по поводу передозировки сибутрамина. Наиболее часто встречающиеся неблагоприятные реакции, связанные с передозировкой: тахикардия, повышение артериального давления, головная боль, головокружение.

Лечение

Какого-либо специального лечения и специфических антидотов не существует. Необходимо выполнять общие мероприятия: обеспечить свободное дыхание, наблюдать за состоянием сердечно-сосудистой системы, а также при необходимости осуществить поддерживающую симптоматическую терапию. Своевременный прием активированного угля, а также промывание желудка может уменьшить поступление сибутрамина в организм. Пациентам с повышенным артериальным давлением и тахикардией можно назначить бета-адреноблокаторы. Эффективность форсированного диуреза или гемодиализа не установлена.

При передозировке следует немедленно отменить прием препарата РЕДУКСИН МЕТ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения ожирения, кроме диетических продуктов; препараты для лечения ожирения центрального действия.

Сибутрамин относится к Списку сильнодействующих веществ, утвержденному Постановлением Правительства РФ от 29.12.2007 г. № 964.

Код АТХ: A08AA

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Препарат РЕДУКСИН МЕТ содержит два отдельных лекарственных средства в одной упаковке: гипогликемическое средство для перорального применения группы бигуанидов

в лекарственной форме таблетки – метформин, и средство для лечения ожирения в лекарственной форме капсулы, содержащее в своем составе сибутрамин и целлюлозу микрокристаллическую.

Метформин

Пероральный гипогликемический препарат из группы бигуанидов, снижает гипергликемию, не приводя к развитию гипогликемии. В отличие от производных сульфонилмочевины, не стимулирует секрецию инсулина и не вызывает гипогликемического эффекта у здоровых лиц. Повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками. Тормозит глюконеогенез в печени. Задерживает всасывание углеводов в кишечнике. Метформин стимулирует синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу. Увеличивает транспортную емкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы. Кроме того, оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

На фоне приема метформина масса тела пациента либо остается стабильной, либо умеренно снижается.

Сибутрамин

Является пролекарством и проявляет свое действие *in vivo* за счет метаболитов (первичных и вторичных аминов), ингибирующих обратный захват моноаминов (серотонина, норадреналина и дофамина). Увеличение содержания в синапсах нейротрансмиттеров повышает активность центральных 5-НТ-серотониновых и адренергических рецепторов, что способствует увеличению чувства насыщения и снижению потребности в пище, а также увеличению термопродукции. Опосредованно активируя бета₃-адренорецепторы, сибутрамин воздействует на бурую жировую ткань. Снижение массы тела сопровождается увеличением концентрации в сыворотке крови липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и понижением количества триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и мочевой кислоты. Сибутрамин и его метаболиты не влияют на высвобождение моноаминов, не ингибируют МАО; не обладают сродством к большому числу нейромедиаторных рецепторов, включая серотониновые (5-НТ₁, 5-НТ_{1А}, 5-НТ_{1В}, 5-НТ_{2С}), адренергические (бета₁, бета₂, бета₃, альфа₁, альфа₂), дофаминовые (D₁, D₂), мускариновые, гистаминовые (H₁), бензодиазепиновые и глутаматные (NMDA) рецепторы.

Целлюлоза микрокристаллическая

Является энтеросорбентом, обладает сорбционными свойствами и неспецифическим дезинтоксикационным действием. Связывает и выводит из организма различные микроорганизмы, продукты их жизнедеятельности, токсины экзогенной и эндогенной природы, аллергены, ксенобиотики, а также избыток некоторых продуктов обмена веществ и метаболитов, ответственных за развитие эндогенного токсикоза.

Одновременный прием метформина и сибутрамина с целлюлозой микрокристаллической увеличивает терапевтическую эффективность используемой комбинации у пациентов с избыточной массой тела и сахарным диабетом 2 типа.

5.2. Фармакокинетические свойства

Метформин

Абсорбция

После приема препарата внутрь метформин достаточно полно абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и задерживается. Абсолютная биодоступность составляет 50–60 %. Максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) составляет приблизительно 2 мкг/мл или 15 мкмоль и достигается через 2,5 часа.

Распределение

Метформин быстро распределяется в ткани организма. Практически не связывается с белками плазмы.

Биотрансформация

В очень незначительной степени подвергается метаболизму.

Элиминация

Выводится почками. Клиренс метформина у здоровых лиц составляет 400 мл/мин (в 4 раза больше, чем клиренс креатинина (КК)), что свидетельствует об активной канальцевой секреции.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет приблизительно 6,5 часов.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью $T_{1/2}$ возрастает, появляется риск кумуляции метформина в организме.

Сибутрамин

Абсорбция

После приема препарата внутрь сибутрамин быстро всасывается из ЖКТ не менее чем на 77 %. После приема разовой дозы 15 мг максимальная концентрация в крови ($C_{\max}$) монодесметилсибутрамина (M1) составляет 4 нг/мл (3,2–4,8 нг/мл), дидесметилсибутрамина (M2) – 6,4 нг/мл (5,6–7,2 нг/мл). $C_{\max}$ достигается через 1,2 часа (сибутрамин), 3–4 часа (активные метаболиты). Одновременный прием пищи понижает $C_{\max}$ метаболитов на 30 % и увеличивает время ее достижения на 3 часа, не изменяя площадь под кривой «концентрация-время» (AUC).

Распределение

Быстро распределяется по тканям. Связь с белками составляет 97 % (сибутрамин) и 94 % (M1 и M2). Равновесная концентрация активных метаболитов в крови достигается в течение 4 дней после начала лечения и примерно в 2 раза превышает концентрацию в плазме крови после приема разовой дозы.

Биотрансформация

При «первичном прохождении» через печень подвергается биотрансформации под влиянием изофермента CYP3A4 с образованием двух активных метаболитов (монодесметилсибутрамин (M1) и дидесметилсибутрамин (M2)).

Элиминация

Активные метаболиты подвергаются гидроксилированию и конъюгации с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся преимущественно почками. Период полувыведения сибутрамина – 1,1 часа, M1 – 14 часов, M2 – 16 часов.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Пол

Имеющиеся в настоящее время ограниченные данные не указывают на существование клинически значимых различий в фармакокинетике у мужчин и женщин.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетика у пожилых здоровых лиц (средний возраст 70 лет) аналогична таковой у молодых.

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность не оказывает действия на AUC активных метаболитов M1 и M2, кроме метаболита M2 у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе.

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести после однократного приема сибутрамина AUC активных метаболитов M1 и M2 на 24 % выше, чем у здоровых лиц.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

РЕДУКСИН МЕТ, набор таблеток и капсул

Метформин, 850 мг, таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Вода очищенная

Повидон 17

Магния стеарат

Сибутрамин + [Целлюлоза микрокристаллическая], 10 мг + 158,5 мг, капсулы

Кальция стеарат

Состав капсулы (корпус и крышка)

Титана диоксид (E171)

Азорубин (E122)

Бриллиантовый голубой (E133)

Желатин

Сибутрамин + [Целлюлоза микрокристаллическая], 15 мг + 153,5 мг, капсулы

Кальция стеарат

Состав капсулы (корпус и крышка)

Титана диоксид (E171)

Синий патентованный V (E131)

Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года (таблетки 3 года, капсулы 3 года).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Сибутрамин относится к Списку сильнодействующих веществ, утвержденному Постановлением Правительства РФ от 29.12.2007 г. № 964.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Набор таблеток и капсул, 850 мг и 10 мг + 158,5 мг; 850 мг и 15 мг + 153,5 мг.

По 10 таблеток метформина в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 7, 10, 14 или 15 капсул сибутрамина + [целлюлозы микрокристаллической] в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 100 или 120 таблеток метформина в банку из полиэтилентерефталата для лекарственных средств, укупоренную крышкой навинчиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена низкого давления.

Свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической.

По 7, 10, 14, 15, 28, 30, 60, 90, 120, 150, 160 или 180 капсул сибутрамина + [целлюлозы микрокристаллической] в банку из полиэтилентерефталата для лекарственных средств, укупоренную крышкой навинчиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена низкого давления.

Свободное пространство в банке заполняют ватой медицинской гигроскопической.

По 1 банке, содержащей таблетки метформина, и по 1 банке, содержащей капсулы сибутрамина + [целлюлозы микрокристаллической], или по 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 или 22 контурные ячейковые упаковки, содержащие таблетки метформина, и по 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 контурных ячейковых упаковок, содержащих капсулы сибутрамина + [целлюлозы микрокристаллической], соответственно, вместе с инструкцией по

медицинскому применению помещают в пачку с контролем первого вскрытия или без него из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «ПРОМОМЕД РЕДУКСИН ХОЛДИНГС (САЙПРУС) ЛИМИТЕД», Кипр

Агиас Эленис, 36, ГАЛАКСИАС БИЛДИНГ, блок А, 6 этаж, офис 601, 1061, Никосия, Кипр

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Биохимик»

Адрес: 430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата РЕДУКСИН МЕТ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>