

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

СУГЛАТ

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 005535 - 220519

СОГЛАСОВАНО

Номер регистрационного удостоверения:

Торговое наименование лекарственного препарата: Суглат

Международное непатентованное наименование (МНН): Ипраглифлозин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество: ипраглифлозин L-пролина - 64,3 мг (в пересчете на ипраглифлозин - 50 мг).

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), гипролоза, магния стеарат.

Оболочка таблетки: Опадрай 03F40025 (гипромеллоза, макрогол 6000, титана диоксид, тальк, краситель железа оксид красный и краситель железа оксид черный).

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-фиолетового цвета.

Фармакотерапевтическая группа:

гипогликемическое средство для перорального применения, ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа.

Код АТХ: A10BK05

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Механизм действия

Ипраглифлозин – селективный ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (SGLT2) для приема внутрь. SGLT2 – основной транспортный белок, участвующий в обратном захвате глюкозы в проксимальных почечных канальцах и ее активном переносе из просвета канальца в кровь против градиента концентрации. Ипраглифлозин обладает в 254 раза большей избирательной ингибирующей активностью в отношении SGLT2 в

сравнении с SGLT1 (концентрация полумаксимального ингибирования (ИК₅₀) ипраглифлозина в отношении SGLT2 и SGLT1 составляет 7,38 и 1880 нмоль/л, соответственно).

Путем выраженного ингибирования SGLT2, экспрессируемого в проксимальном канальце нефрона почки, ипраглифлозин снижает реабсорбцию глюкозы в почечных канальцах и уменьшает почечный порог глюкозы (ППГ), что 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 в крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Повышение ЭМГ при ингибировании SGLT2 также приводит к умеренному 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 ЭМГ приводит к потере калорий и, как следствие, снижению массы тела.

Фармакодинамика

При определении ЭГМ в исследованиях фазы I было показано, что при приеме клинически значимых доз ипраглифлозина у здоровых добровольцев среднее увеличение ЭГМ в течение 24 ч было сходным 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 ипраглифлозина отмечалось заметное увеличение средней суточной ЭГМ относительно исходного уровня (на 81 г для дозы 50 мг и на 90 г для дозы 100 мг) в сравнении с группой 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

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

Фармакокинетика

Всасывание

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.

Метаболизм

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'-О-β-глюкуронида ипраглифлозина.

В исследованиях *in vitro* значимого ингибирования ипраглифлозином изоферментов цитохрома (СYP) и уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT), а также существенной индукции СYP1A2 и СYP3A4 не наблюдалось.

Выведение

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 через 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 АUC 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.

Фармакокинетика в особых клинических ситуациях

Применение у пациентов с нарушением функции почек

После однократного приема ипраглифлозина в дозах в 50 мг и 100 мг пациентами с сахарным диабетом 2 типа значение АUC 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 АUC не увеличивалось или увеличилось 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 АUC 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.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

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 АUC 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 коррекции дозы не требуется.

Пожилые пациенты (возраст ≥ 65 лет)

Клинически значимого увеличения экспозиции ипраглифлозина у пожилых пациентов не отмечалось.

Применение у детей

Фармакокинетика у детей младше 18 лет не изучалась.

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.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Сахарный диабет 2 типа для улучшения гликемического контроля в качестве:

- монотерапии в случае неэффективности диетотерапии и физической нагрузки;
- в комбинации с другими гипогликемическими препаратами, включая метформин, пиоглитазон, производные сульфонилмочевины, ингибиторы ДПП-4, инсулин (\pm ингибитор ДПП-4), метформин с ситаглиптином, ингибиторы α -глюкозидазы (α -ГИ), натеглинид, аналоги ГПП-1 (в т.ч. в комбинации с производными СМ), при отсутствии адекватного гликемического контроля.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному компоненту препарата;
- тяжелый кетоацидоз, диабетическая кома или прекома;
- тяжелые инфекционные заболевания, периоперативный период, серьезные операции и травмы;
- тяжелое нарушение функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²), терминальная стадия почечной недостаточности или пациенты, находящиеся на диализе, вследствие возможного снижения сахароснижающего эффекта;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- дети в возрасте до 18 лет; так как эффективность и безопасность применения у них не установлена;

- беременность и период грудного вскармливания.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

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. При обнаружении беременности лечение ипраглифлозином следует прекратить.

Фертильность

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

Период грудного вскармливания

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

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ применения

Суглат рекомендуется принимать один раз в день независимо от приёма пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой.

Дозы

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 (таких как производные сульфонилмочевины) (см. разделы «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Побочное действие»).

Применение у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет)

Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Применение у пациентов с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени тяжести коррекции 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 популяциях.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

Для пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется.

Клинические данные применения препарата Суглат у пациентов с тяжелым нарушением функции печени отсутствуют.

Применение у детей

Эффективность и безопасность применения препарата Суглат у детей младше 18 лет не изучалась.

Пропуск дозы

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

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Краткий обзор профиля безопасности

Оценка безопасности ипраглифлозина проведена на основании 18 исследований II, III и IV фазы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, из них 12 плацебо-контролируемых исследований. В пяти исследованиях ипраглифлозин применялся в качестве монотерапии, в двенадцати – в составе комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами (метформином, пиоглитазоном, препаратами сульфонилмочевины, ингибиторами ДПП-4, натеглинидом, аналогами ГПП-1, инсулином, α -ГИ). Также было проведено 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 такой же, как и при приеме ипаглифлозина в дозе 50 мг.

Нежелательные реакции представлены в виде таблицы 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 –

плацебо, и классифицированы в соответствии с системно-органными классами (СОК) и частотой. Определение частоты основано на случаях нежелательных реакций у пациентов, получавших ипраглифлозин, возникших во время лечения.

Частота нежелательных реакций классифицирована следующим образом: очень частые ($\geq 1/10$); частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечастые ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редкие ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редкие ($< 1/10000$) и частота неизвестна (не может быть оценено на основе имеющихся данных).

<i>системно-органный класс</i>	<i>частые</i>	<i>нечастые</i>	<i>частота неизвестна (#)</i>
Нарушения со стороны иммунной системы			ангионевротический отек ^a
Инфекции и паразитарные инвазии	инфекция половых органов (вульвовагинальный кандидоз, генитальный зуд и другие инфекции половых органов)		
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	гипогликемия ^b , жажда	чувство голода	кетонацидоз ^c
Нарушения со стороны нервной системы	головокружение ^d		
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 скелетно-мышечной и соединительной ткани	боль в спине	миалгия	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	поллакиурия (или полиурия), инфекция мочевыводящих путей ^e		
Общие расстройства и		астения	

нарушения в месте введения			
Лабораторные и инструментальные данные	уменьшение массы тела		

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

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

^b: особенно при использовании в сочетании с инсулином.

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

^d: включает головокружение и постуральное головокружение.

^e: включает пиелонефрит.

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 влияло 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 и продолжительности лечения не влияло 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 слабо выраженными; в редких случаях – средней степени тяжести; о тяжелых случаях не сообщалось. Увеличение дозы и продолжительности лечения не влияло на частоту грибковых инфекцией 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.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Клинические исследования у здоровых добровольцев продемонстрировали безопасность и хорошую переносимость однократных доз ипраглифлозина до 600 мг, а также многократного приема в дозах до 300 мг 1 раз в день.

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

Выведение ипраглифлозина посредством диализа не изучалось.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

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, усиливающими 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 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 (P-GP), но не белка резистентности к раку молочной железы (BCRP) или белка множественной лекарственной устойчивости 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. Предполагалось, 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 P-gp не проводились. Однако учитывая высокую биодоступность ипраглифлозина (90,2%), мало вероятно, что ингибирование P-gp 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 pH желудка, не влияют на биодоступность ипраглифлозина, так как его растворимость не зависит от pH.

Влияние ипраглифлозина на другие лекарственные средства

В исследованиях *in vitro* ипраглифлозин не проявлял какой-либо значимой ингибирующей активности в отношении ферментов цитохрома P450 (CYP) 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, и 4A11, а также значимых индуцирующих эффектов в отношении CYP1A2 и CYP3A4. Ипраглифлозин не показывал какой-либо значимой ингибирующей активности в отношении ферментов UGT, включая UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7. Ингибирующего влияния ипраглифлозина на активность эффлюксных переносчиков P-gp, BCRP, MRP2 или на транспорт, опосредованный белком множественной резистентности и выведения токсинов 1 (MATE1) и 2-K (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 влияние многократного применения ипраглифлозина на фармакокинетику однократных доз глимепирида (субстрат CYP2C9), пиоглитазона (субстрат CYP2C8), ситаглиптина и митиглинида. Прием ипраглифлозина 300 мг один раз в сутки усиливал эффект метформина (AUC) в 1,18 раза, что клинически не значимо.

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

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Нарушение функции почек

Ипраглифлозин не следует применять у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, терминальной стадией почечной недостаточности или у пациентов, находящихся на диализе, так как, вероятно, у данной категории пациентов препарат будет неэффективен. 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 (pСКФ). 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 ОЦК

Механизм действия ипраглифлозина приводит к тому, что увеличение ЭГМ может индуцировать осмотический диурез и диуретический эффект, что может привести к уменьшению ОЦК и снижению артериального давления (см. раздел фармакодинамические свойства). 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.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

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 грибковые инфекции половых органов. Поэтому следует проводить тщательное обследование пациентов на предмет признаков и симптомов инфекций половых органов. При появлении признаков и симптомов грибковых инфекций половых органов необходимо проведение соответствующей терапии.

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 может вызвать гипогликемию. В клинических исследованиях частота гипогликемии у пациентов, принимавших ипраглифлозин как в монотерапии и в составе комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами (за исключением инсулина, см. раздел «Побочное действие»), была такой же, как при приеме плацебо. Для снижения риска возникновения гипогликемии при применении ипраглифлозина в комбинации с инсулином или препаратами, стимулирующими секрецию инсулина (например, препаратами сульфонилмочевины), необходимо рассмотреть вопрос о снижении 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, проводить соответствующее лечение.

Хроническая сердечная недостаточность

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 отсутствует.

Лабораторное исследование мочи

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

Применение у детей

Эффективность и безопасность применения ипраглифлозина у детей младше 18 лет не изучалась.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Данные о негативном влиянии ипраглифлозина на способность управлять транспортными средствами и механизмами отсутствуют. Ожидается, что ипраглифлозин не будет оказывать влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами, или данное влияние будет минимальным.

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

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг.

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

При упаковке на ЗАО «ЗиО-Здоровье», Россия, указывают следующую информацию:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг.

По 10 таблеток в блистере из ПВХ/алюминиевой фольги. По 1, 3, 6 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Астеллас Фарма Юроп Б.В.

Сильвиусвег 62, 2333 ВЕ Лейден, Нидерланды

Производитель

Астеллас Фарма Тех Ко. Лтд.

180 Озуми, Яицзу-си, Сидзуока 425-0072, Япония

Упаковщик и выпускающий контроль качества

Астеллас Фарма Юроп Б.В.

Хогемаат 2, 7942 JG Меппель, Нидерланды

При упаковке и выпускающем контроле качества на ЗАО «ЗиО-Здоровье», Россия, указывают следующую информацию:

Производитель

Астеллас Фарма Тех Ко. Лтд.

180 Озуми, Яицзу-си, Сидзуока 425-0072, Япония

Упаковщик и выпускающий контроль качества

142103, Россия, Московская область, г. Подольск, ул. Железнодорожная, 2

Тел.: +7 (495) 642-05-42,

Факс: +7 (495) 642-05-43

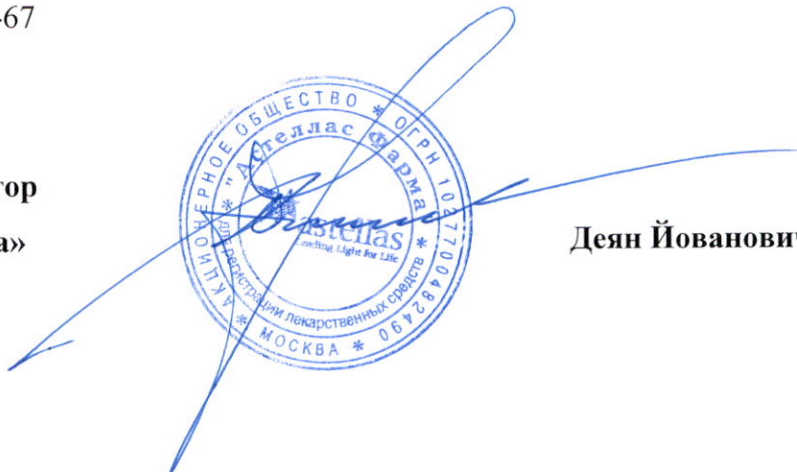
Претензии потребителей принимаются Представительством Частной компании с ограниченной ответственностью «Астеллас Фарма Юроп Б.В.», Нидерланды, в г. Москва по адресу:

109147, Россия, г. Москва, ул. Марксистская, 16,

Тел.: +7 (495) 737-07-55

Факс: +7 (495) 737-07-67

**Генеральный директор
АО «Астеллас Фарма»**



Деян Йованович