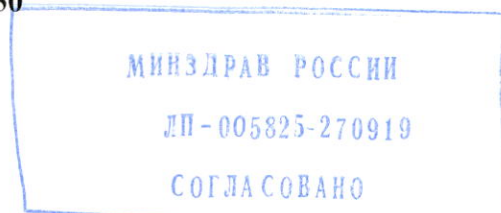


ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Випдомет® 850

Регистрационный номер:

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 (PH-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 «322М» на другой.

Фармакотерапевтическая группа

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

Код АТХ: А10ВD13

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, M-I (< 1 % исходного вещества), и N-ацетилованный алоглиптин, M-II (< 6 % исходного вещества). M-I является активным метаболитом и высокоселективным ингибитором ДПП-4, схожим по действию с алоглиптином; M-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 ¹⁴C – 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 метформин, или в качестве замещения у тех, кто уже получает комбинированное лечение метформин и алоглиптином в виде монопрепаратов.

Комбинированная терапия

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

В комбинации с инсулином (тройная комбинация: метформин + алоглиптин + инсулин), когда терапия инсулином и метформин 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;
- 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, 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;
- 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 метформин: 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 метформин 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).

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 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		
Ангионевротический отек	Частота не установлена		
Крапивница	Частота не установлена	Очень редко	

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), 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 (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), секреторирующие 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.

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

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 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 функция почек была признана нормальной.

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.

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.

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. На картонную пачку может быть нанесен контроль первого вскрытия.

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.

Уан Такеда Паркуэй, Дирфилд, Иллинойс 60015, США

Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.

One Takeda Parkway, Deerfield, IL 60015, United States

Производитель

Такеда ГмбХ, Германия

Леницштрассе 70-98, 16515 Ораниенбург, Германия

Takeda GmbH, Germany

Lehnitzstrasse 70-98, 16515 Oranienburg, Germany

Выпускающий контроль качества

Такеда Айлэнд Лимитед

Брей Бизнес Парк, Килраддери, Ко. Уиклоу, Ирландия

Takeda Ireland Limited

Bray Business Park, Kilruddery, Co. Wicklow, Ireland

Организация, принимающая претензии от потребителей:

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1

Телефон: (495) 933 55 11; факс: (495) 502 16 25

Электронная почта: russia@takeda.com

Адрес в интернете: www.takeda.com.ru

Менеджер по фармаконадзору, СНГ/

Уполномоченное лицо по фармаконадзору в ЕАЭС



Марчук В.А.