

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АРОГЛЕПТОЛ, 5 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

АРОГЛЕПТОЛ, 15 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эртуглифлозин.

АРОГЛЕПТОЛ, 5 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Каждая таблетка содержит эртуглифлозина L-пироглутаминовую кислоту, эквивалентную 5 мг эртуглифлозина.

АРОГЛЕПТОЛ, 15 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Каждая таблетка содержит эртуглифлозина L-пироглутаминовую кислоту, эквивалентную 15 мг эртуглифлозина.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведён в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат АРОГЛЕПТОЛ показан для лечения пациентов в возрасте от 18 лет и старше с недостаточно контролируемым сахарным диабетом 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям:

- в качестве монотерапии, когда метформин не показан из-за непереносимости или противопоказаний;
- в качестве комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (в том числе, в комбинации с метформином) и препаратами инсулина при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая начальная доза препарата АРОГЛЕПТОЛ составляет 5 мг 1 раз в сутки утром вне зависимости от приёма пищи. У пациентов, хорошо переносящих препарат АРОГЛЕПТОЛ в этой дозе, если необходимо усиление гликемического контроля, доза может быть увеличена до 15 мг 1 раз в сутки.

При применении эртуглифлозина в комбинации с инсулином или с препаратом секретагогом инсулина может потребоваться применение более низких доз инсулина или препарата секретагога инсулина (для снижения риска возникновения гипогликемии) (см. раздел 4.4., 4.5. и 4.8.).

Пациента следует предупредить, что в случае пропуска дозы её необходимо принять как можно скорее после, того, как пациент вспомнит об этом. Не следует принимать 2 дозы препарата АРОГЛЕПТОЛ в один день.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста (≥ 65 лет)

Корректировка дозы эртуглифлозина в зависимости от возраста не требуется. Следует принимать во внимание возможность снижения функции почек и/или объёма циркулирующей крови (ОЦК) у данной категории пациентов (см. раздел 4.4. и 4.8.).

Пациенты с почечной недостаточностью

Рекомендуется проводить оценку функции почек до начала терапии препаратом АРОГЛЕПТОЛ и периодически во время лечения. Не рекомендуется начинать терапию препаратом АРОГЛЕПТОЛ у пациентов с установленной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) менее 45 мл/мин/1.73 м² или с клиренсом креатинина (КлКр) меньше 45 мл/мин (см. раздел 4.4.).

У пациентов с рСКФ от ≥ 45 до < 60 м/мин/1.73 м² приём препарата АРОГЛЕПТОЛ следует начинать с 5 мг и увеличивать дозу до 15 мг по мере необходимости для гликемического контроля.

Эффективность эртуглифлозина в снижении гликемии у пациентов с умеренным нарушением функции почек снижена и, вероятно, отсутствует у пациентов с тяжёлым нарушением функции почек. При необходимости дальнейшего гликемического контроля, следует рассмотреть возможность добавления других гипогликемических препаратов.

Приём препарата АРОГЛЕПТОЛ следует прекратить, если рСКФ устойчиво меньше 30 мл/мин/1.73 м² или КлКр устойчиво меньше 30 мл/мин.

Препарат АРОГЛЕПТОЛ не следует применять у пациентов с тяжёлым нарушением функции почек, с терминальной стадией почечной недостаточности или у пациентов, находящихся на диализе, поскольку нет клинических данных, подтверждающих эффективность у этих пациентов.

Пациенты с печёночной недостаточностью

Корректировка дозы для пациентов с печёночной недостаточностью лёгкой или средней степени тяжести не требуется. Применение эртуглифлозина не изучалось у пациентов с тяжёлой печёночной недостаточностью и не рекомендуется для применения у этих пациентов (см. раздел 5.2.).

Пациенты со сниженным ОЦК

У пациентов со сниженным ОЦК рекомендуется скорректировать это состояние до начала приёма эртуглифлозина (см. раздел 4.4.).

Дети

Безопасность и эффективность эртуглифлозина у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь. Препарат следует принимать один раз в сутки утром независимо от приёма пищи. В случае затруднений с глотанием таблетку можно разломить или измельчить, так как это лекарственная форма с немедленным высвобождением.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к эртуглифлозину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гипотензия / снижение ОЦК

Эртуглифлозин вызывает осмотический диурез, который может привести к сокращению ОЦК. В связи с этим после начала приёма эртуглифлозина может наблюдаться симптоматическая гипотензия (см. раздел 4.8.), особенно у пациентов:

- с нарушением функции почек (рСКФ меньше 60 мл/мин/1.73 м² или КлКр меньше 60 мл/мин),
- пожилого возраста (≥ 65 лет),
- принимающих диуретики,
- получающих антигипертензивную терапию с гипотензией в анамнезе.

Прежде чем начинать терапию эртуглифлозином необходимо оценить ОЦК и при необходимости провести его коррекцию. Следует осуществлять наблюдение за признаками и симптомами его возможного снижения после начала терапии.

В силу своего механизма действия эртуглифлозин индуцирует осмотический диурез, повышает концентрацию креатинина сыворотки крови и снижает рСКФ. Повышение концентрации креатинина сыворотки и снижение рСКФ были более выражены у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (см. раздел 4.8.).

При наличии состояний, которые могут привести к потере жидкости, например, при наличии заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), рекомендуется осуществлять тщательный мониторинг за состоянием ОЦК и концентрацией электролитов у пациентов, получающих эртуглифлозин (например, проводить физикальное обследование, измерять артериальное давление, осуществлять лабораторную диагностику, включая определение гематокрита). Следует рассмотреть возможность временного прекращения терапии эртуглифлозином до момента, когда потеря жидкости будет скорректирована.

Диабетический кетоацидоз (ДКА)

Редкие случаи ДКА, включая жизнеугрожающие случаи и летальные случаи, были зарегистрированы в клинических исследованиях и в пострегистрационный период у пациентов, получавших терапию глифлозинами — ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (НГЛТ2), включая эртуглифлозин. В ряде случаев наблюдалось нетипичное развитие состояния с только умеренно повышенными значениями концентрации глюкозы в крови (ниже 14 ммоль/л (250 мг/дл)). Неизвестно, возникает ли ДКА чаще при приёме более высоких доз эртуглифлозина.

Следует оценить риск развития ДКА при наличии неспецифических симптомов, таких как

тошнота, рвота, анорексия, боль в животе, чрезмерная жажда, затрудненное дыхание, спутанность сознания, необычная усталость или сонливость. При наличии таких симптомов следует немедленно обследовать пациентов на предмет кетоацидоза, независимо от концентрации глюкозы в крови.

У пациентов с подозрением на ДКА или с диагностированным ДКА лечение эртуглифлозином следует немедленно прекратить.

Лечение пациентов, госпитализированных для проведения обширных хирургических процедур или в связи с серьёзными острыми заболеваниями, должно быть прервано. В обоих случаях лечение эртуглифлозином может быть возобновлено после стабилизации состояния пациента.

Перед началом терапии эртуглифлозином следует учесть факторы в анамнезе пациента, которые могут predispose к кетоацидозу.

К пациентам с повышенным риском развития ДКА относятся пациенты с низким функциональным резервом бета-клеток (например, пациенты с диабетом 2 типа с низкой концентрацией С-пептида или латентным аутоиммунным диабетом взрослых (LADA) или пациенты с панкреатитом в анамнезе), пациенты с состояниями, которые приводят к ограничению приёма пищи или тяжёлой дегидратации, пациенты, которым снизили дозы инсулина и пациенты, которым требуется повышение доз инсулина в связи с острыми заболеваниями, хирургической операцией или злоупотреблением алкоголем. У данной категории пациентов ингибиторы НГЛТ2 следует применять с осторожностью.

Возобновление терапии ингибитором НГЛТ2 у пациентов с ДКА в анамнезе на фоне терапии НГЛТ2 не рекомендуется, за исключением случаев, когда чётко установлен и устранен другой провоцирующий фактор.

Безопасность и эффективность эртуглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 1 типа не установлена, и эртуглифлозин не следует применять для лечения пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Ограниченные данные клинических исследований позволяют сделать предположение о том, что ДКА возникает часто при лечении ингибиторами НГЛТ2 пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Ампутации нижних конечностей

В исследовании долгосрочных сердечно-сосудистых исходов VERTIS CV (изучение эффективности и безопасности эртуглифлозина в отношении кардиоваскулярных рисков), исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза, сообщалось о нетравматических ампутациях нижних конечностей (преимущественно пальцев стопы) — 2 % (0.57 пациентов с событием на 100 пациенто-лет), 2.1 % (0.6 пациентов с событием на 100 пациенто-лет) и 1.6 % (0.47 пациентов с событием на 100 пациенто-лет) при применении эртуглифлозина 5 мг, эртуглифлозина 15 мг и плацебо. Частота ампутаций нижних конечностей составила 0.75 и 0.96 по сравнению с 0.74 случая на 100 пациенто-лет при применении 5 мг эртуглифлозина и 15 мг эртуглифлозина по сравнению с плацебо соответственно. В долгосрочных клинических исследованиях у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с применением ингибиторов НГЛТ2 наблюдалось увеличение случаев ампутаций нижних конечностей (главным образом пальцев ног). Неизвестно, является ли это класс-эффектом. Важно консультировать пациентов с сахарным диабетом по вопросам регулярного профилактического ухода за ногами.

Нарушение функции почек

Эффективность эртуглифлозина для гликемического контроля зависит от функции почек, она снижается у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести и, вероятно, отсутствует у пациентов с нарушением функции почек тяжёлой степени (см. раздел 4.2.).

Эртуглифлозин не следует назначать пациентам с рСКФ ниже 45 мл/мин/1.73 м² или КлКр

ниже 45 мл/мин. Приём эртуглифлозина следует прекратить, если рСКФ стабильно меньше 30 мл/мин/1.73 м² или КлКр стабильно меньше 30 мл/мин, в связи со снижением эффективности.

Рекомендуется осуществлять мониторинг функции почек следующим образом:

- до начала приёма эртуглифлозина и периодически на протяжении лечения (см. раздел 4.2.);
- чаще у пациентов с рСКФ ниже 60 мл/мин/1.73 м² или КлКр ниже 60 мл/мин.

Гипогликемия при одновременном приёме с инсулином или препаратами секретагогами инсулина

Эртуглифлозин может повышать риск развития гипогликемии при использовании в комбинации с инсулином и/или препаратом секретагогом инсулина, которые могут вызывать гипогликемию (см. раздел 4.8.). В связи с этим может потребоваться снижение дозы инсулина или препарата секретагога инсулина, чтобы минимизировать риск возникновения гипогликемии при их использовании в комбинации с эртуглифлозином (см. раздел 4.2. и 4.5.).

Грибковые инфекции половых органов

Эртуглифлозин повышает риск возникновения грибковых инфекций половых органов (см. раздел 4.8.). В исследованиях с применением ингибиторов НГЛТ2 грибковые инфекции половых органов с большей вероятностью развивались у пациентов с грибковыми инфекциями половых органов в анамнезе и у необрезанных мужчин. Следует тщательно наблюдать за пациентами, и они должны получать соответствующее лечение.

Инфекции мочевыводящих путей

Выведение глюкозы почками может сопровождаться повышением риска инфекций мочевыводящих путей (см. раздел 4.8.). Во время лечения пиелонефрита или уросепсиса следует рассмотреть возможность временного прекращения приёма эртуглифлозина.

Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)

В постмаркетинговый период у пациентов обоих полов, принимавших ингибиторы НГЛТ2, были зарегистрированы случаи развития некротизирующего фасциита промежности (также известного как гангрена Фурнье). Это редкая, но серьёзная и потенциально опасная для жизни нежелательная реакция, требующая срочного хирургического вмешательства и лечения антибиотиками.

Пациентам следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью, если они испытывают сочетание следующих симптомов: боль, болезненность, эритема или отёк в области гениталий или промежности, а также лихорадка или недомогания. Некротизирующему фасцииту могут предшествовать урогенитальная инфекция, либо абсцесс промежности. При подозрении на гангрену Фурнье следует прекратить приём эртуглифлозина и начать немедленное лечение (включая антибиотики и хирургическое вмешательство).

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов может быть повышен риск снижения ОЦК и нарушения функции почек. У пациентов в возрасте 65 лет и старше, которые получали терапию эртуглифлозином, частота нежелательных реакций, связанных со снижением ОЦК, была выше по сравнению с более молодыми пациентами. В долгосрочном исследовании сердечно-сосудистых исходов VERTIS CV безопасность и эффективность были сходными для пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с пациентами моложе 65 лет (см. раздел 4.2. и 4.8.).

Сердечная недостаточность

Отсутствует опыт клинических исследований эртуглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью класса IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

Лабораторные анализы мочи

В соответствии с механизмом действия препарата, результат анализа мочи на наличие глюкозы в моче у пациентов, принимающих эртуглифлозин, будет положительным. Для мониторинга гликемического контроля следует использовать альтернативные методы.

Влияние на анализ на содержание 1,5-ангидроглюцитола (1,5-АГ)

Мониторинг гликемического контроля с помощью анализа на содержание 1,5-АГ не рекомендуется, поскольку измерение 1,5-АГ не является надежным способом оценки гликемического контроля у пациентов, принимающих ингибиторы НГЛТ2. Для мониторинга гликемического контроля следует использовать альтернативные методы.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Натрий

Препарат АРОГЛЕПТОЛ содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в таблетке, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

Диуретики

Эртуглифлозин может усиливать действие диуретиков, увеличивать риск обезвоживания и гипотензии (см. раздел 4.4.).

Инсулин и секретагоги инсулина

Известно, что инсулин и секретагоги инсулина (например, препараты сульфонилмочевины) вызывают гипогликемию. Эртуглифлозин может увеличить риск её развития при приёме в комбинации с инсулином и/или секретагогами инсулина. В связи с этим может потребоваться снижение дозы инсулина или секретагогов инсулина.

Фармакокинетическое взаимодействие

Оценка эртуглифлозина *in vitro*

В исследованиях *in vitro* эртуглифлозин и глюкурониды эртуглифлозина не ингибировали и не инактивировали 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 или 3A4 изоферменты цитохрома P₄₅₀ (CYP) и не индуцировали 1A2, 2B6 или 3A4 CYP. Эртуглифлозин и глюкурониды эртуглифлозина не ингибировали активность УДФ-глюкуронозилтрансфераз (UGT) 1A6, 1A9 или 2B7 *in vitro*. Эртуглифлозин был слабым ингибитором UGT 1A1 и 1A4 *in vitro* в более высоких концентрациях, не имеющих клинической значимости. Глюкурониды эртуглифлозина не оказывали влияния на эти изоформы. В целом, влияние эртуглифлозина на фармакокинетику одновременно применяемых препаратов, которые выводятся этими ферментами, представляется маловероятным.

Эртуглифлозин и глюкурониды эртуглифлозина значимо не ингибируют P-gp, транспортёры OAT2, OAT1 или OAT3 или транспортирующие полипептиды OATP1B1 и OATP1B3 в клинически значимых концентрациях *in vitro*. В целом, влияние эртуглифлозина и глюкуронидов эртуглифлозина на фармакокинетику одновременно применяемых лекарственных препаратов,

являющихся субстратами этих транспортёров, представляется маловероятным.

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику эртуглифлозина

Метаболизм с участием изоферментов UGT1A9 и UGT2B7 является основным механизмом клиренса эртуглифлозина.

Исследования по изучению взаимодействия с участием здоровых добровольцев при приёме однократной дозы позволяют сделать предположение о том, что ситаглиптин, метформин, глимеирид или симвастатин не меняют фармакокинетику эртуглифлозина. Введение многократных доз рифампицина (индуктора UGT и CYP) снижает площадь под кривой «концентрация — время» (AUC) и максимальную концентрацию ($C_{\max}$) эртуглифлозина на 39 % и 15 %, соответственно. Это снижение экспозиции не считается клинически значимым, и поэтому корректировка дозы не рекомендуется. Клинически значимого эффекта от взаимодействия с другими индукторами (например, карбамазепином, фенитоином, фенobarбиталом) не ожидается.

Влияние ингибиторов UGT на фармакокинетику эртуглифлозина не изучалось в клинических условиях, но возможное увеличение экспозиции эртуглифлозина вследствие ингибирования UGT также не считается клинически значимым.

Влияние эртуглифлозина на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Исследования по изучению взаимодействия с участием здоровых добровольцев позволяют сделать предположение, что эртуглифлозин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику ситаглиптина, метформина и глимеирида.

Совместное применение симвастатина и эртуглифлозина приводило к увеличению AUC и $C_{\max}$ симвастатина на 24 % и 19 %, соответственно, и к увеличению AUC и $C_{\max}$ симвастатиновой кислоты на 30 % и 16 %, соответственно. Механизм незначительного повышения параметров симвастатина и симвастатиновой кислоты неизвестен и не является результатом ингибирования ОАТР эртуглифлозином. Такое повышение не расценивается как клинически значимое.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеются ограниченные данные по применению эртуглифлозина у беременных женщин. На основании результатов исследований у животных эртуглифлозин может влиять на развитие и созревание почек. В связи с этим приём эртуглифлозина во время беременности противопоказан.

Лактация

Отсутствует информация о возможности проникновения эртуглифлозина в грудное молоко женщин, о воздействии на ребёнка, находящегося на грудном вскармливании или о влиянии на продукцию грудного молока. Эртуглифлозин присутствовал в молоке лактирующих крыс и оказывал влияние на потомство лактирующих крыс. Фармакологически опосредованные эффекты наблюдались у неполовозрелых крыс. В связи с тем, что созревание почек человека происходит внутриутробно и в течение первых 2 лет жизни, риск для новорожденных и детей не может быть исключен. Приём эртуглифлозина в период грудного вскармливания противопоказан.

Фертильность

Влияние эртуглифлозина на репродуктивную функцию человека не изучалось. В исследованиях на животных влияние на репродуктивную функцию не наблюдалось.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Эртуглифлозин не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентов следует предупредить о риске развития гипогликемии при приеме эртуглифлозина в комбинации с инсулином или секретагогами инсулина, а также о повышенном риске возникновения нежелательных реакций, связанных со снижением ОЦК, таких как постуральное головокружение (см. разделы 4.2., 4.4. и 4.8.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность и переносимость эртуглифлозина оценивали в 7 плацебо-контролируемых исследованиях или исследованиях с активным контролем с участием 3 409 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших эртуглифлозин в дозе 5 мг или 15 мг. Кроме того, безопасность и переносимость эртуглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротического генеза оценивались в исследовании VERTIS CV средней продолжительностью применения препарата 2.9 года с участием общего количества 5 493 пациентов, получавших эртуглифлозин в дозе 5 мг или 15 мг.

Обобщённые данные плацебо-контролируемых исследований с оценкой безопасности эртуглифлозина в дозе 5 мг и 15 мг

Первичная оценка безопасности была проведена на основании данных 3-х 26-недельных плацебо-контролируемых исследований.

Эртуглифлозин применялся в качестве монотерапии в одном исследовании и в качестве дополнительной терапии в 2-х исследованиях. В этих исследованиях эртуглифлозин получали 1029 пациентов со средней продолжительностью терапии около 25 недель. Пациенты получали эртуглифлозин в дозе 5 мг (n=519), эртуглифлозин в дозе 15 мг (n=510) или плацебо (n=515) 1 раз в сутки.

Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями за время клинических исследований были вульвовагинальные грибковые инфекции и другие грибковые инфекции женских половых органов. О случаях тяжёлого ДКА сообщалось редко.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные явления перечисляются далее по классам систем органов и частоте. Частоты определяются следующим образом: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редкие ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационных наблюдений.

Системно-органый класс / Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	
Очень часто	инфекции мочевыводящих путей ² , вульвовагинальные грибковые инфекции и другие грибковые инфекции половых органов у женщин ^{1,2}
Часто	кандидозный баланит и другие грибковые инфекции половых органов у мужчин ^{1,2}
Неизвестно	некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье) ¹
Нарушения метаболизма и питания	

Системно-органный класс / Частота	Нежелательные реакции
Часто	гипогликемия ^{1, 2}
Редко	ДКА ^{1, 2}
Нарушения со стороны сосудов	
Часто	снижение ОЦК ^{1, 2}
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Часто	учащённое мочеиспускание ³
Нечасто	дизурия, повышение концентрации креатинина в крови, снижение скорости клубочковой фильтрации ²
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
Часто	вульвовагинальный зуд
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Часто	жажда ⁴
Лабораторные и инструментальные данные	
Часто	изменение концентрации липидов сыворотки крови ⁵ , повышение концентрации гемоглобина ⁶ , повышение концентрации азота мочевины крови (АМК) ⁷

¹ см. раздел 4.4.

² Дополнительная информация приведена в подразделах ниже.

³ Включает поллакиурию, императивные позывы к мочеиспусканию, полиурию, усиление диуреза и никтурию.

⁴ Включает: жажду и полидипсию.

⁵ Среднее изменение от исходного уровня в процентах в группах эртуглифлозина в дозах 5 и 15 мг по сравнению с группой плацебо составило, соответственно: холестерин липопротеинов низкой плотности 5.8 % и 8.4 % по сравнению с 3.2 %; общий холестерин 2.8 % и 5.7 % по сравнению с 1.1 %; однако холестерин липопротеинов высокой плотности 6.2 % и 7.6 % по сравнению с 1.9 %. Медиана изменений от исходного уровня в процентах в группах эртуглифлозина в дозах 5 мг и 15 мг по сравнению с группой плацебо составила, соответственно: триглицериды -3.9 % и -1.7 % по сравнению с 4.5 %.

⁶ доля пациентов, у которых было как минимум 1 повышение концентрации гемоглобина >2 г/дл, была больше в группах эртуглифлозина в дозах 5 мг и 15 мг (4.7 % и 4.1 %, соответственно) по сравнению с группой плацебо (0.6 %).

⁷ Доля пациентов, у которых были зарегистрированы повышение концентрации АМК на ≥50 % и значение > верхней границы нормы, была в числовом выражении больше в группе эртуглифлозина в дозе 5 мг и больше в группе в дозе 15 мг (7.9 % и 9.8 %, соответственно) по сравнению с группой плацебо (5.1 %).

Описание отдельных нежелательных реакций

Снижение ОЦК

Приём эртуглифлозина вызывает осмотический диурез, который может привести к сокращению внутрисосудистого объёма и нежелательным реакциям, связанным со снижением ОЦК. По обобщённым данным плацебо-контролируемых исследований частота нежелательных явлений, связанных со снижением ОЦК (обезвоживание, постуральное головокружение, предобморочное состояние, обморок, гипотензия и ортостатическая гипотензия), была низкой (<2 %) и существенным образом не отличалась в группах эртуглифлозина и плацебо. По данным анализа по подгруппам более широкого объёма исследований 3 фазы у пациентов с рСКФ <60 мл/мин/1.73 м², пациентов возрасте ≥65 лет и пациентов, принимающих диуретики, частота снижения ОЦК была выше в группах эртуглифлозина, чем в группах препарата сравнения. У пациентов с рСКФ <60 мл/мин/1.73 м² частота составила 5.1 %, 2.6 %, 0.5 % в группах эртуглифлозина в дозе 5 мг, эртуглифлозина 15 мг и препарата сравнения; у пациентов с рСКФ от 45 до <60 мл/мин/1.73 м² частота составила 6.4 %, 3.7 % и 0 %, соответственно.

Гипогликемия

По обобщённым данным плацебо-контролируемых исследований частота зарегистрированной

гипогликемии была выше в группах эртуглифлозина в дозах 5 мг и 15 мг (5 % и 4.5 %) по сравнению с группой плацебо (2.9 %). В данной популяции частота тяжёлой гипогликемии составила 0.4 % в каждой группе. При приёме эртуглифлозина в качестве монотерапии частота гипогликемии составила 2.6 % в обеих группах эртуглифлозина и 0.7 % в группе плацебо. При приёме эртуглифлозина в комбинации с метформином частота гипогликемии составила 7.2 % в группе эртуглифлозина в дозе 5 мг, 7.8 % в группе эртуглифлозина в дозе 15 мг и 4.3 % в группе плацебо.

При сравнении комбинации эртуглифлозина и метформина с препаратами сульфонилмочевины, частота гипогликемии была выше у пациентов, принимающих препараты сульфонилмочевины (27 %) по сравнению с пациентами, принимающими эртуглифлозин (5.6 % и 8.2 % в группах эртуглифлозина в дозах 5 мг и 15 мг, соответственно).

В подисследованиях VERTIS CV, когда эртуглифлозин добавлялся к инсулину с метформином или без него, частота возникновения подтверждённой гипогликемии составляла 39.4 %, 38.9 % и 37.5 % в группах эртуглифлозина 5 мг, эртуглифлозина 15 мг и плацебо, соответственно. При добавлении эртуглифлозина к производным сульфонилмочевины частота возникновения гипогликемии составляла 7.3 %, 9.3 %, 4.2 % для групп 5 мг эртуглифлозина, 15 мг эртуглифлозина и плацебо, соответственно. При добавлении эртуглифлозина к метформину и производным сульфонилмочевины частота возникновения гипогликемии составляла 20 %, 26.5 % и 14.5 % для групп эртуглифлозина 5 мг, 15 мг эртуглифлозина и плацебо, соответственно.

У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести, получавших инсулины, препараты сульфонилмочевины или меглитиниды в качестве фоновой терапии, частота зарегистрированной гипогликемии составила 36 %, 27 % и 36 % в группе эртуглифлозина в дозе 5 мг, в группе эртуглифлозина в дозе 15 мг и в группе плацебо, соответственно.

Диабетический кетоацидоз

В исследованиях VERTIS CV кетоацидоз был выявлен у 19 (0.3 %) пациентов, получавших эртуглифлозин, и у 2 (0.1 %) пациентов, получавших плацебо. В 7-ми других клинических исследований 3 фазы, входящих в исследовательскую программу эртуглифлозина, кетоацидоз был выявлен у 3 (0.1 %) пациентов, получавших лечение эртуглифлозином, и ни у одного из пациентов (0 %), получавших лечение препаратами сравнения (см. раздел 4.4.).

Повышение концентрации креатинина в крови/снижение рСКФ и явления, связанные с функцией почек

У пациентов, получавших эртуглифлозин, во время непрерывного лечения наблюдалось, как правило, временное первоначальное увеличение средней концентрации креатинина и снижение среднего значения рСКФ. Пациенты с исходным нарушением функции почек средней степени тяжести имели большие изменения средних значений, которые не возвращались к исходному уровню на неделе 26; эти изменения вернулись к исходному уровню после прекращения лечения.

В исследовании VERTIS CV лечение эртуглифлозином было связано с начальным снижением средней рСКФ (на 6-й неделе -2.7, -3.6 и -0.4 мл/мин/1.73 м² в группах эртуглифлозина 5 мг, эртуглифлозина 15 мг и плацебо соответственно) с последующим возвратом к исходному уровню. До 260-й недели продолжение лечения эртуглифлозином было связано с более медленным снижением рСКФ по сравнению с плацебо.

В исследовании VERTIS CV частота возникновения нежелательных реакций со стороны почек (например, острая почечная недостаточность, почечная недостаточность, острая пренатальная недостаточность) составляла 4.2 %, 4.3 % и 4.7 % у пациентов, получавших эртуглифлозина 5 мг, эртуглифлозина 15 мг и плацебо, соответственно, в общей популяции и составляла 9.7 %, 10 % и 10.2 % у пациентов, получавших эртуглифлозина 5 мг, эртуглифлозина 15 мг и плацебо,

соответственно, среди пациентов с рСКФ от 30 до менее 60 мл/мин/1.73 м².

Грибковые инфекции половых органов

По обобщённым данным 3-х плацебо-контролируемых исследований грибковые инфекции половых органов у женщин (например, генитальный кандидоз, грибковая инфекция половых органов, вагинальная инфекция, вульвит, вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинальная грибковая инфекция, вульвовагинит) наблюдались у 9.1 %, 12 % и 3 % женщин, получавших эртуглифлозин в дозе 5 мг, эртуглифлозин в дозе 15 мг и плацебо, соответственно. Прерывание лечения в связи с грибковыми инфекциями половых органов потребовалось у 0.6 % и 0 % женщин, получавших эртуглифлозин и плацебо, соответственно.

В этой же совокупности данных грибковые инфекции половых органов у мужчин (например, кандидозный баланит, баланопостит, инфекция половых органов, грибковая инфекция половых органов) наблюдались у 3.7 %, 4.2 % и 0.4 % мужчин, получавших эртуглифлозин в дозе 5 мг, эртуглифлозин в дозе 15 мг и плацебо, соответственно. Грибковые инфекции половых органов чаще случались у необрезанных мужчин. Прерывание лечения в связи с грибковыми инфекциями половых органов потребовалось у 0.2 % и 0 % мужчин, получавших эртуглифлозин и плацебо соответственно. Редко сообщалось о фимозе, и в некоторых случаях выполнялось обрезание (см. раздел 4.4.).

Инфекции мочевыводящих путей

В исследовании VERTIS CV инфекции мочевыводящих путей имели место у 12.2 %, 12 % и 10.2 % пациентов, получавших эртуглифлозин в дозе 5 мг, эртуглифлозин в дозе 15 мг и плацебо, соответственно. Случаи серьёзных инфекций мочевыводящих путей составили 0.9 %, 0.4 % и 0.8 % при приёме эртуглифлозина 5 мг, эртуглифлозина 15 мг и плацебо, соответственно.

В 7 других клинических исследованиях III фазы разработки эртуглифлозина частота возникновения инфекций мочевыводящих путей составляла, соответственно, 4 % и 4.1 % в группах эртуглифлозина 5 и 15 мг и 3.9 % в группах плацебо. Большинство таких явлений были лёгкими или умеренными, о серьёзных случаях не сообщалось.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, Россия, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 (800) 550–99–03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в сети «Интернет»: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

При однократном пероральном приёме доз до 300 мг и многократных доз до 100 мг ежедневно в течение 2 недель у здоровых добровольцев не было выявлено никаких признаков токсичности эртуглифлозина. Не было выявлено никаких потенциальных острых симптомов и признаков передозировки.

Лечение

В случае передозировки следует применять обычные поддерживающие меры (например, удалить невсосавшееся вещество из ЖКТ, осуществлять клинический мониторинг и назначить поддерживающее лечение) на основании клинического состояния пациента. Удаление эртуглифлозина с помощью гемодиализа не изучалось.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Средства для лечения сахарного диабета; гипогликемические средства, кроме инсулинов; ингибиторы натрий-зависимого переносчика глюкозы 2-го типа.

Код АТХ A10BK04

Механизм действия

Эртуглифлозин является мощным, селективным и обратимым ингибитором НГЛТ2, который является преобладающим транспортёром, отвечающим за реабсорбцию глюкозы из клубочкового фильтрата обратно в кровоток. Эртуглифлозин, ингибируя НГЛТ2, уменьшает почечную реабсорбцию отфильтрованной глюкозы, тем самым увеличивая выведение глюкозы почками.

Фармакодинамические эффекты

Выведение глюкозы почками и объём мочи

Дозозависимое увеличение количества глюкозы, выводимой почками, наблюдалось у здоровых добровольцев и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после приёма однократной и многократных доз эртуглифлозина. Моделирование взаимосвязи «доза — ответ» показало, что эртуглифлозин в дозах 5 и 15 мг приводит почти к максимальному выведению глюкозы почками у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, обеспечивая 87 % и 96 % от максимального ингибирования, соответственно.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические параметры эртуглифлозина сходны у здоровых добровольцев и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Средние равновесные значения площади под кривой «концентрация — время» (AUC) и максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме крови составили, соответственно, 398 нг·х ч/мл и 81 нг/мл при приёме эртуглифлозина 5 мг 1 раз в сутки, 1 193 нг·х ч/мл и 268 нг/мл при приёме эртуглифлозина 15 мг 1 раз в сутки. Равновесное состояние достигается через 4–6 дней приёма эртуглифлозина 1 раз в сутки. Эртуглифлозин не характеризуется зависящими от времени фармакокинетическими параметрами и накапливается в плазме крови до 10–40 % после многократного приёма.

Абсорбция

После однократного приёма внутрь эртуглифлозина в дозах 5 и 15 мг максимальная концентрация ($C_{\max}$) эртуглифлозина в плазме крови достигается через 1 час после приёма препарата натошак ($T_{\max}$). $C_{\max}$ и площадь под кривой «концентрация — время» (AUC) эртуглифлозина в плазме крови возрастают пропорционально дозе после однократного приёма 0.5–300 мг и после многократного приёма 1–100 мг. После приёма внутрь эртуглифлозина в дозе 15 мг абсолютная биодоступность составляет приблизительно 100 %.

Приём эртуглифлозина вместе с пищей с высоким содержанием жиров и высоким содержанием калорий снижает $C_{\max}$ эртуглифлозина на 29 % и увеличивает $T_{\max}$ на 1 час, но не влияет на AUC по сравнению с приёмом препарата натощак. Наблюдаемое влияние пищи на фармакокинетические параметры эртуглифлозина не считается клинически значимым, и эртуглифлозин можно принимать независимо от приёма пищи. В клинических исследованиях III фазы эртуглифлозин назначали независимо от приёма пищи. Эртуглифлозин является субстратом транспортёров р-гликопротеина (P-gp) и белка резистентности рака молочной железы.

Распределение

Средний объём распределения эртуглифлозина в равновесном состоянии после внутривенного введения составляет 86 л. Степень связывания эртуглифлозина с белками плазмы составляет 93.6 % и не зависит от концентрации эртуглифлозина в плазме крови. Степень связывания эртуглифлозина с белками плазмы крови значимо не изменяется у пациентов с нарушением функции почек или нарушением функции печени. Отношение концентраций эртуглифлозина в крови к концентрации в плазме составляет 0.66. Эртуглифлозин не является субстратом транспортёров органических анионов (OAT1, OAT3), транспортёров органических катионов (OCT1, OCT2) или полипептидов, транспортирующих органические анионы (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

Биотрансформация

Метаболизм является основным механизмом клиренса для эртуглифлозина. Основным метаболическим путем для эртуглифлозина является UGT1A9- и UGT2B7-опосредованное О-глюкуронирование с образованием двух глюкуронидов, которые фармакологически неактивны в клинически значимых концентрациях. CYP-опосредованный (окислительный) метаболизм эртуглифлозина минимален (12 %).

Элиминация

Средний системный клиренс эртуглифлозина из плазмы крови после внутривенного введения дозы 100 мкг составил 11 л/час. На основании популяционного фармакокинетического анализа средний период полувыведения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с нормальной функцией почек составил 17 часов. После приёма внутрь раствора [^{14}C]-эртуглифлозина здоровыми добровольцами приблизительно 41 % и 50 % связанного с препаратом радиоактивного изотопа выводились через кишечник и почками, соответственно. Только 1.5 % принятой дозы выводилось из организма в виде неизменённого эртуглифлозина почками и 34 % в виде неизменённого эртуглифлозина через кишечник, что, вероятно, связано с желчной экскрецией глюкуронидных метаболитов и их последующим гидролизом до исходного вещества.

Почечная недостаточность

В исследовании I фазы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и лёгкой, средней или тяжёлой степенью нарушения функции почек (на основании рСКФ) после однократного приёма 15 мг эртуглифлозина значения AUC эртуглифлозина в среднем увеличивались в ≤ 1.7 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Эти увеличения AUC эртуглифлозина не расцениваются как клинически значимые. Не зарегистрировано клинически значимых различий в значениях $C_{\max}$ эртуглифлозина среди групп пациентов с различной функцией почек. Суточная экскреция глюкозы почками снижалась по мере нарастания степени тяжести нарушения функции почек. Степень связывания эртуглифлозина с белками плазмы крови не изменялась у пациентов с нарушением функции почек.

Печёночная недостаточность

Средняя степень печёночной недостаточности (по классификации Чайлд-Пью) не приводила к увеличению экспозиции эртуглифлозина. Значение AUC эртуглифлозина снижалось приблизительно на 13 %, а значение $C_{\max}$ снижалось приблизительно на 21 % по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Это уменьшение экспозиции эртуглифлозина не

расценивается как клинически значимое. Отсутствует опыт клинического применения эр-туглифлозина у пациентов с тяжёлой степенью печёночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью). Степень связывания эртуглифлозина с белками плазмы крови не изменялась у пациентов с умеренным нарушением функции печени.

Влияние возраста, массы тела, пола и расы

В популяционном фармакокинетическом анализе не было отмечено клинически значимого влияния возраста, массы тела, пола и расы на фармакокинетику эртуглифлозина.

Дети

Фармакокинетика эртуглифлозина у детей не изучалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Целлюлоза микрокристаллическая, тип 200

Лактозы моногидрат

Карбоксиметилкрахмал натрия

Магния стеарат

Оболочка таблетки

Поливиниловый спирт

Макрогол 3350

Тальк

Титана диоксид (E171)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из поливинилхлорида/поливинилиденхлорида (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой. По 3 контурных ячейковых упаковки вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

По 28 или 30 таблеток в банку полимерную из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) для лекарственных средств с крышкой с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокой плотности, содержащей влагопоглотитель или с крышкой с контролем первого вскрытия без влагопоглотителя с влагопоглотителем в пакете. По 1 банке вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Лайф Сайнсес ОХФК» (ООО «Лайф Сайнсес ОХФК»)

249033, Калужская область, г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел.: +7 (495) 984-28-40

Факс: +7 (495) 984-28-41

e-mail: info@mirpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Лайф Сайнсес ОХФК» (ООО «Лайф Сайнсес ОХФК»)

249033, Калужская область, г. Обнинск, ул. Горького, д. 4.

Тел.: +7 (495) 984-28-40. Тел. круглосуточной линии с автоответчиком: +7 (495) 984-28-47

Факс: +7 (495) 984-28-41

e-mail: info@mirpharm.ru, pv@mirpharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(011379)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

Общая характеристика лекарственного препарата АРОГЛЕПТОЛ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).