

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Голдлайн® КОМБИ

Регистрационный номер:**Торговое наименование:** Голдлайн® КОМБИ**Международное непатентованное или группировочное наименование:**

метформин и сибутрамин + [целлюлоза микрокристаллическая] [набор]

Лекарственная форма: набор таблеток с пролонгированным высвобождением и капсул**Состав**1 таблетка с пролонгированным высвобождением 500 мг содержит:*Действующее вещество:* метформина гидрохлорид – 500,00 мг.*Вспомогательные вещества:* гипролоза низкозамещенная, гипромеллоза, кремния диоксид коллоидный, натрия стеарилфумарат.1 таблетка с пролонгированным высвобождением 750 мг содержит:*Действующее вещество:* метформина гидрохлорид – 750,00 мг.*Вспомогательные вещества:* гипролоза низкозамещенная, гипромеллоза, кремния диоксид коллоидный, натрия стеарилфумарат.1 таблетка с пролонгированным высвобождением 1000 мг содержит:*Действующее вещество:* метформина гидрохлорид – 1000,00 мг.*Вспомогательные вещества:* гипролоза низкозамещенная, гипромеллоза, кремния диоксид коллоидный, натрия стеарилфумарат.1 капсула 10 мг + 158,5 мг содержит:*Действующие вещества:* сибутрамина гидрохлорида моногидрат – 10,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 158,5 мг.*Вспомогательные вещества:* кремния диоксид коллоидный, кальция стеарат.*Состав крышечки капсулы:* краситель азорубин (E122), индигокармин (E132), натрия лаурилсульфат, титана диоксид, желатин.*Состав корпуса капсулы:* краситель солнечный закат желтый (E110), краситель желтый хинолиновый (E104), натрия лаурилсульфат, титана диоксид, желатин.1 капсула 15 мг + 153,5 мг содержит:*Действующие вещества:* сибутрамина гидрохлорида моногидрат – 15,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 153,5 мг.*Вспомогательные вещества:* кремния диоксид коллоидный, кальция стеарат.*Состав крышечки капсулы:* краситель азорубин (E122), индигокармин (E132), натрия лаурилсульфат, титана диоксид, желатин.*Состав корпуса капсулы:* натрия лаурилсульфат, титана диоксид, желатин.**Описание**Метформин

Таблетки овальной формы, двояковыпуклые, белого или почти белого цвета, с риской на одной стороне и тиснением символа «f» на другой.

Линия разлома не предназначена для разламывания таблетки.

Сибутрамин + Целлюлоза микрокристаллическая*Капсулы 10 мг + 158,5 мг:* твердые желатиновые капсулы размер 2, корпус капсулы желтого цвета, крышечка – синего цвета. Содержимое капсулы – порошок или уплотненная порошковая масса белого или почти белого цвета.

Капсулы 15 мг + 153,5 мг: твердые желатиновые капсулы размер 2, корпус капсулы белого или почти белого цвета, крышечка – синего цвета. Содержимое капсулы – порошок или уплотненная порошковая масса белого или почти белого цвета.

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.

Кот АТХ: A08AA

Фармакологические свойства

Препарат Голдлайн® КОМБИ содержит два отдельных лекарственных средства в одной упаковке: гипогликемическое средство для перорального применения группы бигуанидов в лекарственной форме таблеток с пролонгированным высвобождением – метформин, и средство для лечения ожирения в лекарственной форме капсул, содержащих в своем составе сибутрамин и целлюлозу микрокристаллическую.

Фармакодинамика

Метформин

Метформин – пероральный гипогликемический препарат из группы бигуанидов, снижающий как базальную, так и постпрандиальную концентрацию глюкозы в плазме крови. Не стимулирует секрецию инсулина и в связи с этим не вызывает гипогликемии. Повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками. Снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза. Задерживает всасывание глюкозы в кишечнике. Метформин стимулирует синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу. Увеличивает транспортную емкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы.

На фоне приема метформина масса тела пациента либо остается стабильной, либо умеренно снижается. Метформин оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает концентрацию общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

Сибутрамин

Является пролекарством и проявляет свое действие *in vivo* за счет метаболитов (первичных и вторичных аминов), ингибирующих обратный захват моноаминов (серотонина, норадреналина, 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 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 моноаминоксидазу (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.

Фармакокинетика

Метформин

Абсорбция

Для дозировки 500 мг: после перорального приема препарата в форме таблеток с пролонгированным высвобождением всасывание метформина замедлено по сравнению с таблеткой с обычным высвобождением метформина. Время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) составляет 7 часов. В то же время TC_{max} для таблетки с обычным высвобождением составляет 2,5 часа.

Для дозировки 750 мг: среднее время достижения максимальной концентрации метформина (1193 нг/мл) в плазме крови составляет 5 часов (в промежутке 4–12 часов) после перорального приема 1500 мг метформина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением по 750 мг.

Для дозировки 1000 мг: среднее время достижения максимальной концентрации метформина (1214 нг/мл) в плазме крови составляет 5 часов (в промежутке 4–10 часов) после однократного приема внутрь 1 таблетки метформина в лекарственной форме таблеток с пролонгированным высвобождением 1000 мг.

В равновесном состоянии, идентичном равновесному состоянию метформина с обычным высвобождением, максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) увеличиваются непропорционально принимаемой дозе. После однократного приема внутрь 2000 мг метформина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением AUC аналогична наблюдаемой после приема 1000 мг метформина в форме таблеток с обычным высвобождением два раза в сутки.

Внутрииндивидуальная вариабельность C_{max} и AUC после приема метформина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением аналогична наблюдаемой после приема метформина в форме таблеток с обычным высвобождением.

Всасывание метформина из таблеток с пролонгированным высвобождением не изменяется в зависимости от состава принимаемой пищи. При приеме метформина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением в дозе 1000 мг после приема пищи AUC увеличивается на 77 % (C_{max} увеличивается на 26 %, TC_{max} увеличивается примерно на 1 час).

Не наблюдается кумуляции при многократном приеме до 2000 мг метформина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением.

Распределение

Связь с белками плазмы незначительна. C_{max} в крови ниже C_{max} в плазме и достигается примерно через такое же время. Средний объем распределения (V_d) колеблется в диапазоне 63–276 л.

Метформин проникает в эритроциты. Вероятно, эритроциты представляют собой вторичный компартмент распределения метформина.

Биотрансформация

Метаболитов у человека не обнаружено.

Элиминация

Для дозировки 500 мг: метформин выводится в неизменном виде почками. Почечный клиренс метформина составляет > 400 мл/мин, что указывает на то, что метформин выводится за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После перорального приема период полувыведения составляет около 6,5 час.

При нарушении функции почек клиренс метформина снижается пропорционально клиренсу креатинина (КК), увеличивается период полувыведения, что может приводить к увеличению концентрации метформина в плазме крови.

Сибутрамин

Абсорбция

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 (монодесметилсIBUTРАМИН (M1) и дидесметилсIBUTРАМИН (M2)). После приема разовой дозы 15 мг максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) M1 составляет 4 нг/мл (3,2–4,8 нг/мл), M2 – 6,4 нг/мл (5,6–7,2 нг/мл). $C_{\max}$ достигается через 1,2 ч (сIBUTРАМИН), 3–4 ч (M1 и M2). Одновременный прием пищи понижает $C_{\max}$ метаболитов на 30 % и увеличивает время ее достижения на 3 ч, не изменяя площадь кривой «концентрация – время» (AUC).

Распределение

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

Биотрансформация

Активные метаболиты подвергаются гидроксилированию и конъюгации с образованием неактивных метаболитов.

Элиминация

Активные метаболиты выводятся преимущественно почками. Период полувыведения сIBUTРАМИНА – 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 лиц пожилого возраста

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

Нарушение функции почек

Нарушение функции почек не оказывает действия на AUC активных метаболитов M1 и M2, кроме метаболита M2 у пациентов с терминальной стадией нарушения функции почек, находящихся на диализе.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести после однократного приема сIBUTРАМИНА AUC активных метаболитов M1 и M2 на 24 % выше, чем у здоровых лиц.

Показания к применению

Препарат Голдлайн® КОМБИ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для снижения массы тела при:

- Индексе массы тела (ИМТ) 27 кг/м^2 и более в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией.
- С ИМТ более 30 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

- Гиперчувствительность к метформину, сибутрамину и/или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома;
- нарушение функции почек (КК менее 45 мл/мин);
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей), шок;
- клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда);
- сердечно-сосудистые заболевания (в анамнезе или в настоящее время): ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда (ИМ), стенокардия); хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, окклюзирующие заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения);
- неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление (АД) выше 145/90 мм рт.ст.) (см. также раздел «Особые указания»);
- обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. раздел «Особые указания»);
- нарушение функции печени;
- хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация;
- установленная фармакологическая или наркотическая зависимость;
- тиреотоксикоз;
- доброкачественная гиперплазия предстательной железы;
- феохромоцитома;
- закрытоугольная глаукома;
- лактоацидоз (в т.ч. и в анамнезе);
- беременность и период грудного вскармливания;
- применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств (например, внутривенная урография, ангиография) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- 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 МАО (например, фентермина, фенфлурамина, дексфенфлурамина, этиламфетамина, эфедрина) или применение в течение 2 недель до приема сибутрамина и 2 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;
- возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не доказана);
- возраст старше 65 лет.

С осторожностью следует назначать 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); аритмии в анамнезе; неврологических нарушениях, включая задержку умственного развития и судороги (в т.ч. в анамнезе); эпилепсии; нарушении функции печени легкой и средней степени тяжести; нарушении функции почек (КК 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

Беременность

Применение препарата Голдлайн® КОМБИ во время беременности противопоказано. Декомпенсированный сахарный диабет во время беременности связан с повышенным риском возникновения врожденных пороков и перинатальной смертности. Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом во время приема препарата Голдлайн® КОМБИ должны пользоваться контрацептивными средствами.

Период грудного вскармливания

Противопоказано применение препарата Голдлайн® КОМБИ во время грудного вскармливания.

Фертильность

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом во время приема препарата Голдлайн® КОМБИ должны пользоваться контрацептивными средствами.

Способ применения и дозы

Режим дозирования

Применение у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией

Рекомендуемая начальная доза – 1 таблетка, содержащая 500 мг или 750 мг метформина, и 1 капсула, содержащая 10 мг сибутрамина.

Коррекция режима дозирования

Необходимо следить за динамикой изменения концентрации глюкозы в крови и динамикой снижения массы тела. Через каждые 10–15 дней рекомендуется корректировать дозу метформина на основании результатов измерения концентрации глюкозы в крови.

Максимальная суточная доза метформина составляет:

- 4 таблетки 500 мг в сутки (2000 мг);
- 2 таблетки 750 мг в сутки (1500 мг);
- 2 таблетки 1000 мг в сутки (2000 мг).

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 Голдлайн® КОМБИ не должно продолжаться более 3 месяцев у пациентов, которым за это время 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.

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

Применение у пациентов с предиабетом и дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа

При предиабете доза составляет 1000–1500 мг метформина и 10–15 мг сибутрамина в сутки.

Коррекция режима дозирования

Утром следует принимать одновременно 1 таблетку метформина и 1 капсулу сибутрамина. Рекомендуется регулярно проводить гликемический контроль для оценки необходимости дальнейшего применения препарата и коррекции дозы метформина.

Длительность лечения

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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат может применяться у пациентов с нарушением функции почек с КК 45–59 мл/мин только в случае отсутствия состояний/факторов риска, которые могут увеличивать риск развития лактоацидоза.

Функция почек (КК) должна оцениваться до начала терапии препаратом, а затем не реже 1 раза в год. У пациентов с повышенным риском прогрессирования почечной недостаточности и у пожилых людей функцию почек следует контролировать чаще (каждые 3–6 месяцев).

У пациентов с КК 45–59 мл/мин необходимо определять КК каждые 3–6 месяцев. Если КК менее 45 мл/мин, прием препарата должен быть немедленно прекращен.

Клиренс креатинина (КК) (мл/мин)	Общая максимальная суточная доза метформина	Дополнительные сведения
60–89	2000 мг	В связи со снижением функции почек следует рассмотреть возможность уменьшения дозы метформина.
45–59	2000 мг	Перед началом терапии следует изучить факторы,

		повышающие риск развития лактоацидоза (см. раздел «Особые указания»).
		Начальная доза составляет половину максимальной суточной дозы.
< 45	–	Прием противопоказан.

Пациенты пожилого возраста

Пациентам пожилого возраста дозу метформина корректируют на основании оценки функции почек, которую необходимо проводить регулярно (см. раздел «Особые указания»).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Голдлайн® КОМБИ у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Капсулы следует принимать утром, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (1 стакан воды) независимо от приема пищи. Таблетки следует принимать один раз в сутки во время ужина, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости.

Побочное действие

Частота нежелательных реакций (НР) препарата расценивается следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$).

Метформин

Нарушения метаболизма и питания:

Часто: мегалобластная анемия вследствие нарушения всасывания витамина В₁₂. При длительном приеме метформина может наблюдаться снижение всасывания витамина В₁₂. При обнаружении мегалобластной анемии необходимо учитывать возможность такой этиологии.

Очень редко: лактоацидоз (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: нарушение вкуса (металлический привкус во рту).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень часто: тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита.

Эти НР наиболее часто возникают во время начала терапии и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения их возникновения рекомендуется принимать метформин во время приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Очень редко: нарушение показателей функции печени и гепатит, которые самопроизвольно разрешаются после отмены метформина.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Очень редко: кожные реакции, такие как эритема (покраснение кожи), зуд, крапивница.

Сибутрамин

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

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень часто: сухость во рту, бессонница.

Часто: головная боль, головокружение, беспокойство, парестезии, изменение вкуса.

Нарушения со стороны сердца:

Часто: тахикардия, ощущение сердцебиения, умеренное увеличение пульса на 3–7 ударов в минуту. В отдельных случаях не исключается более выраженное увеличение частоты сердечных сокращений. Клинически значимые изменения пульса регистрируются преимущественно в начале лечения (в первые 4–8 недель).

Нарушения со стороны сосудов:

Часто: вазодилатация, умеренный подъем артериального давления в покое на 1–3 мм рт.ст. В отдельных случаях не исключается более выраженное повышение артериального давления. Клинически значимые изменения артериального давления регистрируются преимущественно в начале лечения (в первые 4–8 недель).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень часто: потеря аппетита, запор.

Часто: тошнота, 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.

Описание отдельных нежелательных реакций

В единичных случаях при лечении сибутрамином описаны следующие НР: 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.

Применение у пациентов с повышенным артериальным давлением: см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания».

В ходе постмаркетинговых исследований сибутрамина были описаны дополнительные НР, 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: судороги, кратковременные нарушения памяти. При возникновении подобных состояний препарат необходимо отменить.

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

Нарушения со стороны сердца: мерцательная аритмия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: 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: нарушение эякуляции/оргазма, импотенция, нарушение менструального цикла, маточные кровотечения.

Передозировка

Метформин

Симптомы

При применении метформина в дозе 85 г (в 42,5 раза превышающей максимальную суточную дозу) развития гипогликемии не наблюдалось. Однако в этом случае наблюдалось развитие лактоацидоза. Значительная передозировка или сопряженные факторы риска могут привести к развитию лактоацидоза (см. раздел «Особые указания»).

Лечение

В случае появления признаков лактоацидоза лечение препаратом необходимо 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. Следует проинформировать 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 необходимо немедленно отменить прием препарата Голдлайн® КОМБИ.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Метформин

Противопоказанные комбинации

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

Нерекомендуемые комбинации

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

- недостаточного питания, соблюдения низкокалорийной диеты;

– нарушения функции печени.

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

Комбинации, требующие осторожности

Некоторые лекарственные препараты (*нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ-2), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики, особенно «петлевые»*) могут оказывать негативное воздействие на функцию почек, что может увеличить риск возникновения лактоацидоза. В начале и на фоне лечения такими препаратами в комбинации с метформином необходим тщательный мониторинг функции почек.

Лекарственные средства, снижающие толерантность к глюкозе, повышающие концентрацию глюкозы крови (например, *глюкокортикостероиды (ГКС) системного и местного действия и тетракозактид, бета₂-адреномиметики, даназол, хлорпромазин* при приеме в больших дозах (100 мг в день) и *диуретики*): 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, исходя из концентрации глюкозы в крови.

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

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} .

Колесевелам при одновременном применении с метформином в форме таблеток с пролонгированным высвобождением увеличивает концентрацию метформина в плазме крови (увеличение AUC без значительного увеличения C_{max}).

Гипогликемическое действие метформина могут снижать *фенотиазиды, глюкагон, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, симпатомиметики, никотиновая кислота, изониазид, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, левотироксин натрия*.

Одновременное применение с *циметидином* снижает скорость выведения метформина, что может приводить к развитию лактоацидоза.

У здоровых добровольцев при одновременном применении метформина и *пропранолола*, а также при применении метформина и *ибупрофена* не наблюдалось изменения их фармакокинетических показателей.

Метформин уменьшает максимальную концентрацию и период полувыведения *фуросемида*.

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 применении с метформином:

- ингибиторы OCT1 (такие как верапамил) могут снизить гипогликемическое действие метформина;
- индукторы OCT1 (такие как рифампицин) могут увеличить всасывание метформина в ЖКТ и усилить его гипогликемическое действие;

- ингибиторы ОСТ2 (такие как циметидин, долутегравир, ранолозин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) могут снизить выведение метформина почками и привести к увеличению его концентрации в плазме крови;
- ингибиторы ОСТ1 и ОСТ2 (такие как кризотиниб, олапариб) могут снизить гипогликемическое действие метформина.

В связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность, особенно у пациентов с нарушением функции почек, когда эти лекарственные препараты принимаются одновременно с метформином, так как возможно повышение плазменной концентрации метформина. При необходимости может быть рассмотрен вопрос о коррекции дозы метформина, так как ингибиторы/индукторы ОСТ могут изменять эффективность метформина.

Сибутрамин

Ингибиторы микросомального окисления, в т.ч. ингибиторы изофермента CYP3A4 (кетоконазол, 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, фенobarбитал 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, наиболее часто возникающим на фоне острого

ухудшения функции почек, сердечно-легочной патологии или сепсиса. Кумуляция метформина на фоне острого ухудшения функции почек увеличивает риск возникновения лактоацидоза.

В случае обезвоживания (тяжелая диарея или рвота, лихорадка или пониженное потребление жидкости) следует временно прекратить лечение метформином и обратиться к врачу.

Лечение пациентов препаратами, способными резко ухудшать функцию почек (такими как гипотензивные препараты, диуретики или НПВП), следует начинать с осторожностью. Следует учитывать и другие сопряженные факторы риска лактоацидоза, такие как декомпенсированный сахарный диабет, кетоз, продолжительное голодание, алкоголизм, нарушение функции печени и любое другое состояние, связанное с выраженной гипоксией, а также совместное применение с лекарственными препаратами, которое может привести к лактоацидозу (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Это может помочь снизить частоту случаев возникновения лактоацидоза.

Пациенты и/или лица, осуществляющие уход за пациентами, должны быть проинформированы о риске возникновения лактоацидоза. Лактоацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болью в животе, мышечными спазмами, выраженной астенией и гипотермией с последующей комой. В случае возникновения подозрительных симптомов пациент должен прекратить прием препарата и немедленно обратиться за медицинской помощью.

Диагностическими лабораторными показателями являются снижение рН крови (менее 7,35), концентрация лактата в плазме крови выше 5 ммоль/л, повышенные анионный промежуток и отношение лактат/пируват.

Врачи должны предупреждать пациентов о риске развития и симптомах лактоацидоза.

Введение йодсодержащих контрастных веществ

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ может привести к нефропатии, что повышает риск развития лактоацидоза. Применение препарата Голдлайн® КОМБИ необходимо прекратить за 48 ч перед проведением такой процедуры и возобновить не ранее чем через 48 ч после нее при условии, что в ходе обследования не было выявлено нарушения функции почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Хирургические операции

Применение препарата Голдлайн® КОМБИ должно быть прекращено за 48 ч до проведения плановых хирургических операций под общей, спинальной или эпидуральной анестезией и может быть продолжено не ранее чем через 48 ч после хирургического вмешательства, при условии, что в ходе обследования не было выявлено нарушения функции почек.

Функция почек

Поскольку метформин выводится почками, перед началом приема препарата Голдлайн® КОМБИ и регулярно в последующем необходимо определять КК:

- не реже одного раза в год у пациентов с нормальной функцией почек;
- каждые 3–6 месяцев у пациентов с КК 45–59 мл/мин.

При КК менее 45 мл/мин применение препарата Голдлайн® КОМБИ противопоказано. Лечение должно быть приостановлено при наличии состояний, которые могут оказывать влияние на функцию почек.

Следует проявлять особую осторожность при возможном нарушении функций почек у пациентов пожилого возраста (из-за бессимптомного характера), при одновременном применении гипотензивных лекарственных средств, диуретиков или НПВП.

Сердечная недостаточность

Пациенты с сердечной недостаточностью имеют более высокий риск развития гипоксии и нарушения функции почек. Пациентам с хронической сердечной недостаточностью следует регулярно проводить мониторинг сердечной функции и функции почек во время приема препарата Голдлайн® КОМБИ.

Прием препарата Голдлайн® КОМБИ при острой сердечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности с нестабильными показателями гемодинамики противопоказан.

Другие меры предосторожности

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). Также пациентам следует регулярно делать физические упражнения.

Пациенты должны информировать врача о каком-либо проводимом лечении и любых инфекционных заболеваниях, таких как простуда, инфекции дыхательных путей или инфекции мочевыводящих путей.

Рекомендуется регулярно проводить стандартные лабораторные анализы для контроля сахарного диабета.

Рекомендуется проявлять осторожность при применении препарата Голдлайн® КОМБИ в комбинации с инсулином или другими пероральными гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины или репаглинидом и др.). Симптомами гипогликемии являются слабость, головная боль, головокружение, повышенное потоотделение, учащенное сердцебиение, нарушение зрения или нарушение концентрации внимания.

Препарат Голдлайн® КОМБИ 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 Голдлайн® КОМБИ 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 Голдлайн® КОМБИ 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 Голдлайн® КОМБИ, необходимо регулярно 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 уровень 145/90 мм рт. ст., лечение препаратом Голдлайн® КОМБИ должно быть приостановлено (см. раздел «Побочное действие»).

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 гипомagneмия (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Интервал между приемом ингибиторов МАО (в т.ч. фуразолидона, прокарбазина, селегилина) и препаратом Голдлайн® КОМБИ 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 Голдлайн® КОМБИ не следует принимать в следующий прием двойную дозу препарата, рекомендовано продолжать дальнейший прием препарата по предписанной схеме.

Длительность приема препарата Голдлайн® КОМБИ 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/м², 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, механизмами

Прием препарата Голдлайн® КОМБИ может ограничить способность к управлению транспортными средствами и механизмами. В период применения препарата Голдлайн® КОМБИ 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 таблеток с пролонгированным высвобождением и капсул, 500 мг и 10 мг+158,5 мг; 500 мг и 15 мг+153,5 мг; 750 мг и 10 мг+158,5 мг; 750 мг и 15 мг+153,5 мг; 1000 мг и 10 мг+158,5 мг; 1000 мг и 15 мг+153,5 мг.

По 10 таблеток с пролонгированным высвобождением в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и фольги алюминиевой. По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и фольги алюминиевой.

В картонную пачку из картона коробочного вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают:

- по 1 контурной ячейковой упаковке таблеток с пролонгированным высвобождением метформина и по 1 контурной ячейковой упаковке капсул сибутрамина + целлюлозы микрокристаллической, или
- по 2 контурные ячейковые упаковки таблеток с пролонгированным высвобождением метформина и по 2 контурные ячейковые упаковки капсул сибутрамина + целлюлозы микрокристаллической, или
- по 3 контурные ячейковые упаковки таблеток с пролонгированным высвобождением метформина и по 3 контурные ячейковые упаковки капсул сибутрамина + целлюлозы микрокристаллической, или
- по 4 контурные ячейковые упаковки таблеток с пролонгированным высвобождением метформина и по 4 контурные ячейковые упаковки капсул сибутрамина + целлюлозы микрокристаллической, или
- по 5 контурных ячейковых упаковок таблеток с пролонгированным высвобождением метформина и по 5 контурных ячейковых упаковок капсул сибутрамина + целлюлозы микрокристаллической, или
- по 6 контурных ячейковых упаковок таблеток с пролонгированным высвобождением метформина и по 6 контурных ячейковых упаковок капсул сибутрамина + целлюлозы микрокристаллической, или
- по 7 контурных ячейковых упаковок таблеток с пролонгированным высвобождением метформина и по 7 контурных ячейковых упаковок капсул сибутрамина + целлюлозы микрокристаллической, или
- по 8 контурных ячейковых упаковок таблеток с пролонгированным высвобождением метформина и по 8 контурных ячейковых упаковок капсул сибутрамина + целлюлозы микрокристаллической, или
- по 9 контурных ячейковых упаковок таблеток с пролонгированным высвобождением метформина и по 9 контурных ячейковых упаковок капсул сибутрамина + целлюлозы микрокристаллической.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

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

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

Изварино Фарма АБ, Швеция

c/o Moore Stephens Malmö AB, Box 4051, 203 11 MALMÖ

Производитель

ООО «Изварино Фарма», Россия

108817, г. Москва, поселение Внуковское, Внуковское шоссе 5-й км, домовладение 1, стр. 1.

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Изварино Фарма», Россия

108817, г. Москва, поселение Внуковское, Внуковское шоссе 5-й км, домовладение 1, стр. 1.

Тел.: +7 495 232 56 55

Факс: +7 495 232 56 54