

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эводин®



**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Эводин®

**Международное непатентованное наименование (МНН):** эвоглиптин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав**

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

*действующее вещество:* эвоглиптина тартрат 6,869 мг (эквивалентно эвоглиптину 5,0 мг);

*вспомогательные вещества:* маннитол, прежелатинизированный крахмал, низкозамещенная гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат;

*состав пленочной оболочки:* Опадрай® 03B28796 белый (гидроксипропилметилцеллюлоза, титана диоксид, макрогол/полиэтиленгликоль)

**Описание**

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

**Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство – дипептидилпептидазы-4 ингибитор

**Код АТХ:** А10ВН07

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

*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 инсулиотропного 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  $\beta$ -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 (HbA1c) 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.

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

Биодоступность эвоглиптина при однократном приеме внутрь составляет более 50 %. Совместный прием эвоглиптина и пищи не оказывает влияния на абсорбцию. У здоровых пациентов после однократного перорального приема эвоглиптина в дозах от 1,25 мг до 60 мг время достижения максимальной концентрации ( $t_{C_{max}}$ ) составляет от 3 до 5,5 часов. При однократном приеме эвоглиптина в дозе 5 мг здоровыми добровольцами его максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в плазме крови была равна  $5,6 \pm 1,3$  мкг/л. При увеличении дозы наблюдается повышение  $C_{max}$  в плазме крови и площади под кривой «концентрация-время» ( $AUC_{last}$ ).

При многократном пероральном приеме эвоглиптина в дозах 5 мг, 10 мг и 20 мг один раз в сутки равновесное состояние достигается к третьим суткам. При достижении равновесного состояния  $C_{max}$  эвоглиптина наблюдалась через 4,0 – 5,0 часов после приема препарата.

#### *Распределение*

Примерно одинаково распределяется между цельной кровью и плазмой, около 46 % эвоглиптина связывается с плазменными белками.

В доклинических исследованиях установлено, что эвоглиптин быстро распределяется по всем тканям организма (за исключением тканей сердца и мезентерия), проникает в систему кровообращения плода и молоко лактирующих крыс.

#### *Метаболизм*

Основная часть эвоглиптина циркулирует в крови в неизменном виде (более 80 %). В процессе биотрансформации у человека образуется 5 метаболитов, не обладающих ДПП-4-ингибирующей активностью, обнаруживаемых преимущественно в плазме и моче.

Эвоглиптин метаболизируется, преимущественно, CYP3A4. В исследованиях *in vitro* эвоглиптин не ингибировал ферменты CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4 и не индуцировал ферменты CYP1A2, 2B6 и 3A4.

#### *Выведение*

После однократного приема эвоглиптина в дозе от 1,25 до 60 мг, средний период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) составляет от 32,5 до 39,8 часов. При многократном приеме – от 32,9 до 38,8 часов.

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

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Увеличение  $AUC_{last}$  и  $C_{max}$  при однократном приеме эвоглиптина пациентами со сниженной функцией почек было пропорционально степени ее снижения. Экспозиция эвоглиптина, определяемая через  $AUC_{last}$ , повышалась в 1,32 раза у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) от 30 до 59 мл/мин и в 1,52 раза у пациентов с рСКФ от 15 до 29 мл/мин – по сравнению с данными здоровых добровольцев.  $C_{max}$  была выше в 1,80 раза при рСКФ от 30 до 59 мл/мин и в 1,98 раза при рСКФ от 15 до 29 мл/мин – по сравнению с данными здоровых добровольцев.

При снижении почечной функции также было зарегистрировано повышение ингибирования активности ДПП-4: период  $\geq 80$  % ингибирования ДПП-4 в плазме был тем продолжительнее, чем больше было выражено снижение функции почек.

#### *Половые различия*

Пол пациента не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию эвоглиптина

в плазме.

### **Показания к применению**

Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диетотерапии и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве:

- монотерапии;
- комбинированной терапии с метформином.

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к эвоглиптину и/или другим ингибиторам ДПП-4, и/или к любому вспомогательному веществу в составе препарата.

Сахарный диабет 1 типа.

Диабетический кетоацидоз.

Беременность и период грудного вскармливания.

Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности эвоглиптина у детей и подростков до 18 лет).

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

### **С осторожностью**

- У пациентов с ХСН I функционального класса по классификации NYHA;
- У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести и тяжелой степени;
- У пациентов с печеночной недостаточностью;
- У пациентов с наличием острого панкреатита в анамнезе;
- У пожилых пациентов.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Применение эвоглиптина во время беременности противопоказано. Контролируемых рандомизированных исследований эффективности и безопасности эвоглиптина у беременных не проводилось. Результаты исследования на животных показали, что эвоглиптин проникает через плацентарный барьер и определяется в крови плода.

Данных о проникновении эвоглиптина в грудное молоко человека нет. Результаты доклинических исследований показали, что эвоглиптин проникает в молоко лактирующих крыс. Применение эвоглиптина в период грудного вскармливания противопоказано.

## **Способ применения и дозы**

### Взрослые

Внутри, независимо от приема пищи. 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.

### У пожилых пациентов

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.

### Дети и подростки до 18 лет

Безопасность и эффективность препарата Эводин® у детей и подростков до 18 лет на данный момент не установлена.

## **Побочное действие**

### Монотерапия

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.

При применении эвоглиптина в дозе 5 мг в качестве монотерапии (в течение 12, 24 и 52 недель) наблюдались следующие нежелательные реакции (НР):

- Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: гастрит.
- Инфекционные и паразитарные заболевания: назофарингит.
- Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: артралгия.
- Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: контактный дерматит.
- Общие расстройства и нарушения в месте введения: зубная боль.

### Комбинированная терапия

НР, выявленные при проведении 2-х контролируемых клинических исследований препарата эвоглиптин 5 мг при применении эвоглиптина в дозе 5 мг в комбинации с метформином в течение 24-х недель и 52-х недель, частота которых превысила 3 %,

составили:

- Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: расстройство пищеварения, диарея, гастрит.
- Инфекционные и паразитарные заболевания: ринофарингит, инфекции верхних дыхательных путей.
- Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: зуд.

#### Гипогликемия

Все случаи гипогликемии, зарегистрированные в 24-недельном исследовании монотерапии и комбинированной терапии, были слабо выраженными и разрешились самостоятельно.

Клинически значимых изменений жизненно важных показателей у пациентов, принимавших эвоглиптин, выявлено не было.

Таким образом, во время клинических исследований не было отмечено каких-либо достоверно подтвержденных рисков по безопасности, ассоциированных с применением эвоглиптина.

Если любые из указанных в инструкции НР усугубляются или возникли любые другие НР, не указанные в инструкции, **необходимо сообщить об этом врачу.**

#### **Передозировка**

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

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

В доклинических исследованиях показано, что эвоглиптин, главным образом, метаболизируется с участием изофермента CYP3A4. По данным доклинических исследований, эвоглиптин не ингибирует CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4, так же он 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.

#### Взаимодействие эвоглиптина с метформином

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. Определяемые в равновесном состоянии площади под кривой «концентрация-время» не различались как после одновременного приема эвоглиптина и метформина (Т) и только эвоглиптина (R) – соотношение  $AUC(T/R) = 1,02$  (90 % ДИ 0,99 – 1,06), так и после одновременного приема эвоглиптина и метформина (Т) и только метформина (R) – соотношение  $AUC(T/R) = 0,94$  (90 % ДИ 0,89 – 0,98). Определяемые в равновесном состоянии значения максимальной концентрации препаратов также клинически не различались как после одновременного приема эвоглиптина и метформина (Т) и только эвоглиптина (R) – соотношение  $C_{max}(T/R) = 1,06$  (90 % ДИ 1,01 – 1,12), так и после одновременного приема эвоглиптина и метформина (Т) и только метформина (R) – соотношение  $AUC(T/R) = 0,84$  (90 % ДИ 0,79 – 0,89).

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.

#### Взаимодействие эвоглиптина с кларитромицином

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 возрастать при его совместном применении с ингибиторами CYP3A4.

#### Взаимодействие эвоглиптина с рифампицином

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.

## **Особые указания**

### Хроническая сердечная недостаточность

При лечении пациентов с ХСН I функционального класса по классификации NYHA следует соблюдать осторожность ввиду ограниченности практического опыта приема эвоглиптина такими пациентами. Применение эвоглиптина противопоказано у пациентов с ХСН II–IV функционального класса по классификации NYHA ввиду отсутствия клинического опыта применения препарата у таких пациентов.

### Почечная недостаточность

Подтверждено, что у здоровых взрослых людей 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

Сообщений об остром панкреатите у пациентов, принимавших эвоглиптин, не имеется. Но острый панкреатит наблюдался у пациентов, принимавших ингибиторы ДПП-4. 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.

## **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

На фоне приема эвоглиптина возможно головокружение, оказывающее влияние на выполнение потенциально опасных видов деятельности, требующих особого внимания и быстрых реакций (управление транспортными средствами, работа с движущимися механизмами).



**Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг.

По 7 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/полихлортрифторэтиленовой и фольги алюминиевой. По 4 контурные ячейковые упаковки по 7 таблеток или по 2 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

**Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

ООО «ГЕРОФАРМ», Россия

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

Телефон: (812) 703-79-75 (многоканальный), факс: (812) 703-79-76

**Производитель**

ООО «ГЕРОФАРМ», Россия

Адрес места производства:

196158, г. Санкт-Петербург, Московское шоссе, д. 13, лит. ВИ, лит. ВЛ

**Организация, принимающая претензии от потребителей**

ООО «ГЕРОФАРМ»,

Россия, 191144, г. Санкт-Петербург, Дегтярный пер., д. 11, лит. Б

Телефон: (812) 703-79-75 (многоканальный)

Факс: (812) 703-79-76

Телефон горячей линии: 8-800-333-4376 (звонок по России бесплатный)

[www.geropharm.ru](http://www.geropharm.ru)

Информацию о нежелательных реакциях просим направлять на электронный адрес [farmakonadzor@geropharm.com](mailto:farmakonadzor@geropharm.com) или по указанным выше контактам ООО «ГЕРОФАРМ».

Руководитель отдела подачи  
и регистрационной поддержки



Т.А. Моисеенко