

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Випдомет® 850

Регистрационный номер: ЛП-005825

Торговое наименование: Випдомет® 850

Группировочное наименование: алоглиптин + метформин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка 12,5 мг + 850 мг содержит:

Действующие вещества:

алоглиптина бензоат - 17 мг (в пересчете на алоглиптин - 12,5 мг), метформина гидрохлорид - 850 мг.

Вспомогательные вещества:

Ядро:

маннитол - 70 мг, целлюлоза микрокристаллическая (РН-101) - 83,2 мг, повидон К30 - 52,6 мг, кросповидон - 56,8 мг, магния стеарат - 3,4 мг.

Пленочная оболочка:

гипромеллоза 2910 - 23,07 мг, тальк - 3,42 мг, титана диоксид - 3,21 мг, краситель железа оксид желтый - 0,3 мг.

Описание

Светло-желтые, продолговатые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой «12.5/850» на одной стороне и гравировкой «322M» на другой.

Фармакотерапевтическая группа

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

Код АТХ: А10BD13

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Препарат Випдомет® 850 представляет собой комбинацию двух гипогликемических средств с взаимодополняющими и разными механизмами действия, предназначенную для улучшения контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2): 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 СД2 с гипергликемией эти изменения секреции инсулина и глюкагона приводят к снижению концентрации гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и уменьшению концентрации глюкозы в плазме крови как натощак, так и постпрандиально.

Метформин

Метформин – бигуанид с гипогликемическим действием, 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 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 концентрацию общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

Фармакокинетика

АЛОГЛИПТИН

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

Всасывание

Абсолютная биодоступность алоглиптина составляет приблизительно 100 %.

У здоровых добровольцев 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 степени почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), а также с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, нуждающиеся в гемодиализе.

AUC алоглиптина у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени 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 почечной недостаточностью тяжелой степени, 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 и подростков до 18 лет не исследовалась (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Метформин

Всасывание

$T_{C_{max}}$ после перорального приема метформина составляет около 2,5 ч. Абсолютная биодоступность метформина 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 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 $T_{1/2}$ 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 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

- гиперчувствительность к алоглиптину, или метформину, или любому вспомогательному веществу в составе препарата, 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;
- лактоацидоз (в том числе в анамнезе);
- почечная недостаточность средней или тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) 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, бронхолегочные 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;
- 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[®] 850 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[®] 850 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® 850 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 нежелательных реакций у ребенка на грудном вскармливании.

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

Способ применения и дозы

Препарат принимают внутрь.

Препарат Випдомет® 850 следует принимать по 1 таблетке 2 раза в сутки одновременно с приемом пищи с целью уменьшения нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, запивая водой.

В случае если пациент пропустил прием препарата Випдомет® 850, он должен принять его сразу после того, как вспомнит о пропущенном приеме препарата. Не следует принимать двойную дозу препарата Випдомет® 850 одновременно, в данном случае прием дозы следует пропустить.

Доза препарата Випдомет® 850 должна подбираться индивидуально.

Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии при монотерапии метформином: рекомендуемая доза препарата Випдомет® 850 составляет 1 таблетка 12,5 мг + 850 мг 2 раза в сутки в зависимости от уже принимаемой дозы метформина, что соответствует 25 мг алоглиптина и 1700 мг метформина в сутки.

Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии при комбинированной терапии метформином и пиоглитазоном в максимально переносимой дозе: препарат Випдомет® 850 назначают в дополнение к пиоглитазону, при этом принимаемая доза пиоглитазона должна быть сохранена. Рекомендуемая доза препарата Випдомет® 850 составляет 1 таблетка 12,5 мг + 850 мг 2 раза в сутки в зависимости от уже принимаемой дозы метформина, что соответствует 25 мг алоглиптина и 1700 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® 850 должна соответствовать суточным дозам алоглиптина и метформина, принимаемым ранее. Так как препарат Випдомет® 850 принимается 2 раза в сутки, суточная доза алоглиптина, принимаемая ранее в виде монопрепарата алоглиптина (25 мг) должна быть разделена на 2 приема, при этом доза метформина должна оставаться без изменений.

Для пациентов, не достигших адекватного контроля гликемии на фоне терапии комбинацией метформина в максимально переносимой дозе и инсулина: доза препарата Випдомет® 850 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® 850 составляет 2 таблетки (25 мг алоглиптина).

Применение препарата в особых клинических группах пациентов

Пожилые пациенты (в возрасте ≥ 65 лет)

Не требуется коррекции дозы препарата Випдомет® 850 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 в возрасте

менее 18 лет отсутствуют.

У пациентов с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина ≥ 60 мл/мин) не требуется коррекции дозы препарата Випдомет[®] 850 (см. раздел «Фармакокинетика»). Препарат Випдомет[®] 850 не рекомендуется применять у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина в интервале ≥ 30 до < 60 мл/мин), поскольку данным пациентам показана меньшая дозировка алоглиптина, чем представлена в фиксированной комбинации препарата Випдомет[®] 850.

Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется проводить оценку функции почек до начала лечения препаратом Випдомет[®] 850 и периодически в процессе лечения (см. раздел «Особые указания»).

У пациентов с нарушением функции печени

Препарат Випдомет[®] 850 не должен применяться у пациентов с печеночной недостаточностью (см. разделы «Противопоказания» и «Фармакокинетика»).

Побочное действие

Нежелательные реакции при применении препарата распределены по системно-органным классам в соответствии с MedDRA с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ:

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 (невозможно установить частоту возникновения на основании имеющихся данных).

Таблица 1: Нежелательные реакции

Класс систем органов Нежелательная реакция	Частота нежелательных реакций		
	Алоглиптин	Метформин	Випдомет [®]
Инфекционные и паразитарные заболевания			
Инфекции верхних дыхательных путей	Часто	–	Часто
Назофарингит	Часто	–	Часто
Нарушения со стороны иммунной системы			
Реакции гиперчувствительности, включая анафилактическую реакцию	Частота не установлена	–	–
Нарушения со стороны обмена веществ и питания			
Лактоацидоз	–	Очень редко	–
Дефицит витамина В ₁₂	–	Очень редко	–
Гипогликемия (в случае совместного применения с препаратом, сульфонилмочевины или инсулином)	Часто	–	Часто
Нарушения со стороны нервной системы			
Головная боль	Часто	–	Часто
Металлический привкус во рту	–	Часто	–
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта			
Гастроэнтерит	–	–	Часто
Боль в животе	Часто	Очень часто	Часто
Диарея	Часто	Очень часто	Часто
Рвота	–	Очень часто	Часто
Гастрит	–	–	Часто
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	Часто	–	Часто
Потеря аппетита	–	Очень часто	–
Тошнота	–	Очень часто	–
Острый панкреатит	Частота не установлена	–	–

Класс систем органов Нежелательная реакция	Частота нежелательных реакций		
	Алоглиптин	Метформин	Випдомет®
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			
Гепатит	–	Очень редко	–
Нарушение показателей функции печени	–	Очень редко	–
Нарушения функции печени, в том числе печеночная недостаточность	Частота не установлена	–	–
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			
Интерстициальный нефрит	Частота не установлена	–	–
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			
Зуд	Часто	Очень редко	Часто
Сыпь	Часто	–	Часто
Эритема (покраснение кожи)	–	Очень редко	–
Экфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса–Джонсона	Частота не установлена	–	–
Полиморфная эритема	Частота не установлена	–	–
Ангioneвротический отек	Частота не установлена	–	–
Крапивница	Частота не установлена	Очень редко	–
Буллезный пемфигоид	Частота не установлена	–	–

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

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.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

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[®] 850 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 диализуется. 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[®] 850 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 (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[®] 850 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), циклоsporин (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 (норэтистерона 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® 850 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® 850 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.

Некоторые лекарственные препараты могут оказывать неблагоприятное действие на функцию почек, что может повысить риск развития лактоацидоза, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-II и антагонисты рецепторов ангиотензина II. В случае применения данных препаратов в комбинации с метформином необходимо тщательно контролировать функцию почек.

Гипотензивные лекарственные средства класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) могут снижать концентрацию глюкозы в крови.

Диуретики: одновременный прием «петлевых» диуретиков может привести к развитию лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности. Не следует назначать препарат Випдомет® 850, 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.

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 может снижать действие антикоагулянтов непрямого действия.

Субстраты транспортера органических катионов 1 и 2 (ОСТ1 и ОСТ2)

Метформин является субстратом органических катионов ОСТ1 и ОСТ2.

При совместном применении с метформином:

- ингибиторы ОСТ1 (такие как верапамил) могут снизить гипогликемическое действие метформина.
- индукторы ОСТ1 (такие как рифампицин) могут увеличить всасывание метформина в желудочно-кишечном тракте и усилить его гипогликемическое действие.
- ингибиторы ОСТ2 (такие как циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) могут снизить выведение метформина почками и привести к увеличению его концентрации в плазме крови.

- ингибиторы OСТ1 и OСТ2 (такие как кризотиниб, олапариб) могут снизить гипогликемическое действие метформина.

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 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 рН крови (менее 7,35), концентрация лактата в плазме крови свыше 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® 850 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 не выявлено ухудшения функции почек.

Применение с другими гипогликемическими лекарственными средствами

Препарат Випдомет® 850 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® 850 (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® 850, у пациентов следует незамедлительно исключить в первую очередь кетоацидоз или лактоацидоз по результатам анализа крови на электролиты и кетоны, плазменную концентрацию глюкозы, а также рН крови, концентрации лактата и пирувата, а также плазменную концентрацию метформина. При развитии ацидоза любой этиологии дальнейшее применение препарата Випдомет® 850 прекращают 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® 850 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

В пострегистрационном периоде наблюдения были получены 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.

Буллезный пемфигоид

В пострегистрационном периоде наблюдения были получены сообщения о буллезном пемфигоиде у пациентов, принимающих ингибиторы ДПП-4, включая алоглиптин. При подозрении на буллезный пемфигоид применение препарата должно быть прекращено.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Препарат Випдомет® 850 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 + 850 мг.

При производстве на Такеда ГмбХ, Германия, фасовке и упаковке на Такеда Айлэнд Лимитед, Ирландия

По 7 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистер из фольги алюминиевой и фольги алюминиевой, ламинированной поливинилхлоридной и полиамидной пленкой.

По 2, 4 или 8 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата в картонную пачку. На картонную пачку может быть нанесен контроль первого вскрытия.

При производстве, фасовке и упаковке на ООО «Такеда Фармасьютикалс», Россия

По 7 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой печатной лакированной и фольги алюминиевой, ламинированной поливинилхлоридной и полиамидной пленкой.

По 2, 4 или 8 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата в пачку из картона со склеенными боковыми клапанами.

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.

Владелец регистрационного удостоверения/**Организация, принимающая претензии от потребителей**

АО «Нижфарм», Россия

603105, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7

Тел.: (831) 278-80-88

Факс: (831) 430-72-28

Е-mail: med@stada.ru

Производитель

Такеда ГмбХ, Германия

Леницштрассе 70-98, 16515 Ораниенбург

или

ООО «Такеда Фармасьютикалс», Россия

150030, г. Ярославль, ул. Технопарковая, д. 9

Фасовщик/упаковщик/выпускающий контроль качества

Такеда Айлэнд Лимитед, Ирландия

Брей Бизнес Парк, Килраддери, Ко. Уиклоу

или

ООО «Такеда Фармасьютикалс», Россия

150030, г. Ярославль, ул. Технопарковая, д. 9

Организация, принимающая претензии от потребителей:

АО «Нижфарм», Россия

603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7

Тел.: (831) 278-80-88;

Факс: (831) 430-72-28

E-mail: med@stada.ru