

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эводин, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эвоглиптина тартрат.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг эвоглиптина (в виде тартрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглой формы, покрытые пленочной оболочкой от белого до слегка желтого цвета с гравировкой «EVO» с одной стороны. На поперечном срезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Эводин предназначен для применения у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа в дополнение к диетотерапии и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве:

- монотерапии;
- комбинированной терапии с метформином;
- комбинированной терапии с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендованная доза препарата Эводин составляет 5 мг один раз в сутки в качестве монотерапии или комбинированной терапии с метформином; максимальная суточная доза препарата Эводин составляет 5 мг.

При пропуске одной или нескольких доз пациенту следует сразу же принять препарат, как только он об этом вспомнит. Далее следует продолжить прием препарата в обычном порядке. Не следует принимать двойную дозу в один день.

Применение эвоглиптина у пожилых пациентов недостаточно изучено.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Применение эвоглиптина у пожилых пациентов недостаточно изучено. Поскольку у пожилых людей, как правило, наблюдается снижение физиологических функций, в том числе функции печени и почек, при приеме препарата необходимо соблюдать осторожность и следить за состоянием пациента.

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с почечной недостаточностью легкой степени коррекция дозы не требуется. Поскольку есть опасность сохранения повышения содержания неизмененного эвоглиптина в крови пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени, при применении эвоглиптина следует соблюдать осторожность и контролировать функцию почек. Поскольку не имеется клинического опыта применения эвоглиптина у пациентов с терминальным нарушением функции почек, требующим диализа, применение эвоглиптина у таких пациентов не рекомендуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Исследование у пациентов с печеночной недостаточностью не проводилось. Данных по корректированию дозы эвоглиптина нет. Поэтому при лечении таких пациентов следует соблюдать осторожность.

Дети

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

Способ применения

Внутри, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к эвоглиптину и/или другим ингибиторам ДПП-4 или к любым вспомогательным веществам, перечисленным в подразделе 6.1.

Сахарный диабет 1 типа.

Диабетический кетоацидоз.

Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Сердечная недостаточность

Препарат Эводин следует применять с осторожностью у пациентов с ХСН I функционального класса по классификации NYHA в связи с ограниченным опытом применения препарата у этих пациентов. Препарат Эводин противопоказан у пациентов с ХСН II-IV функционального класса по классификации NYHA в виду отсутствия данных клинических исследований у таких пациентов.

Почечная недостаточность

Подтверждено, что у здоровых добровольцев примерно 46,1 % полученной дозы выводилось почками и примерно 42,8 % выводилось через кишечник (включая и метаболиты). Поскольку

есть опасность сохранения повышения содержания неизмененного эвоглиптина в крови пациентов с нарушением функции почек средней и тяжелой степени, при применении эвоглиптина следует соблюдать осторожность и контролировать функцию почек. Поскольку не имеется клинического опыта применения эвоглиптина у пациентов с терминальным нарушением функции почек, требующим диализа, применение эвоглиптина у таких пациентов не рекомендуется.

Печеночная недостаточность

Исследование у пациентов с печеночной недостаточностью не проводилось. Данных по корректированию дозы эвоглиптина нет. Поэтому при лечении таких пациентов следует соблюдать осторожность.

Острый панкреатит

Имеются данные об случаях острого панкреатита при приеме эвоглиптина, в том числе требовавших госпитализации. Поэтому пациентов необходимо информировать о характерных симптомах острого панкреатита, таких как продолжительная и сильная боль в животе. При подозрении на панкреатит после приема эвоглиптина необходимо прекратить и не возобновлять его применение. При лечении пациентов с панкреатитом в анамнезе следует соблюдать осторожность.

Буллезный пемфигоид

Буллезный пемфигоид, зарегистрированный при постмаркетинговом применении ингибиторов ДПП-4, как правило, разрешался при применении местной или системной иммуносупрессивной терапии и отмены ингибитора ДПП-4. Следует информировать пациентов о необходимости немедленного информирования лечащего врача о случаях появления на коже пузырей и эрозий во время применения ингибиторов ДПП-4. Если имеется подозрения на развитие буллезного пемфигоида, необходимо прекратить прием препарата и направить пациента на консультацию к дерматологу для постановки диагноза и подбора необходимой терапии.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

In vitro

Эвоглиптин метаболизируется преимущественно с участием изофермента CYP3A4. По данным *in vitro* исследований, эвоглиптин не ингибирует CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 и не является индуктором CYP1A2, 2B6 и 3A4. Таким образом, взаимодействие эвоглиптина с другими препаратами, действующими как субстрат для этих ферментов, маловероятно. Хотя исследования *in vitro* показали, что эвоглиптин является субстратом р-гликопротеина (P-gp) и слабым субстратом белка резистентности рака молочной железы, он не ингибирует перенос, в котором участвуют эти транспортеры. Кроме того, эвоглиптин не выступал субстратом OAT1, OAT3, OCT2, OATP181 и OATP183 и не ингибировал их. Таким образом, маловероятно, что эвоглиптин в терапевтической дозе может взаимодействовать с препаратами, выступающими субстратом вышеуказанных транспортеров.

In vivo

Метформин

Совместное применение эвоглиптина 5 мг и метформина 1000 мг 2 раза в сутки до достижения равновесной концентрации не выявило клинически значимых изменений параметров фармакокинетики эвоглиптина и метформина.

Степень ингибирования ДПП-4 была сопоставима при совместном применении эвоглиптина и метформина и применении только эвоглиптина в дозе 5 мг.

При этом совместное применение эвоглиптина и метформина показало тенденцию к увеличению концентрации активного ГПП-1 по сравнению с применением только эвоглиптина или только метформина.

Кларитромицин

Множественный прием потенциального ингибитора CYP3A4 кларитромицина в суточной дозе 1000 мг до достижения равновесной концентрации и однократный прием эвоглиптина в дозе 5 мг показал увеличение C_{max} эвоглиптина в 2,17 раз и увеличение AUC эвоглиптина в 2,02 раза. Необходимо соблюдать осторожность, так как фармакокинетические показатели эвоглиптина могут возрасти при его совместном применении с ингибиторами CYP3A4.

Рифампицин

Множественный прием потенциального индуктора CYP3A4 рифампицина в суточной дозе 600 мг до достижения равновесной концентрации и однократный прием эвоглиптина в дозе 5 мг не показал значимых изменений значений C_{max} эвоглиптина, однако показал снижение AUC на 63% по сравнению с монотерапией эвоглиптином.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Применение препарата Эводин у женщин с детородным потенциалом, не использующих контрацепцию, не рекомендуется.

Беременность

Данные о применении эвоглиптина у беременных женщин отсутствуют. Исследований репродуктивной токсичности на животных недостаточно (см. раздел 5.3). Применение препарата Эводин во время беременности противопоказано.

Лактация

Сведения о проникновении эвоглиптина в грудное молоко человека отсутствуют. Фармакодинамические (токсикологические) данные, полученные на животных, свидетельствуют о проникновении эвоглиптина в грудное молоко (более подробно см. раздел 5.3). Применение препарата Эводин в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Клинические исследования влияния эвоглиптина на фертильность не проводились. В исследованиях на животных не показано негативного влияния на фертильность животных обоего пола при использовании эвоглиптина в терапевтических дозах (более подробно см. раздел 5.3.).

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

Эвоглиптин не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако пациенты должны быть предупреждены о риске головокружения, которое может повлиять на способность управлять транспортными средствами, работать с механизмами и выполнять действия, требующие особого внимания и скорости реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях II–III фазы частота развития и степень тяжести нежелательных явлений была сопоставимой в группах эвоглиптина и плацебо. Также при проведении клинических исследований не было отмечено каких-либо рисков, ассоциированных с длительным (52 недели) применением эвоглиптина. Во время клинических исследований не было отмечено каких-либо достоверно подтвержденных рисков по безопасности, ассоциированных с применением эвоглиптина.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, выявленные при проведении 2-х контролируемых клинических исследований препарата эвоглиптин 5 мг, как монотерапии, так и в комбинации с метформинном, в течение 24-х и 52-х недель, частота которых превысила 3 %, представлены в таблице ниже.

Выделяют следующие категории частоты возникновения нежелательных реакций: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Система органов	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Часто	Периодонтит Назофарингит Инфекции верхних дыхательных путей
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Гипогликемия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Ишиалгия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Гастрит Диспепсия Зубная боль Диарея
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Контактный дерматит Зуд
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Часто	Артралгия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Часто	Эректильная дисфункция

Клинически значимых изменений жизненно важных показателей у пациентов, принимавших эвоглиптин, выявлено не было. Во время клинических исследований не было отмечено каких-либо достоверно подтвержденных рисков по безопасности, ассоциированных с применением эвоглиптина.

Описание отдельных нежелательных реакций

Зарегистрированы случаи возникновения буллезного пемфигоида, потребовавшие госпитализации пациента, при постмаркетинговом применении ингибиторов ДПП-4.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Данные о безопасности применения ограничены.

Дети

Клинических исследований эвоглиптина с участием детей не проводили, данных о безопасности применения эвоглиптина у детей нет.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

Адрес: 109012, 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 информационно-коммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

В клинических исследованиях здоровые добровольцы получали эвоглиптин в дозе до 60 мг в сутки.

Лечение

В случае передозировки необходимо проводить симптоматическую терапию (удаление неабсорбированного вещества из желудочно-кишечного тракта, проведение клинического мониторинга состояния пациента, включая электрокардиографию) и поддерживающую терапию в зависимости от состояния пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Средства для лечения сахарного диабета; гипогликемические средства, кроме инсулинов; ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

Код АТХ: A10BH07

Механизм действия

Эвоглиптин является активным при приеме внутрь, селективным ингибитором сериновой протеазы – фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), участвующего в инактивации инкретиновых гормонов (инкретинов): глюкагоноподобного пептида 1 типа (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Оба инкретина участвуют в поддержании гомеостаза глюкозы. ГПП-1 и ГИП секретируются в кишечнике, низкие в течение суток базальные концентрации инкретинов повышаются в ответ на прием пищи. В физиологических условиях активность инкретинов ограничивается ферментом ДПП-4 (ГПП-1 и ГИП быстро гидролизуются под действием ДПП-4 с образованием неактивных форм). При низкой концентрации глюкозы в крови инкретины не влияют на выброс инсулина и секрецию глюкагона. При нормальной или повышенной концентрации глюкозы в крови ГПП-1 и ГИП способствуют увеличению синтеза инсулина, а также его секреции β -клетками поджелудочной железы за счет сигнальных внутриклеточных механизмов, связанных с циклическим аденозинмонофосфатом (АМФ). Кроме того, ГПП-1 снижает секрецию глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы. Снижение концентрации глюкагона на фоне повышения концентрации инсулина способствует уменьшению продукции глюкозы в печени, что в свою очередь приводит к снижению гликемии. Эвоглиптин обратимо связывается с ферментом ДПП-4, предотвращая гидролиз инкретинов и вызывая устойчивое повышение концентрации активных форм ГПП-1 и ГИП.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) с гипергликемией изменение секреции инсулина и глюкагона приводит к значительному снижению концентрации гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и глюкозы в плазме крови.

Эвоглиптин связан с меньшим риском гипогликемии в сравнении с другими пероральными гипогликемическими препаратами других групп. В отличие от производных сульфонилмочевины и тиазолидиндионов (глитазонов), для которых частой нежелательной реакцией на фоне терапии является увеличение массы тела, прием эвоглиптина не оказывает влияния на массу тела пациента.

Клиническая эффективность и безопасность

Клиническая эффективность эвоглиптина оценивалась в клинических исследованиях (КИ) с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа: КИ II фазы (изучение эффективности), КИ III фазы (подтверждение эффективности в качестве монотерапии), КИ III фазы (подтверждение эффективности в качестве комбинированной терапии), постмаркетинговом исследовании эффективности и безопасности. Клинические исследования проводились в соответствии с Правилами Надлежащей клинической практики.

В ходе клинического исследования II фазы [DA1229_DM_II] пациенты с сахарным диабетом 2 типа принимали эвоглиптин (исследуемый препарат) в дозах 2,5 мг, 5 мг и 10 мг или плацебо (препарат сравнения) один раз в день ежедневно. В качестве первичной конечной точки было выбрано значение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), в качестве вторичных конечных точек – регламентированные параметры оценки гликемического профиля для пациентов с сахарным диабетом. Все изучаемые дозировки эвоглиптина были эффективны в сравнении с плацебо ($p < 0,0001$), при этом наибольший клинический эффект был показан в группе

пациентов, принимавших эвоглиптин в дозе 5 мг в сутки. Данный режим дозирования был выбран для проведения дальнейших исследований.

В КИ эффективности монотерапии III фазы [DA1229_DMM_III] были включены пациенты с сахарным диабетом 2 типа с неудовлетворительным гликемическим контролем на фоне диеты и физических нагрузок. В качестве первичной конечной точки эффективности было выбрано значение HbA_{1c} , в качестве вторичных конечных точек эффективности – концентрация глюкозы плазмы крови натощак, параметры липидограммы, доля пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c} , доля пациентов, которым потребовалось назначение «терапии спасения», концентрация инсулина в плазме крови натощак, среднесуточное значение гликемии, концентрация С-пептида, концентрация проинсулина, концентрация глюкагоноподобного пептида-1 и гастроинтестинального пептида, параметры перорального глюкозотолерантного теста, индексы HOMA- β , HOMA-IR, QUICKI, соотношение концентраций проинсулина и инсулина, индекс инсулиногенности и масса тела. Эффективность приема эвоглиптина 5 мг в сравнении с плацебо один раз в сутки ежедневно была доказана по параметру изменения уровня HbA_{1c} через 24 недели лечения (разница средних 0,28 % в пользу эвоглиптина; исходные значения HbA_{1c} составили $7,29 \pm 0,52$ % и $7,27 \pm 0,65$ % в группах эвоглиптина и плацебо, соответственно), при этом гипогликемический эффект препарата был стабилен при продолжении терапии до 52 недель. Также была доказана безопасность и хорошая переносимость эвоглиптина: не было зарегистрировано статистически значимых различий в частоте развития нежелательных явлений и нежелательных лекарственных реакций как в основном периоде КИ (24 недели), так и за всё время проведения КИ (52 недели). Таким образом, было подтверждено, что выбранный режим дозирования эвоглиптина (5 мг 1 раз в сутки) является оптимальным у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с неудовлетворительным гликемическим контролем на фоне диеты и физических нагрузок.

В КИ эффективности III фазы [EVO-COMBI] у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с неадекватным контролем гликемии исследовалась не меньшая эффективность и безопасность препарата эвоглиптин по сравнению с активным контролем – лекарственным препаратом ситаглиптином при добавлении к стандартной терапии препаратом метформин в отношении снижения уровня гликированного гемоглобина HbA_{1c} . Все пациенты, соответствовавшие критериям включения и невключения, были рандомизированы 1:1 в группы эвоглиптина 5 мг (исследуемый препарат) или ситаглиптина 100 мг (препарат сравнения), которые они принимали один раз в день ежедневно совместно с препаратом метформин ≥ 1000 мг/день. В качестве первичного параметра эффективности оценивалось изменение уровня гликированного гемоглобина HbA_{1c} (%) на 24 неделе. Эффективность эвоглиптина в дополнение к терапии метформином в снижении уровня гликированного гемоглобина на 24 неделе по сравнению с исходным уровнем составила $-0,58 \pm 0,70$, что было сопоставимо с комбинированной терапией метформином и ситаглиптином, где снижение HbA_{1c} к неделе 24 по сравнению с исходным уровнем составило $-0,61 \pm 0,66$. В обеих группах было установлено статистически значимое снижение HbA_{1c} ($p < 0,0001$). Также эвоглиптин в дополнении к терапии метформином был сопоставим с комбинированным применением метформина и ситаглиптина по вторичным параметрам эффективности: при сравнении изменений внутри групп на 24 неделе относительно исходного уровня было выявлено статистически значимое снижение уровня глюкозы в плазме, среднесуточной глюкозы ($p < 0,0001$ в обеих группах), статистически значимое повышение HOMA- β ($p < 0,0001$ в обеих группах). По частоте возникновения нежелательных явлений препараты эвоглиптин и ситаглиптин были сопоставимы.

В КИ IV фазы проводившимся в Южной Корее [NCT03910361] у пациентов (с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП)) исследовалась эффективность эвоглиптина. 33 пациента мужского пола получали эвоглиптин 5 мг/сутки, либо пиоглитазон 15 мг/сутки в течение 24 недель.

Первичной конечной точкой было изменение содержания жировой ткани печени относительно исходного уровня к 24 неделе, определяемое с помощью МРТ-ППЖФ. Вторичной конечной точкой было изменение массы тела и изменения уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), аламинаминотрансферазы (АЛТ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). Также в исследовании изучали уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α), фактора роста фибробластов-21 (FGF21), фрагменты цитокератина-18 (СК-18) и ферритин. Другими вторичными конечными точками были медианные изменения к 24 неделе уровней HbA_{1c}, ГПН и липидного профиля. Изменения в инсулиновой резистентности и секреторной функции бета-клеток оценивали количественно методом гомеостатической модели оценки резистентности к инсулину (НОМА-IR) и гомеостатической модели оценки функции бета-клеток (НОМА-β).

Через 24 недели в обеих группах терапии наблюдалось снижение количества внутрипеченочной жировой ткани, в группе пиоглитазона статистически значимое (-1,69 % ± 0,98 % в группе эвоглиптина против -6,02 % ± 1,04 % в группе пиоглитазона соответственно; P = 0,0047).

Медианные изменения общей площади подкожной жировой клетчатки составили 0,25 (-16,35, 10,70) см² в группе, получавшей эвоглиптин, и 14,05 (2,15, 23,80) в группе, получавшей пиоглитазон. Изменения площади висцерального жира составили 4,75 (-10,60, 10,50) см² в группе, получавшей эвоглиптин, и 1,45 (-7,75, 6,95) см² в группе, получавшей пиоглитазон. В обеих группах по окончании лечения было отмечено снижение уровней АСТ и АЛТ, также было отмечено снижение уровней ГПН, триглицеридов, Х-ЛПНП и свободных жирных кислот, ИЛ-6, ФНО-альфа, фрагментов СК-18 и ферритина. По окончании лечения уровни у-ГТ и FGF21 снизились в группе, получавшей пиоглитазон, и имели тенденцию к повышению в группе, получавшей эвоглиптин. В течение периода исследования доля пациентов, у которых развились нежелательные явления была одинаковой в обеих группах.

За 24 недели лечения у пациентов, получавших пиоглитазон, масса тела увеличилась (медианное изменение 2,50 (0,00, 4,40) кг), в то время как масса тела пациентов в группе, получавшей эвоглиптин, осталась на прежнем уровне (медианное изменение 0,30 (-1,40, 1,20) кг).

В общенациональном популяционном исследовании, проведенном в Южной Корее, были изучены сердечно-сосудистые риски у пациентов с СД2, получавших эвоглиптин. Проведена ретроспективная оценка демографических и клинических характеристик пациентов с СД2, получавших глимепирид, ингибиторы ДПП-4, ингибиторы SGLT2 в качестве препаратов второй линии как добавление или вместо терапии метформином. Средняя продолжительность терапии ингибиторами ДПП-4 (100,038 пациентов) составила 276,4 дня. Из них эвоглиптин получали 2,946/2,94 % пациентов. В целом в группе пациентов СД2, получавших ингибиторы ДПП-4, отмечалось снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с группой глимепирида (28750 пациентов). Применение эвоглиптина было связано со снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний (p=0,025) и цереброваскулярных событий (p=0,007).

В исследовании эффективности и безопасности [EVERGREEN], проведенном в Корее, исследовалась не меньшая эффективность и безопасность препарата эвоглиптин по сравнению с линаглиптином. В 12-недельном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, с дополнительным 12-недельным открытым периодом, 207 пациентов с сахарным диабетом 2 типа получали эвоглиптин 5 мг (n = 102) или линаглиптин 5 мг (n = 105) в день в течение 12 недель. Первичной конечной точкой эффективности было изменение к 12 неделе уровня HbA_{1c} по сравнению с начальным уровнем, вторичной конечной точкой было изменение средней амплитуды колебаний гликемии (MAGE), которое оценивалось с помощью непрерывного мониторинга уровня глюкозы. В дополнительном периоде в течение еще 12 недель, обе группы получали эвоглиптин 5 мг один раз в сутки. В изучаемые конечные

точки также входили показатели нитротирозина и вторичных реактивных продуктов тиобарбитуровой кислоты (РВТБК) в качестве маркеров воспаления и окислительного стресса, уровень N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы (NAG), биохимические показатели, в том числе креатинин, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pCKФ), соотношение альбумин/креатинин в моче (UACR). В течение периода проведения исследования регистрировали все нежелательные явления.

В результате 12 недель лечения среднее значение изменения HbA_{1c} в группе эвоглиптина было -0,85 %, а в группе линаглиптина -0,75 %. Различие между группами составило -0,10 % (95 % ДИ: от -0,32 до 0,11), что демонстрирует не меньшую эффективность, исходя эвоглиптина. Изменение в значении MAGE составило -24,6 мг/дл в группе, получавшей эвоглиптин, и -16,7 мг/дл в группе, получавшей линаглиптин, что значительно ниже исходных значений, но без значительных отличий между группами. В дополнительном периоде на 24 неделе в группе, получавшей эвоглиптин среднее снижение HbA₁ было -0,94 %, при том что значение HbA_{1c} <7,0 % наблюдалось у 80,2 % пациентов. Частота и типы нежелательных явлений были сопоставимы в обеих группах на протяжении 24 недель.

Терапия улучшила показатель вариабельности гликемии при отсутствии серьезных нежелательных явлений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, и демонстрировала не меньшую эффективность, в сравнении с линаглиптином.

Эффективность и безопасность эвоглиптина при применении в дополнение к комбинации дапаглифлозин/метформин была показана у пациентов с СД 2-го типа в многоцентровом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании 3 фазы. Исследование проводилось в 34 центрах Южной Кореи, все участники (N=283) получали дапаглифлозин 10 мг и метформин ≥1000 мг/день. После вводного периода к терапии был добавлен эвоглиптин (5 мг) или плацебо один раз в день в течение 24 недель. Из 283 участников 234 участвовали в 28-недельном расширенном исследовании. Первичной конечной точкой эффективности было изменение уровня HbA_{1c} (%) от исходного уровня через 24 недели. Ключевой вторичной конечной точкой было изменение уровня HbA_{1c} (%) от исходного уровня через 52 недели (метод наименьших квадратов (LS)).

Лечение эвоглиптином значительно снизило уровни HbA_{1c} на 24 неделе по сравнению с исходным уровнем (-0,69 % ± 0,05 %) и превосходило плацебо (-0,04 % ± 0,05 %). Глюкозоснижающие эффекты эвоглиптина сохранялись в течение 28-недельного периода продления. Среднее изменение уровней HbA_{1c} по сравнению с исходным уровнем составило -0,59 % ± 0,06 % в группе эвоглиптина и -0,04 % ± 0,06 % в группе плацебо на 52 неделе. Доля участников, достигших уровня HbA_{1c} <7 % и <6,5 %, была значительно выше в группе эвоглиптина, чем в группе плацебо на 24-й и 52-й неделе. Средний уровень глюкозы натощак в группе эвоглиптина достоверно снизился до -11,30 ± 1,72 на 24 неделе и -8,66 ± 1,86 на 52 неделе. Лечение эвоглиптином также превосходило плацебо по снижению среднесуточного уровня глюкозы в течение периода исследования (различия между группами на 24 и 52 неделе составили -13,18 ± 3,41 и -11,77 ± 3,70).

Дополнительное лечение эвоглиптином показало значительное снижение уровня HbA_{1c} через 52 недели у пациентов с плохо контролируемым СД2, когда комбинированная терапия с ингибиторами НГЛТ-2 и метформином не позволила достичь должного гликемического контроля. Было подтверждено, что добавление эвоглиптина безопасно, без каких-либо различий в побочных эффектах между группами.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Абсолютная биодоступность эвоглиптина составляет 50,2 %.

При однократном приеме эвоглиптина здоровыми добровольцами в дозах 1,25 мг, 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 60 мг [DA1229_DM_I] время достижения максимальной концентрации ($C_{\max}$) эвоглиптина составляет от 3,0 до 5,5 часов (медианные значения). При увеличении дозы наблюдается повышение $C_{\max}$ в плазме крови и площади под кривой «концентрация-время» (AUC_{last}).

При многократном пероральном приеме эвоглиптина один раз в сутки [DA1229_DM_I] максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме крови достигалась через 4,0–5,0 часов после приема препарата после достижения равновесного состояния (День 10).

Распределение

Объем распределения превышал объем межклеточной жидкости, что свидетельствует о распределении препарата в ткани.

Биотрансформация

Эвоглиптин метаболизируется преимущественно с участием изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.5). В плазме крови эвоглиптин циркулирует в неизменном и в виде метаболитов.

У здоровых добровольцев примерно 46,1 % полученной дозы выводилось почками и примерно 42,8 % выводилось через кишечник (включая метаболиты).

Элиминация

При однократном приеме эвоглиптина здоровыми добровольцами в дозах 1,25 мг, 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 60 мг [DA1229_DM_I] средний период полувыведения ($t_{1/2}$) составил от 32,5 до 39,8 часов. Средняя экскреция фракций с мочой (f_e) составила 0,18, 0,15, 0,17, 0,21, 0,26, 0,28 и 0,28, а средние значения почечного клиренса (CL_R) – 2,9 л/ч, 3,1 л/ч, 4,1 л/ч, 6,5 л/ч, 9,2 л/ч, 11,3 л/ч и 12,3 л/ч при однократном приеме эвоглиптина в дозах 1,25 мг, 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг и 60 мг, соответственно.

При многократном пероральном приеме эвоглиптина один раз в сутки [DA1229_DM_I] равновесное состояние было достигнуто к третьим суткам (48 часов после приема первой дозы) и среднее время полувыведения ($t_{1/2}$) составляло от 32,9 до 38,8 часов для всех исследуемых доз.

Линейность (нелинейность)

При однократном приеме эвоглиптина здоровыми добровольцами [DA1229_DM_I] фармакокинетические параметры эвоглиптина изменяются линейно в зависимости от дозы, при этом 95 % доверительные интервалы для коэффициента наклона кривой равны 0,94–1,07 для $C_{\max}$ и 0,89–1,01 для AUC_{last} . Однако при сравнении соотношений $C_{\max}/\text{доза}$ и $AUC_{\text{last}}/\text{доза}$ между группами с использованием ANOVA, были обнаружены статистически значимые различия между группами различных доз ($p = 0,0244$), что противоречит утверждению о наличии линейной зависимости «доза–эффект». При исключении из анализа значений $C_{\max}/\text{доза}$ и $AUC_{\text{last}}/\text{доза}$ для доз 40 и 60 мг, линейная зависимость «доза–эффект» была подтверждена в диапазоне доз от 1,25 до 20 мг при анализе с использованием ANOVA.

При многократном пероральном приеме эвоглиптина один раз в сутки [DA1229_DM_I] при построении регрессионной модели было показана линейная зависимость AUC_{last} и $C_{\max}$ от дозы эвоглиптина. 95 % доверительные интервалы для коэффициента наклона кривой составили 0,91–1,33 для $C_{\max}$ и 0,78–1,08 для AUC_{last} . Однако, при анализе AUC_{last} и $C_{\max}$, нормализованных по дозе, с использованием ANOVA с установленным уровнем статистической значимости 0,05 линейная зависимость не была подтверждена, поскольку p -значения для $C_{\max,ss}/\text{доза}$ and $AUC_{\tau,ss}/\text{доза}$ составили 0,080 и 0,0357, соответственно.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность [DA1229_RI_I]

При однократном приеме эвоглиптина 5 мг было зарегистрировано повышение средней плазменной концентрации эвоглиптина и снижение объема экскреции эвоглиптина с мочой по мере ухудшения почечной функции. Также было зарегистрировано увеличение концентрации несвязанной фракции при увеличении концентрации эвоглиптина в плазме крови, однако не было показано статистических различий концентрации несвязанной фракции в зависимости от экскреторной функции почек.

Была выявлена тенденция обратной зависимости почечной функции и некоторых фармакокинетических параметров: чем ниже было значение расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), тем выше были значения фармакокинетических параметров эвоглиптина, характеризующих экспозицию препарата (C_{max} , AUC_{last} , and AUC_{inf}), и тем ниже были значения кажущегося клиренса (CL/F) и кажущегося объема распределения (V_z/F). Было показано, что экспозиция препарата в плазме крови у пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени была в 1,8–2,0 раза выше по сравнению с данными здоровых добровольцев.

C_{max} была выше в 1,80 раза (90 % ДИ 1,47–2,21) при pСКФ от 30 до 59 мл/мин и в 1,98 раза (90 % ДИ 1,59 – 2,56) при pСКФ от 15 до 29 мл/мин – по сравнению с данными здоровых добровольцев. AUC_{last} была выше в 1,32 раза (90 % ДИ 1,08–1,61) у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) от 30 до 59 мл/мин и в 1,52 раза (90 % ДИ 1,22–1,89) у пациентов с pСКФ от 15 до 29 мл/мин – по сравнению с данными здоровых добровольцев. У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (pСКФ более 60 мл/мин) значения фармакокинетических параметров эвоглиптина не отличались от таковых у здоровых добровольцев: соотношение значений C_{max} составило 1,04 (90 % ДИ 0,85–1,27), AUC_{last} – 1,20 (90 % ДИ 0,98–1,47).

Печеночная недостаточность [DA1229_HI_I]

Фармакокинетика и безопасность эвоглиптина были оценены у пациентов с нарушением функции печени при однократном его применении в сравнении с группой субъектов с нормальной функцией печени. В ходе исследования было обнаружено, что у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А Child-Pugh) значение C_{max} относительно здоровых субъектов составило 1,04 (90 % ДИ 0,80–1,35), значение AUC_{last} составило 1,01 (90 % ДИ 0,90–1,14). Для пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В Child-Pugh) и людей с сохранной функцией печени отношение основных фармакокинетических параметров составило: C_{max} – 1,37 (90 % ДИ 1,09–1,72), AUC_{last} 1,44 (90 % ДИ 1,18–1,75).

На основании существующих данных клинических исследований I–III фаз эвоглиптина можно сделать заключение о том, что для вышеописанных популяций значимые изменения параметров безопасности и эффективности не наблюдались.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен. В доклинических исследованиях наблюдались эффекты лишь при воздействии лекарственного препарата в дозах, существенно превосходящих максимальную, что является клинически незначимым.

Доклинические исследования безопасности эвоглиптина проводились в соответствии с правилами Надлежащей лабораторной практики (GLP) и руководством Международной конференции по гармонизации (ICH) и включали в себя изучение безопасности в отношении центральной нервной системы, дыхательной системы и сердечно-сосудистой системы, а также исследования репродуктивной токсичности.

Изучение влияния перорального приема эвоглиптина на центральную нервную систему у грызунов включало в себя оценку температуры тела и основных паттернов поведения. При приеме эвоглиптина грызунами в дозах до 300 мг/кг не было зарегистрировано никакого значимого влияния на данные параметры.

При пероральном приеме эвоглиптина в дозах до 300 мг/кг у грызунов не было показано статистически значимого влияния на частоту дыхательных движений и дыхательный объем, однако было зарегистрировано статистически значимое снижение минутного объема дыхания через 120 минут после приема эвоглиптина.

Изучение влияния перорального приема эвоглиптина на сердечно-сосудистую систему включало в себя исследование следовых токов, ассоциированных с активностью гена альфа-субъединицы калиевых каналов человека (hERG), и исследование электрокардиограммы у собак. В исследованиях фиксации потенциалов на калиевых каналах ингибирующая концентрация эвоглиптина (IC_{50}) составила 143,4 μM (что более чем в 9000 раз превышает C_{max} в крови человека при приеме 5 мг эвоглиптина; DA1229_DM_I). У собак при приеме эвоглиптина в дозе 300 мг/кг было зарегистрировано повышение частоты сердечных сокращений и изменение некоторых параметров электрокардиограммы (укорочение QT-, QTcV- и RR-интервалов, удлинение QRS интервала), и не было зарегистрировано какого-либо влияния на артериальное давление и температуру тела. Эти эффекты были обусловлены высокой дозой / концентрацией эвоглиптина, значительно превосходящие таковые у человека.

В исследованиях на животных было показано, что эвоглиптин проникает через плаценту и определяется в кровотоке плода у 61,7 % беременных самок крыс и у 14,1 % беременных самок кроликов через 2 часа после введения. Результаты доклинических исследований показали, что эвоглиптин проникает в молоко лактирующих крыс. В исследованиях влияния эвоглиптина на фертильность крыс доза, не оказывающая явного нежелательного действия, составила 100 мг/кг/день для самцов (фертильность) и 300 мг/кг/день для самок (фертильность и развитие эмбрионов на ранних этапах). Расчетная доза, не оказывающая явного нежелательного действия, для мужской и женской фертильности у людей составляет примерно 300 и 950 максимальных рекомендуемых доз, соответственно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

ядро таблетки

маннитол

крахмал прежелатинизированный

гипролоза низкозамещенная

гипролоза

кремния диоксид коллоидный

магния стеарат

пленочная оболочка

Опадрай® 03B28796 белый (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол/полиэтиленгликоль)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Лекарственный препарат не требует специальных условий хранения.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 7 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/полихлортрифторэтиленовой или пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной/поливинилхлоридной и фольги алюминиевой для лекарственных препаратов. По 4 контурные ячейковые упаковки по 7 таблеток или по 2 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

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 (утилизировать) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ГЕРОФАРМ»

191119, г. Санкт-Петербург, ул. Звенигородская, д. 9

Телефон: (812) 703-79-75

Факс: (812) 703-79-76

Адрес электронной почты: inform@geropharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Фарм-Холдинг»

Адрес: 196608, г. Санкт-Петербург, Пушкинский район, Ячевский проезд, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (812) 703-79-75

Факс: +7 (812) 703-79-76

Адрес электронной почты: farmakonadzor@geropharm.com

Республика Казахстан

ТОО «Registrarius Pharm Expert»

050060, Республика Казахстан, г. Алматы, Бостандыкский район, ЖК Байтерек, ул. Тимирязева, 42/4

Телефон: +7 (727) 313-12-07

Адрес электронной почты: farmakonadzor@geropharm.com, kz-pv@geropharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000415)-(ПГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Эводин доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>