

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 004576 - 111217

ИНСТРУКЦИЯ

СОГЛАСОВАНО

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Випдомет[®]

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Випдомет[®]

МНН или группировочное наименование: алоглиптин + метформин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка 12,5 мг + 500 мг содержит

Действующие вещества:

алоглиптина бензоат 17 мг (в пересчете на алоглиптин 12,5 мг), метформина гидрохлорид 500 мг.

Вспомогательные вещества:

Ядро:

маннитол 70 мг, целлюлоза микрокристаллическая 53,9 мг, повидон К30 33 мг, кросповидон 35,9 мг, магния стеарат 2,2 мг.

Пленочная оболочка:

гипромеллоза 2910 14 мг, тальк 2,05 мг, титана диоксид 1,93 мг, краситель железа оксид желтый 0,02 мг.

1 таблетка 12,5 мг + 1000 мг содержит

Действующие вещества:

алоглиптина бензоат 17 мг (в пересчете на алоглиптин 12,5 мг), метформина гидрохлорид 1000 мг.

Вспомогательные вещества:

Ядро:

маннитол 70 мг, целлюлоза микрокристаллическая 96 мг, повидон К30 61 мг, кросповидон 66 мг, магния стеарат 4 мг.

Пленочная оболочка:

гипромеллоза 2910 28 мг, тальк 4,1 мг, титана диоксид 3,86 мг, краситель железа оксид желтый 0,04 мг.

Описание

Дозировка 12,5 мг + 500 мг

Светло-желтые, продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «12.5/500» на одной стороне и гравировкой «322М» на другой.

Дозировка 12,5 мг + 1000 мг

Светло-желтые, продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «12.5/1000» на одной стороне и гравировкой «322М» на другой.

Фармакотерапевтическая группа

Гипогликемическое средство для перорального применения комбинированное (дипептидилпептидазы-4 ингибитор + бигуанид).

Код АТХ: A10BD13

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Препарат Випдомет® представляет собой комбинацию двух гипогликемических средств с взаимодополняющими и разными механизмами действия, предназначенную для улучшения контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: алоглиптина, ингибитора фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), и метформина, представителя класса бигуанидов.

Алоглиптин

Алоглиптин является сильнодействующим и высокоселективным ингибитором ДПП-4. Его избирательность в отношении ДПП-4 более чем в 10 000 раз превосходит его действие в отношении других родственных ферментов, включая ДПП-8 и ДПП-9. ДПП-4 является основным ферментом, участвующим в быстром разрушении гормонов семейства инкретинов: глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (ГИП). Гормоны семейства инкретинов секретируются в кишечнике, их концентрация повышается в ответ на прием пищи. ГПП-1 и ГИП увеличивают синтез инсулина и его секрецию бета-клетками поджелудочной железы. ГПП-1 также ингибирует секрецию глюкагона и уменьшает продукцию глюкозы печенью.

Поэтому, повышая концентрацию инкретинов, алоглиптин увеличивает глюкозозависимую секрецию инсулина и уменьшает секрецию глюкагона при повышенной концентрации глюкозы в крови. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа с гипергликемией эти изменения секреции инсулина и глюкагона приводят к снижению концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и уменьшению концентрации глюкозы в плазме крови как натощак, так и постпрандиально.

Метформин

Метформин – бигуанид с гипогликемическим действием, снижающий как базальное, так и постпрандиальное содержание 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 внутриклеточного гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу. Увеличивает транспортную емкость специфических типов мембранных переносчиков глюкозы (ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-4).

Метформин оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

Фармакокинетика

Алоглиптин

Фармакокинетика алоглиптина схожа у здоровых лиц и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Всасывание

Абсолютная биодоступность алоглиптина составляет приблизительно 100 %.

У здоровых лиц после однократного перорального приема до 800 мг алоглиптина отмечалась быстрая абсорбция препарата с временем достижения максимальной концентрации в плазме крови (TC_{max}) алоглиптина в интервале от 1 до 2 ч с момента приема.

Ни у здоровых добровольцев, ни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа не наблюдалось клинически значимой кумуляции алоглиптина после многократного приема.

Площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) алоглиптина пропорционально увеличивается при однократном приеме в терапевтическом диапазоне доз от 6,25 мг до 100 мг. Коэффициент межиндивидуальной вариабельности AUC алоглиптина у пациентов небольшой (17 %).

AUC (0-inf) алоглиптина после однократного приема была схожа с

AUC (0-24) после приема такой же дозы один раз в сутки в течение 6 дней. Это указывает на отсутствие временной зависимости в кинетике алоглиптина после многократного приема.

Распределение

После однократного внутривенного введения алоглиптина в дозе 12,5 мг у здоровых добровольцев объем распределения в терминальной фазе составлял 417 л, что указывает на то, что алоглиптин хорошо распределяется в тканях.

Связь с белками плазмы составляет примерно 20-30 %.

Метаболизм

Алоглиптин не подвергается интенсивному метаболизму, от 60 до 70 % алоглиптина выводится в неизменном виде почками.

После введения ^{14}C -меченного алоглиптина внутрь были определены два основных метаболита: N-деметилованный алоглиптин, М-I (< 1 % исходного вещества), и N-ацетилованный алоглиптин, М-II (< 6 % исходного вещества). М-I является активным метаболитом и высокоселективным ингибитором ДПП-4, схожим по действию с алоглиптином; М-II не проявляет ингибирующую активность по отношению к ДПП-4 или другим ДПП-ферментам.

В исследованиях *in vitro* было выявлено, что CYP2D6 и CYP3A4 участвуют в ограниченном метаболизме алоглиптина.

Также исследования *in vitro* показывают, что алоглиптин не индуцирует CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 и не ингибирует CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4 в концентрациях, достигаемых при рекомендуемой дозе 25 мг алоглиптина. В условиях *in vitro* алоглиптин может в небольшой степени индуцировать CYP3A4, однако в условиях *in vivo* алоглиптин не индуцирует CYP3A4.

Исследования *in vitro* показывают, что алоглиптин не ингибирует почечные транспортеры органических анионов человека первого (OAT1) и третьего (OAT3) типов, а также почечные транспортеры органических катионов человека 2 типа (OCT2).

Алоглиптин существует преимущественно в виде (R)-энантиомера (> 99 %). В условиях *in vivo* он или в небольших количествах, или вообще не подвергается хиральному преобразованию в (S)-энантиомер. (S)-энантиомер не обнаруживается при приеме алоглиптина в терапевтических дозах.

Выведение

После перорального приема ^{14}C – меченного алоглиптина 76 % общей радиоактивности было выведено почками и 13 % - через кишечник.

Средний почечный клиренс алоглиптина (170 мл/мин) был больше, чем средняя скорость

клубочковой фильтрации (около 120 мл/мин), что позволяет предположить, что алоглиптин частично выводится за счет активной почечной экскреции. Средний терминальный период полувыведения алоглиптина ($T_{1/2}$) составляет приблизительно 21 ч.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Исследование алоглиптина в дозе 50 мг в сутки было проведено у пациентов с различной степенью тяжести хронической почечной недостаточности. Включенные в исследование пациенты в соответствии с формулой Кокрофта-Голта были разделены на 4 группы: пациенты с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина от 50 до 80 мл/мин), средней степени тяжести (клиренс креатинина от 30 до 50 мл/мин) и тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), а также с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, нуждающиеся в гемодиализе.

AUC алоглиптина у пациентов с легкой почечной недостаточностью увеличивалась приблизительно в 1,7 раз по сравнению с контрольной группой. Тем не менее данное увеличение AUC находилось в пределах допустимого отклонения для контрольной группы, поэтому коррекция дозы препарата у таких пациентов не требуется (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Увеличение AUC алоглиптина приблизительно в два раза по сравнению с контрольной группой отмечалось у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести, приблизительно четырехкратное увеличение AUC отмечалось у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, а также у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности по сравнению с контрольной группой. Пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности проводили гемодиализ сразу же после приема алоглиптина. Около 7 % дозы удалялось из организма в течение трехчасового сеанса диализа.

Другие группы пациентов

Возраст (65-81 лет), пол, раса, масса тела пациентов не оказывали клинически значимого воздействия на фармакокинетические параметры алоглиптина. Коррекции дозы алоглиптина не требуется (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Фармакокинетика у детей до 18 лет не исследовалась (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Метформин

Всасывание

TC_{max} после перорального приема метформина составляет около 2,5 ч. Абсолютная

биодоступность метформина гидрохлорида составляет от 50 до 60 % у здоровых добровольцев. После приема внутрь 20-30 % неабсорбированной фракции метформина выводится через кишечник.

Всасывание метформина является насыщаемым и неполным. Предполагается, что фармакокинетика всасывания метформина не является линейной.

При применении метформина в рекомендованных дозах и режиме равновесные плазменные концентрации (обычно < 1 мкг/мл) достигаются примерно в течение 24-48 ч. По данным контролируемых клинических исследований максимальные плазменные концентрации препарата не превышали значения 4 мкг/мл, даже после приема максимальных доз препарата.

Распределение

Связь с белками плазмы незначительна. Метформин распределяется в эритроцитах. Среднее значение максимальной концентрации ($C_{\max}$) 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.

Метаболизм

Метаболитов у человека не обнаружено.

Выведение

Метформин выводится из организма в неизмененном 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 $T_{1/2}$ составляет около 6,5 ч.

При нарушенной функции почек клиренс метформина снижается пропорционально клиренсу креатинина, увеличивается $T_{1/2}$, что может приводить к увеличению концентрации метформина в плазме.

Показания к применению

Сахарный диабет 2 типа (СД2) у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше для улучшения гликемического контроля в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам:

Монотерапия

У пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии на фоне монотерапии метформином, или в качестве замещения у тех, кто уже получает комбинированное лечение метформином и алоглиптином в виде монопрепаратов.

Комбинированная терапия

В комбинации с пиоглитазоном (тройная комбинация: метформин + алоглиптин + пиоглитазон), когда терапия метформином и пиоглитазоном не приводит к адекватному контролю гликемии.

В комбинации с инсулином (тройная комбинация: метформин + алоглиптин + инсулин), когда терапия инсулином и метформином не приводит к адекватному контролю гликемии.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к алоглиптину, или метформину, или к любому вспомогательному веществу, или серьезные реакции гиперчувствительности к любому ДПП-4 ингибитору в анамнезе, в том числе анафилактические реакции, анафилактический шок и ангионевротический отек;
- сахарный диабет 1 типа;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома;
- почечная недостаточность средней или тяжелой степени (клиренс креатинина менее 60 мл/мин);
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек:
 - дегидратация (повторная рвота, диарея);
 - лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания;
 - состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхо-легочные заболевания);
- клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний/состояний, которые могут приводить к тканевой гипоксии (в том числе острая и хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда);
- печеночная недостаточность, нарушение функции печени;
- острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм;
- лактоацидоз (в том числе и в анамнезе);
- соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут);
- применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащего контрастного вещества (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. раздел «Особые указания»);

- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст пациента до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности;
- совместное применение с производными сульфонилмочевины в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности (см. раздел «Особые указания»).

С осторожностью

- у пациентов в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза (см. раздел «Особые указания»);
- применение препарата Випдомет[®] в комбинации с пиоглитазоном (см. раздел «Особые указания»);
- у пациентов с панкреатитом в анамнезе.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные о безопасности применения препарата Випдомет[®] у беременных женщин отсутствуют. Исследования на беременных крысах показали токсичность комбинированной терапии алоглиптином и метформином на репродуктивную систему при введении доз примерно в 5-20 раз превосходящих рекомендованные дозы для человека (для метформина и алоглиптина соответственно). Применение препарата Випдомет[®] во время беременности противопоказано.

Алоглиптин

Данные о безопасности применения алоглиптина у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных не показали прямого или непрямого негативного воздействия алоглиптина на репродуктивную систему.

Метформин

Ограниченное количество данных свидетельствует о том, что прием метформина у беременных женщин не увеличивает риск развития врожденных пороков у детей.

Исследования на животных не показали прямого или непрямого негативного воздействия метформина в клинически значимых дозах на репродуктивную систему.

Период грудного вскармливания

Отсутствуют данные о проникновении в грудное молоко у животных алоглиптина и метформина при комбинированной терапии. При монотерапии алоглиптином или метформином исследования на животных показали, что алоглиптин и метформин

проникают в молоко кормящих крыс. Нет данных по проникновению алоглиптина в грудное молоко человека. Метформин проникает в грудное молоко у людей в небольших количествах, поэтому нельзя исключить риск возникновения побочных эффектов у грудных детей.

В связи с этим применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь.

Препарат Випдомет® следует принимать по 1 таблетке 2 раза в сутки одновременно с приемом пищи с целью уменьшения нежелательных воздействий со стороны желудочно-кишечного тракта. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой.

В случае если пациент пропустил прием препарата Випдомет®, он должен принять его сразу после того, как вспомнит о пропущенном приеме препарата. Не следует принимать двойную дозу препарата Випдомет® одновременно, в данном случае прием дозы следует пропустить.

Доза препарата Випдомет® должна подбираться индивидуально.

Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии при монотерапии метформином: рекомендуемая доза препарата Випдомет® составляет 1 таблетка 12,5 мг + 500 мг или 12,5 мг + 1000 мг 2 раза в сутки в зависимости от уже принимаемой дозы метформина, что соответствует 25 мг алоглиптина и 1000 мг или 2000 мг метформина в сутки.

Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии при комбинированной терапии метформином и пиоглитазоном в максимально переносимой дозе: препарат Випдомет® назначают в дополнение к пиоглитазону, при этом принимаемая доза пиоглитазона должна быть сохранена. Рекомендуемая доза препарата Випдомет® составляет 1 таблетка 12,5 мг + 500 мг или 12,5 мг + 1000 мг 2 раза в сутки в зависимости от уже принимаемой дозы метформина, что соответствует 25 мг алоглиптина и 1000 мг или 2000 мг метформина в сутки.

При проведении данной терапии следует соблюдать осторожность в связи с риском развития гипогликемии. В случае развития гипогликемии возможно рассмотрение снижения применяемых доз метформина или пиоглитазона.

В качестве замещения у пациентов, принимающих алоглиптин и метформин в виде монопрепаратов (в качестве комбинации алоглиптина и метформина или как часть комбинации с инсулином – алоглиптин, метформин и инсулин): суточная доза алоглиптина

и метформина в составе препарата Випдомет[®] должна соответствовать суточным дозам алоглиптина и метформина, принимаемым ранее. Разовая доза алоглиптина в составе препарата Випдомет[®] должна быть снижена в 2 раза (12,5 мг), поскольку таблетка принимается 2 раза в сутки, при этом разовая доза метформина должна оставаться неизменной (500 мг или 1000 мг).

Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии на фоне терапии комбинацией метформина в максимально переносимой дозе и инсулина: доза препарата Випдомет[®] должна обеспечивать прием алоглиптина в дозе 12,5 мг 2 раза в сутки (общая суточная доза алоглиптина 25 мг) и прием метформина в ранее принимаемой дозе.

Во избежание риска развития гипогликемии возможно снижение дозы инсулина.

Максимальная рекомендованная суточная доза препарата Випдомет[®] составляет 2 таблетки (25 мг алоглиптина).

Отдельные группы пациентов

Пожилые пациенты (в возрасте ≥ 65 лет)

Не требуется коррекции дозы препарата Випдомет[®] у пациентов в возрасте ≥ 65 лет. Следует проявлять осторожность при подборе доз алоглиптина ввиду возможного нарушения функции почек у данной группы пациентов.

Применение у детей и подростков

Данные по эффективности и безопасности применения препарата у пациентов возраста менее 18 лет отсутствуют.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина ≥ 60 мл/мин) не требуется коррекции дозы препарата Випдомет[®] (см. раздел «Фармакокинетика»).

Поскольку препарат Випдомет[®] содержит метформин, препарат не должен применяться у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести или тяжелой почечной недостаточностью, а также с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, нуждающихся в диализе (клиренс креатинина < 60 мл/мин) (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания» и «Фармакокинетика»).

Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется проводить оценку функции почек до начала лечения препаратом Випдомет[®] и периодически в процессе лечения (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Препарат Випдомет[®] не должен применяться у пациентов с печеночной недостаточностью (см. разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

Побочное действие

Частота побочных эффектов препарата расценивается следующим образом:

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: $< 1/10\ 000$

Частота не установлена (отмечены в пост-маркетинговый период).

Инфекционные и паразитарные заболевания:

Часто: инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: головная боль, нарушение вкуса — металлический привкус во рту (для метформина).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень часто (для метформина): боль в животе, диарея, потеря аппетита, тошнота, рвота.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта наиболее часто возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать препарат 2 раза в сутки во время или после приема пищи.

Часто: боль в животе, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастроэнтерит, диарея, рвота, гастрит.

Частота не установлена (для алоглиптина): острый панкреатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто: зуд, сыпь.

Очень часто (для метформина): эритема (покраснение кожи), зуд, крапивница.

Частота не установлена (для алоглиптина): эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса-Джонсона, полиморфная эритема, ангионевротический отек, крапивница.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Частота не установлена (для алоглиптина): реакции гиперчувствительности, включая анафилактическую реакцию.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Очень редко (для метформина): нарушение показателей функции печени и гепатит.

Частота не установлена (для алоглиптина): нарушение функции печени, в том числе печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Очень редко (для метформина): лактоцидоз, дефицит витамина В₁₂. При длительном приеме метформина может наблюдаться снижение всасывания витамина В₁₂. При обнаружении мегалобластной анемии необходимо учитывать возможность такой этиологии.

Передозировка

Данные по передозировке комбинированного препарата Випдомет[®] отсутствуют.

Алоглиптин

Максимальная доза алоглиптина, применяемая в клинических исследованиях, составляла 800 мг/сут у здоровых добровольцев и 400 мг/сут у пациентов с СД2 в течение 14 дней. Это в 32 и 16 раз соответственно превышает рекомендуемую суточную дозу 25 мг алоглиптина.

Какие-либо серьезные нежелательные явления при приеме препарата в этих дозах отсутствовали.

При передозировке может быть рекомендовано промывание желудка и симптоматическое лечение.

Алоглиптин слабо диализируется. В клинических исследованиях только 7 % дозы удалялось из организма в течение трехчасового сеанса гемодиализа. Данных об эффективности перитонеального диализа алоглиптина нет.

Метформин

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

В случае передозировки препарата Випдомет[®] в дополнение к перечисленным выше методам терапии проводят симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Алоглиптин и метформин

Одновременный прием алоглиптина (по 100 мг 1 раз в сутки) и метформина гидрохлорида (по 1000 мг 2 раза в сутки) в течение 6 дней у здоровых добровольцев не сопровождался клинически значимыми изменениями фармакокинетических параметров алоглиптина или метформина.

Исследований фармакокинетического взаимодействия препарата Випдомет® с другими лекарственными средствами не проводили, далее приводятся данные по взаимодействию, имеющиеся для каждого из действующих веществ препарата в отдельности.

Влияние других лекарственных препаратов на алоглиптин

Алоглиптин в основном выводится в неизменном виде почками и лишь в незначительной степени метаболизируется ферментной системой цитохрома P450 (CYP). Поэтому взаимодействия с ингибиторами CYP не наблюдалось и не ожидается.

В клинических исследованиях по взаимодействию с другими лекарственными средствами на фармакокинетические параметры алоглиптина не оказывали клинически значимого влияния следующие препараты: гемфиброзил (ингибитор CYP2C8/9), флуконазол (ингибитор CYP2C9), кетоконазол (ингибитор CYP3A4), циклоспорин (ингибитор p-гликопротеина), воглибоза (ингибитор α -гликозидазы), дигоксин, метформин, циметидин, пиоглитазон и аторвастатин.

Влияние алоглиптина на другие лекарственные препараты

В исследованиях *in vitro* показано, что алоглиптин не ингибирует и не индуцирует изоформы CYP 450 в концентрациях, достигаемых при применении алоглиптина в рекомендуемой дозе 25 мг. Взаимодействия с субстратами изоформам CYP 450 не наблюдалось и не ожидается.

В исследованиях *in vitro* выявлено, что алоглиптин не является ни субстратом, ни ингибитором OAT1, OAT3 или OCT2. Кроме того, данные клинических исследований не показывают взаимодействия с ингибиторами или субстратами p-гликопротеина.

В клинических исследованиях по взаимодействию с другими лекарственными средствами алоглиптин не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику следующих препаратов: кофеина, (R)- и (S)-варфарина, пиоглитазона, глибенкламида, толбутамида, декстрометорфана, аторвастатина, мидазолама, пероральных контрацептивов (норэтиндрона и этинилэстрадиола), дигоксина, фексофенадина, метформина или циметидина. Основываясь на этих данных, алоглиптин не ингибирует изоферменты системы цитохрома CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, p-гликопротеин и OCT2.

Алоглиптин не оказывал воздействия на протромбиновый индекс или Международное нормализованное отношение (МНО) у здоровых добровольцев при одновременном приеме с варфарином.

Комбинация алоглиптина с другими гипогликемическими препаратами

Прием алоглиптина в комбинации с метформином, или пиоглитазоном (тиазолидиндион), или ингибитором α -гликозидазы, или глибенкламидом (производное сульфонилмочевины) не показал клинически значимых фармакокинетических взаимодействий.

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. Прием препарата Випдомет® необходимо прекратить 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 почечная функция была признана нормальной.

Нерекомендуемые комбинации

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

- недостаточного питания (голодания), соблюдения низкокалорийной диеты;
- печеночной недостаточности.

Следует избегать употребления алкоголя и приема лекарственных средств, содержащих этанол.

Катионные лекарственные средства (амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм и ванкомицин, циметидин), секретирующиеся в почечных канальцах, конкурируют с метформином за канальцевые транспортные системы и могут приводить к увеличению его $C_{\max}$. Рекомендуется тщательно контролировать гликемию и корректировать дозу препарата Випдомет® и катионных препаратов, выделяемых путем канальцевой секреции, в соответствии с рекомендуемым способом применения, в случае их одновременного применения.

Комбинации, требующие осторожности

Лекарственные средства с непрямым гипергликемическим действием, например *глюкокортикостероиды* (ГКС системного и местного действия) и *тетракозактид*, *бета₂-адреномиметики*, *даназол*, *хлорпромазин* при приеме в больших дозах (100 мг в сутки) и *диуретики*: может потребоваться более частый контроль концентрации глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости доза препарата Випдомет® может быть скорректирована в процессе лечения и после его прекращения, исходя из уровня гликемии.

Гипотензивные лекарственные средства класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) могут снижать концентрацию глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу препарата Випдомет®.

Диуретики: одновременный прием «петлевых» диуретиков может привести к развитию

лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности. Не следует назначать препарат Випдомет[®], если клиренс креатинина ниже 60 мл/мин.

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

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

Особые указания

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 пациентов с сахарным диабетом с тяжелой 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 расстройствами и/или болью в животе и/или выраженной астенией.

Лактоацидоз характеризуется ацидотической одышкой и гипотермией с последующей комой. Диагностическими лабораторными показателями являются снижение pH крови (менее 7,25), концентрация лактата в плазме крови выше 5 ммоль/л, повышенные анионный промежуток и отношение лактат/пируват. При подозрении на лактоацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу (см. раздел «Передозировка»).

Функция почек

Алоглиптин и метформин преимущественно выводятся почками. Риск лактоацидоза, связанного с приемом метформина, повышается по мере увеличения степени нарушения функции почек, поэтому перед началом лечения и регулярно в последующем необходимо определять клиренс креатинина: не реже одного раза в год у пациентов с нормальной функцией почек, и 2-4 раза в год у пожилых пациентов, а также у пациентов с клиренсом креатинина на нижней границе нормы.

Следует проявлять особую осторожность при возможном нарушении функций почек у пожилых пациентов при одновременном применении гипотензивных препаратов, диуретиков или нестероидных противовоспалительных препаратов.

Печеночная недостаточность

Нет клинических данных о применении препарата Випдомет[®] у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью). Применение препарата у таких групп пациентов не рекомендуется.

Хирургические операции

Применение метформина 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 функция почек была признана нормальной.

Применение с другими гипогликемическими лекарственными средствами

Препарат Випдомет[®] не рекомендуется применять в сочетании с производными сульфонилмочевины, поскольку безопасность и эффективность не исследовались.

С целью уменьшения риска развития гипогликемии рекомендуется снижение дозы инсулина и пиоглитазона при одновременном применении с препаратом Випдомет[®] (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Изменение клинического статуса пациента с адекватно контролируемым ранее СД2

При проявлении лабораторных отклонений или клинических симптомов заболевания у пациентов с прежде адекватно контролируемым СД2 на фоне лечения препаратом Випдомет[®], у пациентов следует незамедлительно исключить в первую очередь кетоацидоз или лактоацидоз по результатам анализа крови на электролиты и кетоны, плазменную концентрацию глюкозы, а также pH крови, концентрации лактата и пирувата, а также плазменную концентрацию метформина. При развитии ацидоза любой этиологии дальнейший прием препарата Випдомет[®] отменяют и предпринимают меры по коррекции ацидоза.

Острый панкреатит

В обобщенном анализе 13 клинических исследований применения алоглиптина в дозе 25 мг/сут, 12,5 мг/сут, препарата сравнения и плацебо частота развития острого панкреатита составила 2, 1, 1 или 0 случаев на 1000 пациенто-лет в каждой группе соответственно. В исследовании сердечно-сосудистых исходов частота выявления острого панкреатита у пациентов, проходивших лечение алоглиптином или плацебо, составила 3 и 2 случая на 1000 пациенто-лет соответственно. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита: стойкая, сильная боль в животе, которая может иррадиировать в спину. При подозрении на развитие острого панкреатита прием препарата Випдомет[®] прекращают; при подтверждении развития острого панкреатита прием препарата не возобновляют. Нет данных о том, существует ли повышенный риск развития панкреатита на фоне приема препарата алоглиптина у

пациентов с панкреатитом в анамнезе. Поэтому пациентам с панкреатитом в анамнезе следует соблюдать осторожность.

Влияние на функцию печени

Были получены постмаркетинговые сообщения о нарушениях функции печени, включая печеночную недостаточность при приеме алоглиптина. Их связь с применением препарата не была установлена. Однако пациентов необходимо тщательно обследовать на наличие возможных отклонений функциональных проб печени. Если обнаружены отклонения в функциональных пробах печени и альтернативная этиология их возникновения не установлена, следует рассмотреть прекращение лечения препаратом.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Препарат Випдомет[®] не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Тем не менее необходимо учитывать риск развития гипогликемии при применении препарата в сочетании с другими гипогликемическими препаратами (инсулином или пиоглитазоном) и соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 12,5 мг + 500 мг, 12,5 мг + 1000 мг.

По 7 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в Ал/Ал блистер, по 2, 4 или 8 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Такеда Фармасьютикалс США, Инк.

18