МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
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 (T_{Cmax}) 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 ¹⁴C-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 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 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 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 (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

- гиперчувствительность 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;
- любой тип острого метаболического ацидоза: лактоацидоз (в том числе и в анамнезе), диабетический кетоацидоз;
- диабетическая прекома, кома;
- 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® 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 метформинном 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 метформинном 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 реакций 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 метформинном: 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 метформинном 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).

Применение препарата у особых групп 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.

У пациентов с нарушением функции почек

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

Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется проводить оценку скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до начала лечения препаратом Випдомет[®] и затем минимум один раз в год в процессе лечения (см. раздел «Особые указания»). У пациентов с риском прогрессирования нарушения функции почек и у пациентов пожилого возраста функцию почек следует оценивать чаще, например, каждые 3-6 месяцев.

В случае невозможности применения препарата Випдомет[®] в существующих дозировках

следует применять входящие в его состав действующие вещества в виде монокомпонентных препаратов в соответствии с представленной таблицей:

СКФ, мл/мин	Алоглиптин*	Метформин
60-89	Коррекция дозы не требуется. Максимальная суточная доза 25 мг.	Максимальная суточная доза 3000 мг. В случае снижения почечной функции следует рассмотреть возможность уменьшения дозы.
45-59	Максимальная суточная доза 12,5 мг	Максимальная суточная доза 2000 мг Начальная доза составляет не более половины максимальной дозы.
30-44	Максимальная суточная доза 12,5 мг	Максимальная суточная доза 1000 мг. Начальная доза составляет не более половины максимальной дозы.
< 30	Максимальная суточная доза 6,25 мг	Метформин противопоказан.

*Коррекция дозы алоглиптина осуществляется на основании данных фармакокинетического исследования, в котором функция почек оценивалась, исходя из клиренса креатинина (CrCl), рассчитанного по формуле Кокрофта-Голта.

У пациентов с нарушением функции печени

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

Побочное действие

Частота нежелательных реакций 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 пострегистрационном периоде).

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 редко (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:

Часто (для алоглиптина): гипогликемия в случае совместного применения с препаратами, содержащими сульфонилмочевину или инсулин.

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), циклоsporин (ингибитор р-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 р-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, р-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* 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 показателей гликемии.

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. 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 КК 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 *пропанолаола*, 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 ОСТ1 и ОСТ2 (такие как кризотиниб, олапарид) 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 7,25), 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[®] 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 рН 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

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

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

Претензии потребителей направлять по адресу:

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