

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Редуксин® Мет

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Редуксин® Мет

**Группировочное наименование:**

Метформин + (Сибутрамин + Целлюлоза микрокристаллическая)

**Лекарственная форма:** набор: таблетки + капсулы

**Состав:**

**Каждая таблетка** содержит *действующее вещество*:

метформина гидрохлорид - 850 мг.

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая - 25,5 мг, кроскармеллоза натрия - 51,0 мг, вода очищенная - 17,0 мг, повидон К-17 (поливинилпирролидон) - 68,0 мг, магния стеарат - 8,5 мг.

**Каждая капсула дозировкой 10 мг + 158,5 мг** содержит *действующие вещества*:

- сибутрамина гидрохлорида моногидрата - 10 мг,
- целлюлозы микрокристаллической - 158,5 мг.

*Вспомогательные вещества:* - кальция стеарат 1,5 мг. *Состав капсулы:* титана диоксид - 2,0000 %, краситель азорубин - 0,0041 %, краситель бриллиантовый голубой - 0,0441 %, желатин - до 100 %.

**Каждая капсула дозировкой 15 мг + 153,5 мг** содержит *действующие вещества*:

- сибутрамина гидрохлорида моногидрата - 15 мг,
- целлюлозы микрокристаллической - 153,5 мг.

*Вспомогательные вещества:* - кальция стеарат 1,5 мг. *Состав капсулы:* титана диоксид - 2,0000 %, краситель синий патентованный - 0,2737 %, желатин - до 100 %.

**Описание**

**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.

**Фармакотерапевтическая группа:** средство для лечения ожирения. Гипогликемическое средство группы бигуанидов для перорального применения.

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

**Код АТХ:** А08А и А10ВА02

### **Фармакологические свойства**

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.

### **Фармакодинамика**

#### 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 5НТ-серотониновых и адренергических рецепторов, что способствует увеличению чувства насыщения и снижению потребности в пище, а также

увеличению термопродукции. Опосредованно активируя бета<sub>3</sub>-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 моноаминоксидазу (МАО); не обладают сродством к большому числу нейромедиаторных рецепторов, включая серотониновые (5-НТ<sub>1</sub>, 5-НТ<sub>1А</sub>, 5-НТ<sub>1В</sub>, 5-НТ<sub>2С</sub>), адренергические (бета<sub>1</sub>, бета<sub>2</sub>, бета<sub>3</sub>, альфа<sub>1</sub>, альфа<sub>2</sub>), дофаминовые (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>), мускариновые, гистаминовые (H<sub>1</sub>), 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. **Одновременное применение** метформина и сибутрамина с целлюлозой микрокристаллической увеличивает терапевтическую эффективность используемой комбинации у пациентов с избыточной массой тела и сахарным диабетом 2 типа. **Фармакокинетика**

#### Метформин

##### *Всасывание*

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 (C<sub>max</sub>) в плазме составляет приблизительно 2 мкг/мл или 15 мкмоль и достигается через 2,5 ч.

##### *Распределение*

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

##### *Метаболизм*

В очень незначительной степени подвергается метаболизму.

### *Выведение*

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 ч.

### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

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

### Сибутрамин

#### *Всасывание*

После приема внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) не менее чем на 77%. При "первичном прохождении" через печень подвергается биотрансформации под влиянием изофермента CYP3A4 с образованием двух активных метаболитов (монодесметилсибутрамин (M1) и дидесметилсибутрамин (M2)). 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 ч (сибутрамин), 3-4 ч (активные метаболиты). Одновременный прием пищи понижает  $C_{max}$  метаболитов на 30% и увеличивает время ее достижения на 3 ч, 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.

#### *Метаболизм и выведение*

Активные метаболиты подвергаются гидроксированию и конъюгации с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся преимущественно почками. Период полувыведения сибутрамина - 1,1 ч, M1 - 14 ч, M2 - 16 ч.

### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

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

#### *Фармакокинетика у пожилых*

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.

### **Показания к применению**

Препарат Редуксин® Мет показан для снижения массы тела при алиментарном ожирении с индексом массы тела  $27 \text{ кг/м}^2$  и более в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией.

Для снижения массы тела при алиментарном ожирении с индексом массы тела более  $30 \text{ кг/м}^2$  у пациентов с предиабетом и дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля.

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- 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 "Особые указания");
- клинические выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут привести к развитию тканевой гипоксии (в т.ч. 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 т.ч. в анамнезе);
- установленная фармакологическая или наркотическая зависимость;
- беременность и период кормления грудью;
- возраст до 18 лет и старше 65 лет;
- период менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодосодержащего 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 их применение в течение 2 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 так же других препаратов центрального действия для снижения массы тела или лечения психических расстройств.

**С осторожностью** следует применять препарат при следующих состояниях: хронической недостаточности кровообращения; заболеваниях коронарных артерий (в т.ч. в анамнезе), кроме ишемической болезни сердца (ИМ, стенокардии); глаукоме, кроме закрытоугольной глаукомы; холелитиазе; артериальной гипертензии (контролируемой и в анамнезе); неврологических нарушениях, включая задержку умственного развития и судороги (в т.ч. в анамнезе); эпилепсии; нарушении функции почек легкой и средней степени тяжести; почечной недостаточности (клиренс креатинина 45-59 мл/мин); моторных и вербальных тиках в анамнезе; склонности к кровотечению, нарушению свертываемости крови; приеме препаратов, влияющих на гемостаз или функцию тромбоцитов; лицам старше 60 лет, выполняющим тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития

у них лактоацидоза.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Поскольку до настоящего времени не имеется достаточно убедительного количества исследований в отношении безопасности воздействия сибутрамина на плод, данный препарат противопоказан в период беременности. Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом во время приема препарата Редуксин® Мет должны пользоваться контрацептивными средствами.

Противопоказано применение препарата Редуксин® Мет во время грудного вскармливания.

### **Способ применения и дозы**

Рекомендуемая начальная доза составляет 1 таблетку, содержащую 850 мг метформина и 1 капсулу, содержащую 10 мг сибутрамина. Таблетки и капсулы следует принимать утром одновременно, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (1 стакан воды) в сочетании с приемом пищи.

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. Лечение препаратом Редуксин® Мет не должно продолжаться более 3 месяцев у пациентов, которые недостаточно хорошо реагируют на терапию, т.е. которым в течение 3-х месяцев лечения не удается 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.

При предиабете обычная доза составляет 850-1700 мг Метформина и 10-15 мг Сибутрамина в сутки.

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. При необходимости увеличения дозы Метформина до 1700 мг следует вечером принимать дополнительно 1 таблетку Метформина. Рекомендуется регулярно проводить гликемический контроль для оценки необходимости дальнейшего применения препарата и коррекции дозы Метформина.

Длительность применения 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.

#### **Побочное действие**

Определение частоты побочных эффектов: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ). Побочное действие представлено в порядке снижения значимости.

#### **Метформин**

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* очень редко - лактоацидоз; при длительном применении возможно снижение всасывания витамина В<sub>12</sub>. Снижение концентрации витамина В<sub>12</sub> необходимо принимать во внимание у пациентов с мегалобластной анемией.

*Нарушения со стороны центральной нервной системы:* часто - нарушение вкуса.

*Нарушения со стороны пищеварительной системы:* 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. Очень редко - нарушение показателей функции печени, гепатит, после отмены метформина эти нежелательные явления полностью исчезают. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость.

*Нарушения со стороны кожных покровов:* очень редко - кожные реакции такие, как эритема, зуд, сыпь.

#### **Сибутрамин**

Чаще всего побочные эффекты возникают в начале лечения (в первые 4 недели). Их выраженность и частота с течением времени ослабевают. Побочные эффекты носят, в

целом, нетяжелый и обратимый характер. Побочные эффекты, в зависимости от воздействия на органы и системы органов, представлены в следующем порядке: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

*Нарушения со стороны центральной нервной системы:* очень часто - сухость во рту и бессонница, часто отмечаются головная боль, головокружение, беспокойство, парестезии, а также изменение вкуса.

*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто - тахикардия, ощущение сердцебиения- повышение артериального давления, вазодилатация.

*Нарушения со стороны пищеварительной системы:* 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 кожных покровов: часто - повышенное потоотделение.

В единичных случаях при лечении сибутрамином описаны следующие нежелательные клинически значимые явления: дисменорея, отеки, гриппоподобный синдром, зуд кожи, 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.

*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.* Часто - 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).

Применение препарата Редуксин® Мет у пациентов с повышенным артериальным давлением: смотри раздел «Противопоказания» и «Особые указания».

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

*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:* мерцательная аритмия.

*Аллергические реакции:* реакции гиперчувствительности (от умеренных высыпаний на коже и крапивницы до ангионевротического отека (отека Квинке) и анафилаксии).

*Нарушения со стороны центральной нервной системы:* психоз, состояния суицидально направленного мышления, суицид и мания, кратковременные нарушения памяти, судороги. При возникновении подобных состояний препарат необходимо отменить. *Нарушения со стороны органов чувств:* затуманивание зрения («пелена перед глазами»). *Нарушения со стороны пищеварительной системы:* диарея, рвота.

*Нарушения со стороны кожных покровов:* алопеция.

*Нарушения со стороны мочевыделительной системы:* задержка мочи.

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

## **Передозировка**

### **Метформин**

*Симптомы* при применении 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**

Имеются крайне ограниченные данные по поводу передозировки сибутрамина. Наиболее часто встречающиеся неблагоприятные реакции, связанные с передозировкой: тахикардия, повышение артериального давления, головная боль, головокружение. Следует известить своего лечащего врача в случае предполагаемой передозировки.

*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. Своевременное применение 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.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

### **Метформин**

#### *Противопоказанные комбинации*

*Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства:* на фоне функциональной почечной недостаточности у больных сахарным диабетом радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызывать развитие лактоацидоза. Лечение метформином необходимо отменить в зависимости от функции почек за 48 ч до или на время рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств и не возобновлять ранее 48 ч 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;
- печёночной 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 применении 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 применении метформина с производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами возможно развитие гипогликемии.

*Нифедипин* повышает абсорбцию и *Стар* 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 т.ч. ингибиторы изофермента CYP3A4 (кетоназол, эритромицин, циклоспорин и др.) 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.

Одновременное применение 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 применении 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 применении с сибутрамином других препаратов, влияющих на гемостаз или функцию тромбоцитов, увеличивается риск развития кровотечений. Лекарственное взаимодействие при одновременном применении 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.*

*Совместное применение сибутрамина с препаратами для снижения массы тела, действующими на центральную нервную систему, или препаратами для лечения психических расстройств противопоказано.*

### **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*

Применение препарата Редуксин® Мет должно быть прекращено за 48 ч до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 ч 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 применении 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 применении препарата Редуксин® Мет в комбинации с инсулином или другими гипогликемическими средствами (в т.ч. 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-х 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  $\geq 10$  ударов в минуту или систолического/диастолического давления  $\geq 10$  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 "Побочное действие. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы").

Применение метформина противопоказано 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 недостаточностью, 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 H<sub>1</sub>-гистаминоблокаторы (астемизол, терфенадин); антиаритмические препараты, увеличивающие интервал QT (амиодарон, хинидин, флекаинид, мексилетин, пропafenон, 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 гипомагниемия. (См. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами").

Интервал между приемом ингибиторов MAO (в т.ч. фуразолидона, прокарбазина, селегилина) и препаратом 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.

Применение препарата у пациентов с предиабетом рекомендовано при наличии дополнительных факторов риска развития явного сахарного диабета 2 типа, к которым относятся: возраст менее 60 лет, индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>, гестационный сахарный диабет в анамнезе, семейный анамнез сахарного диабета у родственников первой линии родства, повышенная концентрация триглицеридов, сниженная концентрация холестерина ЛПВП, артериальная гипертензия.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Прием препарата Редуксин® Мет может ограничить способность к управлению транспортными средствами и механизмами. В период применения 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.

### **Форма выпуска**

Набор: таблетки 850 мг + капсулы 10 мг + 158,5 мг; таблетки 850 мг + капсулы 15 мг + 153,5 мг.

По 10, 20, 25, 30 или 60 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 7, 10, 14, 15, 28, 30, 60, 90, 120, 150, 160 или 180 капсул сибутрамина + целлюлозы микрокристаллической в контейнер полимерный для лекарственных средств.

По 10, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 100 или 120 таблеток метформина в банки полимерные для лекарственных средств.

По 1 банке, содержащей таблетки метформина, и по 1 контейнеру, содержащему капсулы сибутрамина + целлюлозы микрокристаллической, или по 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 или 22 контурных ячейковых упаковок, содержащих 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 применению помещают в пачку из картона.

**Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Препарат следует хранить в местах, недоступных для детей.

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

**Срок годности**

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

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек** По рецепту.

**Производитель:**

ООО «Озон»

Юридический адрес: 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песочная, 11.

Адрес места производства: 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск,

ул. Гидростроителей, д. 6

Тел./факс: (84862) 3-41-09, 7-18-51

E-mail: [ozon\\_pharm@samtel.ru](mailto:ozon_pharm@samtel.ru)

[www.ozonpharm.ru](http://www.ozonpharm.ru)

**Адрес и телефон уполномоченной организации для контактов (направление претензий и рекламаций):**

ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия, 101000, г. Москва, Архангельский переулок, д. 1, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 640-25-28.