

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Суглат, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ипраглифлозин.

Каждая таблетка содержит 50 мг ипраглифлозина (в форме L-пролина).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-розового до светло-фиолетового цвета, с надписью «Суглат» на японском языке (ス-グラ) и цифрой «50» на обеих сторонах таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Суглат показан к применению у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа для улучшения гликемического контроля:

Монотерапии

В случае неэффективности диетотерапии и физической нагрузки.

Комбинированной терапии

В комбинации с другими гипогликемическими препаратами, включая метформин, пиоглитазон, производные сульфонилмочевины (ПСМ), инсулин (с или без ингибитора дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4)), метформин с ситаглиптином, ингибиторы α -глюкозидазы (α -ГИ), ингибиторы ДПП-4, натеглинид, аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) (с или без ПСМ), при отсутствии адекватного гликемического контроля (см. раздел 5.1.).

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Начальная доза для взрослого пациента составляет 50 мг один раз в сутки. При необходимости возможно увеличение дозы до 100 мг (2 таблетки по 50 мг).

При одновременном применении с препаратами инсулина или препаратами, усиливающими секрецию инсулина (такими как производные сульфонилмочевины) для снижения риска гипогликемии следует снизить дозу инсулина или препаратов, стимулирующих его секрецию (см. разделы 4.4., 4.5. и 4.8.).

Особые группы пациентовЛица пожилого возраста

Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Препарат Суглат не следует применять у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, терминальной стадией почечной недостаточности или у пациентов, находящихся на диализе, так как ожидается, что данный препарат не будет эффективен в этих группах пациентов.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Клинические данные применения ипраглифлозина у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствуют.

Дети

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

Способ применения

Суглат следует принимать внутрь один раз в сутки, независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством воды.

В случае пропуска дозы препарат следует принять сразу же после того, как пациент вспомнил об этом, однако не следует принимать двойную дозу препарата в один и тот же день.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ипраглифлозину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелый кетоацидоз, диабетическая кома или прекома.
- Тяжелые инфекционные заболевания, периоперативный период, серьезные операции и травмы.
- Тяжелое нарушение функции почек (определяется по расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²), терминальная стадия почечной недостаточности или пациенты, находящиеся на диализе, вследствие возможного снижения сахароснижающего эффекта (см. раздел 4.4.).
- Тяжелая печеночная недостаточность (см. раздел 5.2.).
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Почечная недостаточность

Ипраглифлозин не следует применять у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, терминальной стадией почечной недостаточности или у пациентов, находящихся на диализе, так как ожидается, что данный препарат не будет эффективен в этих популяциях. Во время лечения ипраглифлозином возможно ухудшение функции почек. При применении ипраглифлозина может наблюдаться повышение концентрации креатинина и мочевины в крови, а также снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ). Перед началом лечения ипраглифлозином необходимо оценить функцию почек, а также периодически контролировать ее в процессе лечения.

Применение у пациентов с риском развития нежелательных реакций, связанных с уменьшением объема циркулирующей крови (ОЦК)

Механизм действия ипраглифлозина приводит к тому, что экскреция глюкозы с мочой (ЭГМ) может индуцировать осмотический диурез, что может привести к уменьшению ОЦК и снижению артериального давления (см. раздел 5.1.). Рекомендована адекватная гидратация и мониторинг ОЦК (например, физикальное обследование, измерение артериального давления, лабораторные анализы, включающие показатели функции почек, электролитный состав).

Кетоацидоз

При появлении симптомов кетоацидоза, таких как тошнота и рвота, потеря аппетита, боль в животе, чрезмерная жажда, повышенная утомляемость, нарушение дыхания, нарушение сознания или другие симптомы, необходимо рассмотреть вопрос о проведении лабораторных анализов (включая определение кетоновых тел в крови и моче). При диагностировании диабетического кетоацидоза лечение ипраглифлозином следует прекратить и начать адекватную поддерживающую терапию для нормализации состояния пациента.

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов чаще наблюдается снижение физиологических функций, а также выше риск дегидратации, поэтому лечение ипраглифлозином у данной категории пациентов следует проводить под тщательным наблюдением.

Инфекции половых органов

Во время лечения ипраглифлозином могут развиваться инфекции половых органов (например, вульвовагинальный кандидоз, генитальный зуд и другие сопутствующие генитальные инфекции). Поэтому следует проводить тщательное обследование пациентов на предмет признаков и симптомов инфекций половых органов, и при их выявлении необходимо своевременно назначить соответствующую терапию.

Ампутация нижней конечности

В долгосрочных клинических исследованиях другого ингибитора SGLT2 отмечалось увеличение случаев ампутации нижних конечностей (прежде всего пальцев стопы). Неизвестно, является ли этот эффект специфическим для всего фармакологического класса. Важно консультировать всех пациентов с сахарным диабетом по стандартному профилактическому уходу за ступнями.

Гипогликемия

Применение гипогликемических препаратов, в том числе ипраглифлозина, может вызвать гипогликемию. В клинических исследованиях частота развития гипогликемии у пациентов, принимавших ипраглифлозин (как при монотерапии, так и в составе комбинированной терапии, за исключением комбинации с инсулином, см. раздел 4.8.), была такой же, как при приеме плацебо. Для снижения риска возникновения гипогликемии при одновременном применении ипраглифлозина с инсулином или препаратами, стимулирующими секрецию инсулина (например, ПСМ), необходимо рассмотреть возможность снижения дозы инсулина или препаратов, стимулирующих секрецию инсулина.

Инфекция мочевыводящих путей

Во время лечения ипраглифлозином могут развиваться инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит. Следует проводить тщательное обследование пациентов для выявления возможных признаков и симптомов инфекций мочевыводящих путей и, при необходимости, своевременно назначать соответствующее лечение.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

Опыт применения ипраглифлозина при хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–II функционального класса (по классификации NYHA) ограничен; опыт применения при ХСН III–IV функционального класса по NYHA, в рамках клинических исследований ипраглифлозина, отсутствует.

Лабораторное исследование мочи

В связи с механизмом действия у пациентов, принимающих ипраглифлозин, будут положительными результаты анализа на наличие глюкозы в моче.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 0,1 ммоль (2,3 мг) натрия на таблетку, то есть, по сути не содержит натрия.

Дети

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамические взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на ипраглифлозин

Совместное применение с лекарственными средствами, снижающими уровень глюкозы, не влияло на эффект ипраглифлозина в отношении ЭГМ у здоровых людей. Однократные дозы пиоглитазона или ситаглиптина не влияли на ЭГМ, индуцированную многократным приемом ипраглифлозина; многократный прием пиоглитазона, глимепирида или ситаглиптина не влиял на ЭГМ, индуцированную однократным приемом ипраглифлозина. Добавление многократного приема ипраглифлозина к многократному приему метформина приводило к увеличению ЭГМ.

Влияние ипраглифлозина на другие лекарственные средства

Влияние ипраглифлозина на изменения электролитного состава и объема мочи, вызванные применением петлевого диуретика фуросемида, было незначительным и непродолжительным. Ипраглифлозин может усиливать эффекты диуретиков, а также увеличивать риски, связанные с их применением, например риск дегидратации и артериальной гипотензии.

Применение инсулина и препаратов, стимулирующих секрецию инсулина (например, производных сульфонилмочевины), может быть причиной развития гипогликемии. В связи с этим для снижения риска развития гипогликемии при одновременном применении ипраглифлозина с инсулином и препаратами, стимулирующими его секрецию, может потребоваться снижение дозы инсулина и препаратов, стимулирующих его секрецию.

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на ипраглифлозин

Ипраглифлозин метаболизируется преимущественно путем конъюгации с глюкуроновой кислотой с помощью фермента УДФ-глюкуронилтрансферазы 2B7 (UGT2B7) и в меньшей степени с участием ферментов UGT2B4, UGT1A8 и UGT1A9. В исследованиях *in vitro* было показано, что ипраглифлозин является субстратом эффлюксного переносчика Р-гликопротеина (Р-gp), но не белка резистентности к раку молочной железы (BCRP) или белка множественной лекарственной резистентности 2 (MRP2). Ипраглифлозин не является субстратом переносчиков веществ внутрь клетки, таких как OATP1B1, OATP1B3, OCT1 и OCT2.

Клинические исследования взаимодействия с ингибиторами или индукторами UGT не проводились. Предполагается, что совместное применение ингибиторов UGT приведет к увеличению экспозиции ипраглифлозина, однако это не рассматривается как проблема безопасности, поскольку суточные дозы до 300 мг хорошо переносились пациентами. Индукторы UGT могут уменьшать эффекты ипраглифлозина. Таким образом, если ипраглифлозин применяется совместно с индукторами UGT, необходимо контролировать клиническую эффективность, и при необходимости рассмотреть вопрос о повышении дозы ипраглифлозина с 50 мг до 100 мг.

Клинические исследования межлекарственного взаимодействия с ингибиторами Р-gp не проводились. Однако учитывая высокую биодоступность ипраглифлозина (90,2%),

маловероятно, что ингибирование Р-гр будет клинически значимо влиять на абсорбцию препарата.

При одновременном применении ипраглифлозина с другими гипогликемическими препаратами, такими как метформин, ситаглиптин, пиоглитазон, глимепирид, миглитол или митиглинид, клинически значимые изменения фармакокинетики ипраглифлозина отсутствовали.

Препараты, повышающие рН желудка, не влияют на биодоступность ипраглифлозина, поскольку его растворимость не зависит от рН.

Влияние ипраглифлозина на другие лекарственные средства

В исследованиях *in vitro* ипраглифлозин не проявлял какой-либо значимой ингибирующей активности в отношении ферментов цитохрома Р450 (СYP) 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, и 4A11, а также значимых индуцирующих эффектов в отношении СYP1A2 и СYP3A4. Ипраглифлозин не показывал какой-либо значимой ингибирующей активности в отношении метаболизирующих ферментов UGT, включая UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7.

Ингибирующего влияния ипраглифлозина на активность эффлюксных переносчиков Р-гр, BCRP, MRP2 или на транспорт, опосредованный белком множественной резистентности и выведения токсинов 1 (MATE1) и 2-К (MATE2-K), не наблюдалось. Ингибирующих эффектов ипраглифлозина в отношении переносчиков веществ внутрь клетки, таких как OATP1B1, OATP1B3, OCT1 и OCT2, не выявлено.

Исследования лекарственных взаимодействий с участием здоровых добровольцев не выявили влияния многократного применения ипраглифлозина на фармакокинетику однократных доз глимепирида (субстрат СYP2C9), пиоглитазона (субстрат СYP2C8), ситаглиптина и митиглинида. Прием ипраглифлозина в дозе 300 мг один раз в сутки усиливал эффект метформина (площадь под кривой (AUC)) в 1,18 раза, что клинически незначимо.

Таким образом, считается, что ипраглифлозин не будет вступать в лекарственное взаимодействие с другими препаратами, являющимися субстратами для вышеупомянутых ферментов СYP, UGT и переносчиков.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении ипраглифлозина у беременных женщин отсутствуют. Данные доклинических исследований у крыс свидетельствуют о проникновении препарата в организм плода.

Применение ипраглифлозина во время беременности противопоказано (см. раздел 4.3.). При обнаружении беременности лечение ипраглифлозином следует прекратить.

Лактация

Данные доклинических исследований у крыс показали, что ипраглифлозин проникает в грудное молоко и тормозит рост потомства. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Применение ипраглифлозина в период грудного вскармливания противопоказано (см. раздел 4.3.).

Фертильность

Влияние ипраглифлозина на фертильность у людей не изучалось. Эффектов ипраглифлозина в отношении фертильности у самцов и самок крыс не выявлено.

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

Суглат не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Пациенты должны быть предупреждены о риске развития гипогликемии, особенно при применении ипраглифлозина в комбинации с инсулином или препаратами, стимулирующими секрецию инсулина (например, ПСМ), а также повышенном риске развития нежелательных реакций, связанных со снижением ОЦК, например головокружения и артериальной гипотензии.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Оценка безопасности ипраглифлозина проведена на основании 18 исследований IIb, III и IV фазы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, из них 12 исследований были плацебо-контролируемыми. В пяти исследованиях ипраглифлозин применялся в качестве монотерапии, в двенадцати – в составе комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами (метформином, пиоглитазоном, ПСМ, ингибиторами ДПП-4, натеглинидом, аналогами ГПП-1, инсулином, α -ГИ, метформином с ситаглиптином) и одно исследование у пациентов с нарушением функции почек.

Наиболее часто сообщалось о таких нежелательных реакциях, как гипогликемия, поллакиурия (или полиурия), инфекции половых органов, инфекции мочевыводящих путей, головокружение, боль в спине, экзема, сыпь, запор и жажда.

Профиль безопасности у пациентов, принимавших ипраглифлозин в дозе 100 мг, был таким же, как и при приеме ипраглифлозина в дозе 50 мг.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в таблице ниже на основании объединенного анализа 12 плацебо-контролируемых исследований продолжительностью 12, 16 или 24 недели (где 1209 пациентов получали ипраглифлозин в дозе 50 мг, а 796 пациентов получали плацебо) и классифицированы в соответствии с системно-органными классами (СОК) и частотой. Определение частоты основано на случаях нежелательных реакций, возникших во время лечения.

Частота нежелательных реакций классифицирована следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Частота неизвестна (#)
Нарушения со стороны иммунной системы			ангионевротический отек ^a , анафилактическая реакция ^f
Инфекции и инвазии	инфекция половых органов (вульвовагинальный кандидоз, генитальный зуд и другие инфекции половых органов)		
Нарушения метаболизма и питания	гипогликемия ^b , жажда	чувство голода	кетонацидоз ^c
Нарушения со стороны нервной системы	головокружение ^d		

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Частота неизвестна (#)
Нарушения со стороны органа зрения		диабетическая ретинопатия	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	запор	тошнота, рвота	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	экзема, сыпь	зуд, крапивница	
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	боль в спине	миалгия	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	поллакиурия (или полиурия), инфекция мочевыводящих путей ^e		
Общие нарушения и реакции в месте введения		астения	
Лабораторные и инструментальные данные	уменьшение массы тела		

#: случаи в клинических исследованиях не наблюдались. Только пострегистрационное наблюдение.

^a: включает отек век, отек губ и отек лица (отмечались только в период пострегистрационного наблюдения).

^b: особенно при использовании в комбинации с инсулином.

^c: включает наличие кетоновых тел в моче (кетоацидоз и кетоновые тела в моче наблюдались только в период пострегистрационного наблюдения).

^d: включает головокружение и постуральное головокружение.

^e: включает пиелонефрит.

^f: включает анафилактический шок.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гипогликемия

Частота гипогликемии зависела от типа гипогликемической терапии. При применении ипраглифлозина в виде монотерапии или в комбинации с другими гипогликемическими препаратами (за исключением инсулина) частота гипогликемии была сходной с плацебо (2,3% и 1,7% соответственно). Большинство случаев гипогликемии зарегистрировано в исследованиях комбинации ипраглифлозина с инсулином или препаратами, стимулирующими его секрецию (такими как СМ). Однако, большинство случаев гипогликемии были легкими, редко - средней тяжести. О случаях тяжелой гипогликемии при приеме ипраглифлозина не сообщалось. Увеличение дозы ипраглифлозина и продолжительности лечения не влияло на частоту гипогликемии.

Поллакиурия или полиурия

Частота учащенного мочеиспускания (поллакиурии или полиурии) на ипраглифлозине была больше (6,0%), чем на плацебо (2,0%). Большинство случаев были легкими, редко — умеренной интенсивности. О тяжелых случаях не сообщалось. Увеличение дозы и продолжительности лечения не влияли на частоту поллакиурии или полиурии.

Нежелательные реакции, связанные с уменьшением объема циркулирующей крови (ОЦК)

Частота развития нежелательных реакций, связанных с уменьшением ОЦК (в большинстве случаев в виде жажды и головокружения) при применении ипраглифлозина была несколько выше (4,9%), чем на плацебо (1,8%). Большинство случаев были легкими, реже — средней тяжести; о тяжелых случаях не сообщалось. Увеличение дозы или продолжительности лечения не влияли на частоту нежелательных реакций, связанных с уменьшением ОЦК.

Инфекция мочевыводящих путей (ИМП)

Частота ИМП при приеме ипраглифлозина такая же, как на плацебо. Наиболее часто сообщалось о случаях инфекции мочевыводящих путей и цистита. Большинство ИМП были легкими, реже — средней тяжести. О тяжелых ИМП не сообщалось. Увеличение дозы и продолжительности лечения не влияло на частоту ИМП.

Инфекция половых органов

Частота инфекций половых органов при приеме ипраглифлозина была выше (2,4%), чем на плацебо (0,6%). Наиболее часто сообщалось о случаях вульвовагинального кандидоза и генитального зуда. Большинство инфекций были слабовыраженными, в редких случаях — средней степени тяжести и один случай тяжелой степени. Увеличение дозы и продолжительности лечения не влияло на частоту грибковых инфекций половых органов.

Запор

Случаи запора при приеме ипраглифлозина отмечались у 3,1% пациентов в сравнении с 1,5% в группе плацебо. Все случаи были легкими. Увеличение дозы и продолжительности лечения не влияло на частоту запора.

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, г. 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: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

У здоровых добровольцев были продемонстрированы безопасность и хорошая переносимость пероральных однократных доз ипраглифлозина до 600 мг, а также многократных доз до 300 мг.

Лечение

В случае передозировки следует проводить симптоматическую терапию в соответствии с клиническим состоянием пациента. Целесообразны стандартные поддерживающие мероприятия, в том числе удаление невсосавшегося вещества из желудочно-кишечного тракта и осуществление клинического наблюдения.

Выведение ипраглифлозина посредством диализа не изучалось.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: A10BK05.

Механизм действия

Натрийзависимый переносчик глюкозы 2 типа (SGLT2) активно переносит глюкозу, используя градиент концентрации натрия в качестве движущей силы.

SGLT2 играет важную роль в обратном захвате глюкозы в проксимальных почечных канальцах. Ипраглифлозин является ингибитором SGLT2. Ипраглифлозин обладает в 254 раза большей избирательной ингибирующей активностью в отношении SGLT2 в сравнении с SGLT1, при этом концентрация полумаксимального ингибирования (ИК₅₀) составляет 7,38 и 1880 нмоль/л соответственно.

Путем ингибирования SGLT2, экспрессируемого в проксимальных почечных канальцах, ипраглифлозин снижает концентрацию глюкозы в плазме крови, что приводит к снижению реабсорбции фильтрованной глюкозы и уменьшению почечного порога глюкозы (ППГ). Это, в свою очередь, приводит к повышению экскреции глюкозы с мочой (ЭГМ) и инсулиннезависимому снижению повышенной концентрации глюкозы в плазме крови. Количество выделяемой почками глюкозы зависит от концентрации глюкозы и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Повышение ЭГМ при ингибировании SGLT2 также приводит к осмодиурезу и диуретическому эффекту, что способствует снижению систолического и диастолического артериального давления. В исследованиях у пациентов с сахарным диабетом 2 типа было показано, что повышение ЭГМ приводит к потере калорий и, как следствие, снижению массы тела.

Фармакодинамические эффекты

Измерение ЭГМ выполнялось в рамках исследований I фазы у здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом 2 типа после приема однократных и многократных доз препарата.

При приеме клинически значимых доз ипраглифлозина у здоровых добровольцев среднее значение ЭГМ в течение 24 ч было схожим и составило приблизительно 39 г и 49 г для дозы 50 мг и от 39 г до 56 г и от 35 г до 48 г для дозы 100 мг при однократном и многократном приеме соответственно.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа влияние ипраглифлозина на суточную ЭГМ было более выраженным. Через 14 дней приема в группе, получавшей ипраглифлозин, отмечалось заметное увеличение средней суточной ЭГМ относительно исходного уровня (81 г для дозы 50 мг и 90 г для дозы 100 мг) в сравнении с группой, получавшей плацебо (5 г).

Повышение ЭГМ приводило к снижению концентрации глюкозы в плазме крови натощак (ГПН) и после приема пищи, а также концентрации инсулина в сыворотке крови натощак.

Клиническая эффективность и безопасность

В клинических исследованиях было показано статистически значимое снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), ГПН и массы тела при применении ипраглифлозина в монотерапии, а также в комбинации с метформином, пиоглитазоном, производными сульфонилмочевины (СМ), инсулином ($\pm$ ингибитор ДПП-4), метформином с ситаглиптином, ингибитором α -глюкозидаз (α -ГИ), ингибитором ДПП-4, натеглинидом и аналогом глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) ($\pm$ СМ) по сравнению с плацебо. У пациентов, не достигших целей лечения при использовании ипраглифлозина в дозе 50 мг, при увеличении дозы до 100 мг отмечалось во всех исследованиях дальнейшее снижение среднего уровня HbA1c, ГПН и массы тела.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь ипраглифлозин быстро всасывается. Как у здоровых людей, так и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа концентрация ипраглифлозина в плазме после однократного и многократного приема увеличивается дозозависимым образом. После приема ипраглифлозина натощак максимальная концентрация ($C_{\max}$) препарата в плазме крови достигается в течение 1,1–2,3 ч. Абсолютная биодоступность при однократном приеме дозы 100 мг составляет 90,2%.

При приеме препарата в дозе 50 мг перед приемом богатой жирами пищи отмечалось увеличение $C_{\max}$ ипраглифлозина в 1,23 раза и сокращение времени ее достижения ($T_{\max}$) на 0,6 ч; значение AUC (площадь под кривой зависимости концентрации от времени) не изменялось. При применении препарата после приема пищи с высоким содержанием жиров $C_{\max}$ ипраглифлозина снижалась в 0,82 раза, а $T_{\max}$ увеличивалось на 0,9 ч; значение AUC не изменялось. При многократном применении ипраглифлозина прием пищи не оказывал клинически значимого влияния на его эффективность или безопасность. Поэтому ипраглифлозин можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

В равновесном состоянии средний объем распределения после внутривенного введения в дозе 25 мг составляет 127 л, что свидетельствует об обширном распределении ипраглифлозина в тканях. Ипраглифлозин на 94,6–96,5% связывается с белками плазмы крови (преимущественно с альбуминами). Связывание ипраглифлозина с белками плазмы крови сопоставимо у здоровых людей и лиц с сахарным диабетом 2 типа.

Нарушение функции почек и печени значимо не влияет на степень связывания ипраглифлозина с белками.

In vivo, доля препарата, связанного с белками плазмы крови, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нарушением функции почек (с нормальной функцией почек или с нарушением функции почек от легкой до тяжелой степени) составила от 96,2% до 97,2% в сравнении с 96,7% – 97,0% у здоровых добровольцев. Отношение концентрации препарата в крови/плазме, равное 0,625, для площади под кривой (AUC_{inf}) указывало на низкий уровень распределения радиоактивности в эритроцитах.

Биотрансформация

Ипраглифлозин подвергается значительному метаболизму в организме человека, преимущественно в печени. В плазме крови, моче и фекалиях идентифицировано 7 метаболитов: 5 глюкуронидов, S-оксид и сульфат ипраглифлозина. Основным путем метаболизма ипраглифлозина является глюкуронирование при участии УДФ-глюкуронилтрансфераз (главным образом UGT2B7, в меньшей степени UGT2B4, UGT1A8 и UGT1A9) с образованием, главным образом, основного метаболита 2'-O- β -глюкуронида ипраглифлозина.

В исследованиях *in vitro* значимого ингибирования ипраглифлозином изоферментов цитохрома (CYP) и уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT), а также существенной индукции CYP1A2 и CYP3A4 не наблюдалось.

Элиминация

Ипраглифлозин и его метаболиты выводятся почками и через кишечник. После однократного или многократного приема ипраглифлозина внутрь в дозах 50 и 100 мг средний терминальный период полувыведения ($t_{1/2}$), варьирует от 11,7 до 19,9 ч. Общий клиренс составляет 10,9 л/ч, при этом почечный клиренс составляет около 0,1 л/ч. После внутривенного введения ипраглифлозина только 1,32% введенной дозы выводится почками в неизменном виде. Во всех исследованиях доля выведения неизменного ипраглифлозина почками была низкой (<2% от принятой дозы).

При исследовании массового баланса после приема внутрь 100 мг ^{14}C -ипраглифлозина большая часть радиоактивности (84,4%) выводилась почками и через кишечник спустя 48 ч; через 144 ч соотношение выведенной радиоактивности составляло 67,9% почками и 32,7%-через кишечник.

Линейность (нелинейность)

В диапазоне доз от 1 до 600 мг AUC увеличивается пропорционально дозе, в то время как $C_{\max}$ возрастает в меньшей степени относительно увеличения дозы, однако этот эффект минимальный и не имеет клинического значения. При повторном применении ипраглифлозина признаков аутоиндукции или аутоингибирования не наблюдалось.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

После однократного приема ипраглифлозина в дозах 50 мг и 100 мг пациентами с сахарным диабетом 2 типа значение AUC_{inf} постепенно увеличивалось по мере снижения функции почек. У пациентов с нарушением функции почек легкой степени (рСКФ от 60 до <90 мл/мин/1,73 м²) значение AUC_{inf} не увеличивалось или увеличивалось незначительно (в 1,25 раза). У пациентов с умеренным (рСКФ от 30 до <60 мл/мин/1,73 м²) и тяжелым (рСКФ от 15 до <30 мл/мин/1,73 м²) нарушением функции почек значение AUC_{inf} увеличилось в 1,21–1,40 раза и в 1,46 раза соответственно. Значимого изменения $C_{\max}$ не наблюдалось. Влияние диализа на фармакокинетику ипраглифлозина не исследовалось.

Печеночная недостаточность

После однократного приема внутрь натощак ипраглифлозина в дозе 100 мг пациентами с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью, 7-9 баллов) значения $C_{\max}$ и AUC_{inf} увеличились соответственно в 1,27 и 1,25 раза в сравнении со здоровыми добровольцами. Фармакокинетика у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени не изучалась. Для пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени коррекция дозы не требуется.

Лица пожилого возраста

Клинически значимого увеличения экспозиции ипраглифлозина у пожилых пациентов не отмечалось.

Пол

Несмотря на то, что $C_{\max}$ ипраглифлозина у женщин выше, чем у мужчин, данное различие незначительное, в связи с этим пол не рассматривается как фактор, оказывающий клинически значимое влияние на фармакокинетику ипраглифлозина.

Расовая и этническая принадлежность

Клинически значимых различий системной экспозиции у представителей европеоидной расы и японцев не выявлено.

Дети

Фармакокинетика у детей младше 18 лет не изучалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия крахмала гликолят (тип нейтрализации А)

Гидроксипропилцеллюлоза

Магния стеарат

Состав пленочной оболочки (Опадрай 03F40025):

Гипромеллоза

Макрогол 6000

Титана оксид (E171)

Тальк

Железа оксид красный (E172)

Железа оксид черный (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги. По 1, 3, 6 или 10 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды

Астеллас Фарма Юроп Б.В. / Astellas Pharma Europe B.V.

Адрес: Силвиусвег 62, 2333 BE Лейден, Нидерланды / Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, the Netherlands

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство частной компании с ограниченной ответственностью «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды) в г. Москва

Адрес: 109147, г. Москва, ул. Марксистская, д.16

Телефон: +7 (495) 737-07-56

Электронная почта: Pharmacovigilance.RU@astellas.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

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