

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

НЕКСАГЛИФ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

НЕКСАГЛИФ, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эмпаглифлозин.

НЕКСАГЛИФ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг эмпаглифлозина.

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

НЕКСАГЛИФ, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 25 мг эмпаглифлозина.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

НЕКСАГЛИФ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от светло-желтого до желтого цвета, на поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

НЕКСАГЛИФ, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от светло-желтого до желтого цвета, на поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

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

Сахарный диабет 2 типа

Для терапии сахарного диабета 2 типа (СД 2) у взрослых и детей в возрасте 10 лет и старше с неадекватным гликемическим контролем в дополнение к диетотерапии и физическим упражнениям:

- в качестве монотерапии;

- в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин.

Препарат показан пациентам с СД 2 и высоким сердечно-сосудистым риском* в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения:

- общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности;
- сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

* Высокий сердечно-сосудистый риск определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ишемическая болезнь сердца (ИБС) (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без).

Сердечная недостаточность

Препарат показан взрослым пациентам с симптоматической хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (функциональные классы II–IV по классификации NYHA) независимо от фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), с или без СД 2 для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Хроническая болезнь почек

Препарат показан взрослым пациентам с хронической болезнью почек (ХБП) для снижения риска:

- прогрессирования заболевания (устойчивого снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), наступления терминальной стадии ХБП или смерти по причине почечной патологии) или сердечно-сосудистой смерти;
- госпитализации по любой причине.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Монотерапия или комбинированная терапия сахарного диабета 2 типа

Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг (1 таблетка дозировкой 10 мг) 1 раз в сутки. В случае если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, у пациентов с рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² доза может быть увеличена до 25 мг (1 таблетка дозировкой 25 мг) 1 раз в сутки.

Максимальная суточная доза составляет 25 мг.

При совместном применении препарата НЕКСАГЛИФ с производным сульфонилмочевины или с инсулином может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевины/инсулина из-за риска развития гипогликемии (см. раздел 4.5).

Сердечная недостаточность

Рекомендуемая суточная доза препарата составляет 10 мг 1 раз в сутки.

Хроническая болезнь почек

Рекомендуемая суточная доза препарата составляет 10 мг 1 раз в сутки.

Рекомендации в случае пропуска приема препарата

При пропуске дозы пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит.

Не следует принимать двойную дозу в течение одних суток.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат в дозировке 10 мг можно применять независимо от функции почек. Однако, из-за ограниченного опыта применения, не рекомендуется начинать лечение препаратом НЕКСАГЛИФ у пациентов, находящихся на диализе.

Гликемическая эффективность эмпаглифлозина зависит от функции почек и, вероятно, отсутствует у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени. Если рСКФ снижается до значений менее 30 мл/мин/1,73 м², рекомендуемая доза препарата должна быть ограничена до 10 мг и при необходимости следует рассмотреть возможность назначения дополнительного лечения для снижения уровня глюкозы в крови (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется. Экспозиция эмпаглифлозина у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени увеличивается. Клинические данные по применению эмпаглифлозина у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени ограничены, в связи с чем применение препарата у таких пациентов не рекомендуется.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы эмпаглифлозина в зависимости от возраста не требуется. У пациентов в возрасте 75 лет и старше следует учитывать повышенный риск гиповолемии.

Дети

Сахарный диабет 2 типа

Рекомендованная начальная доза препарата НЕКСАГЛИФ составляет 10 мг один раз в сутки. У пациентов с хорошей переносимостью эмпаглифлозина в дозе 10 мг один раз в

сутки, нуждающихся в дополнительном гликемическом контроле, дозу можно увеличить до 25 мг один раз в сутки.

Данные по применению препарата у детей с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и у детей в возрасте до 10 лет отсутствуют.

Сердечная недостаточность

Безопасность и эффективность препарата НЕКСАГЛИФ для лечения сердечной недостаточности у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Хроническая болезнь почек

Безопасность и эффективность препарата НЕКСАГЛИФ для лечения ХБП у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Способ применения

Внутрь.

Препарат НЕКСАГЛИФ может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Сахарный диабет 1 типа (СД 1).
- Кетоацидоз.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Дети и подростки до 18 лет без СД 2.
- Применение у детей и подростков до 18 лет для лечения сердечной недостаточности или ХБП (см. раздел 4.2).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует принимать с осторожностью при: применении в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином, диете с низким содержанием углеводов.

Особые указания

Кетоацидоз

Случаи кетоацидоза, в том числе опасного для жизни и с летальным исходом, отмечались у пациентов с СД, получающих ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (SGLT2), включая эмпаглифлозин.

В некоторых из этих случаев проявления были атипичными и выражались в умеренном повышении концентрации глюкозы в крови (ниже 14 ммоль/л (250 мг/дл)). Хотя кетоацидоз реже возникает у пациентов без сахарного диабета, случаи заболевания также были выявлены у таких пациентов. Неизвестно, будет ли возникновение кетоацидоза более вероятным при применении более высоких доз эмпаглифлозина.

Риск кетоацидоза должен учитываться в случае появления таких неспецифических симптомов, как тошнота, рвота, отсутствие аппетита, боль в животе, выраженная жажда, затруднение дыхания, дезориентация, необычная утомляемость или сонливость.

При появлении таких симптомов пациент должен быть незамедлительно обследован на предмет кетоацидоза, независимо от показателей концентрации глюкозы в крови. При диагностированном кетоацидозе или подозрении на него терапия эмпаглифлозином должна быть немедленно прекращена.

Лечение следует прервать у пациентов, госпитализированных для проведения обширных хирургических процедур или при наличии острых серьезных заболеваний. Для таких пациентов рекомендован контроль концентрации кетоновых тел. Предпочтительно измерение концентрации кетоновых тел в крови, а не в моче. Лечение эмпаглифлозином можно возобновить после нормализации концентрации кетоновых тел и стабилизации состояния пациента.

Перед началом применения эмпаглифлозина следует определить наличие в анамнезе пациента факторов риска, предрасполагающих к кетоацидозу. К числу пациентов, у которых возможен более высокий риск кетоацидоза, относятся пациенты с низким резервом функции бета-клеток (например, пациенты с СД 2 с низким содержанием С-пептида или латентным аутоиммунным СД у взрослых (LADA) или пациенты с панкреатитом в анамнезе), пациенты с состояниями, которые приводят к ограничениям в питании или тяжелому обезвоживанию, пациенты, для которых дозы инсулина снижены, и пациенты с повышенными потребностями в инсулине вследствие острых заболеваний, хирургического вмешательства или злоупотребления алкоголем. У таких пациентов ингибиторы SGLT2 следует применять с осторожностью.

Возобновление лечения ингибитором SGLT2 у пациентов с кетоацидозом в анамнезе не рекомендуется, если только не выявлен и не устранен другой явный предрасполагающий фактор. Эмпаглифлозин противопоказан пациентам с СД 1. Данные из программы клинических исследований с участием пациентов с СД 1 выявили увеличение частоты кетоацидоза у пациентов, получавших эмпаглифлозин в дозе 10 и 25 мг в качестве дополнения к инсулину в сравнении с плацебо.

Пациенты с нарушением функции почек

Из-за ограниченного опыта применения не рекомендуется начинать лечение эмпаглифлозином у пациентов, находящихся на диализе.

Гипогликемическая эффективность эмпаглифлозина зависит от функции почек и, вероятно, отсутствует у пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (см. раздел 4.2).

Мониторинг функции почек

Рекомендована оценка функции почек:

- до начала применения эмпаглифлозина и периодически во время лечения, не реже 1 раза в год;
- до начала применения любого сопутствующего лекарственного препарата, который может оказывать негативное влияние на функцию почек.

Применение у пациентов с риском развития гиповолемии

На основании механизма действия ингибиторов SGLT2, осмотический диурез с сопутствующей глюкозурией может приводить к умеренному снижению артериального давления (АД). Поэтому следует применять препарат с осторожностью у пациентов, для которых снижение АД может представлять опасность, например, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями; у пациентов, принимающих гипотензивные препараты (с эпизодами артериальной гипотензии в анамнезе) или у пациентов старше 75 лет.

В случае развития состояний, которые могут привести к потере жидкости (например, заболевание желудочно-кишечного тракта), у пациентов, получающих эмпаглифлозин, рекомендован тщательный мониторинг степени обезвоживания (например, физикальное обследование, измерение АД, лабораторное обследование, включая оценку гематокрита) и электролитного баланса. Может потребоваться временная отмена эмпаглифлозина до восполнения потери жидкости.

Пациенты пожилого возраста

Эффект эмпаглифлозина на выведение глюкозы почками связан с осмотическим диурезом, который может повлиять на гидратацию. Пациенты в возрасте 75 лет и старше могут подвергаться повышенному риску развития гиповолемии. Нежелательные реакции (НР), связанные с гиповолемией, отмечались у большего числа пациентов, получавших эмпаглифлозин, чем у пациентов, получавших плацебо. Поэтому особое внимание следует уделять пополнению объема в случае одновременного применения лекарственных препаратов, которое может привести к гиповолемии (например, диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)).

Осложненные инфекции мочевыводящих путей

Случаи осложненных инфекций мочевыводящих путей, включая пиелонефрит и уросепсис, отмечались у пациентов, принимавших эмпаглифлозин. У пациентов с осложненными инфекциями мочевыводящих путей следует рассмотреть временное прерывание лечения эмпаглифлозином.

Некротический фасциит промежности (гангрена Фурнье)

Случаи некротического фасциита промежности (также известного как гангрена Фурнье) были зарегистрированы у женщин и мужчин с СД, получавших ингибиторы SGLT2. Это редкое, но серьезное и потенциально угрожающее жизни явление, которое требует срочного хирургического вмешательства и лечения антибиотиками.

Пациентам следует рекомендовать обратиться к врачу, если у них возникает сочетание симптомов боли, чувствительности, эритемы или припухлости в области половых органов или промежности, с лихорадкой или недомоганием. Следует помнить, что некротическому фасцииту могут предшествовать урогенитальные инфекции или абсцесс промежности. При подозрении на гангрену Фурнье, прием эмпаглифлозина следует прекратить; необходимо начать незамедлительное лечение (включая антибиотики и хирургическую обработку).

Ампутации нижних конечностей

В долгосрочных клинических исследованиях другого ингибитора SGLT2 наблюдалось увеличение частоты ампутаций нижних конечностей (преимущественно пальцев стоп). Неизвестно, является ли это эффектом, характерным для всего класса препаратов. Как и для всех пациентов с СД, важно рекомендовать регулярный профилактический уход за стопами.

Поражение печени

В ходе клинических исследований были получены сообщения о случаях поражения печени у пациентов, получавших эмпаглифлозин. Причинно-следственная взаимосвязь между применением эмпаглифлозина и поражением печени не установлена.

Повышение гематокрита

Наблюдались случаи повышения гематокрита на фоне терапии эмпаглифлозином.

Инфильтративная кардиомиопатия и кардиомиопатия Такоцубо

Пациенты с инфильтративной кардиомиопатией и кардиомиопатией Такоцубо специально не исследовались. Таким образом, эффективность у данных пациентов не установлена.

Результаты анализов мочи

Из-за механизма действия препарата результаты анализа мочи на глюкозу у пациентов, принимающих эмпаглифлозин, будут положительными.

Влияние на результаты количественного определения 1,5-ангидроглюцитолола (1,5-AG)

Оценка гликемического контроля с помощью анализа 1,5-AG не рекомендуется, поскольку измерение 1,5-AG является ненадежным методом оценки гликемического контроля у пациентов, получающих ингибиторы SGLT2. Рекомендовано применение альтернативных методов контроля гликемии.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит лактозу. При наследственной непереносимости галактозы, дефиците лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции применять этот препарат не следует.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамические взаимодействия

Диуретики

Эмпаглифлозин может усиливать диуретический эффект тиазидных и «петлевых» диуретиков, что в свою очередь может увеличить риск развития дегидратации и артериальной гипотензии.

Инсулин и препараты, усиливающие его секрецию

Инсулин и препараты, усиливающие его секрецию, такие как производные сульфонилмочевины, могут увеличивать риск гипогликемии. Поэтому снижение дозы инсулина или препаратов, усиливающих его секрецию, может потребоваться во избежание риска развития гипогликемии при одновременном применении с эмпаглифлозином.

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на эмпаглифлозин

Данные *in vitro* указывают на то, что основным путем метаболизма эмпаглифлозина у человека является глюкуронидация с участием уридин-5'-дифосфоглюкуронозилтрансфераз UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 и UGT1A9. Эмпаглифлозин является субстратом для органических анионных переносчиков: OAT3, OATP1B1 и OATP1B3, но не является субстратом для органических анионных переносчиков 1 (OAT1) и органических катионных переносчиков 2 (OCT2). Эмпаглифлозин является субстратом для гликопротеина Р (Р-gr) и белка, определяющего резистентность рака молочной железы (BCRP). Одновременное применение эмпаглифлозина с пробенецидом, ингибитором ферментов UGT и OAT3, приводило к увеличению на 26 % максимальных концентраций эмпаглифлозина в плазме крови (C_{max}) и увеличению на 53 % площади под кривой «концентрация-время» (AUC). Данные изменения не считались клинически значимыми.

Влияние индукции UGT (например, индукция рифампицином или фенитоином) на эмпаглифлозин не изучалось. Одновременное применение известных индукторов ферментов UGT не рекомендовано в связи с потенциальным риском снижения эффективности. Если необходимо одновременное применение индуктора данных ферментов UGT, следует контролировать концентрацию глюкозы в крови для оценки ответа на эмпаглифлозин.

Исследование взаимодействия с гемфиброзилом, ингибитором переносчиков OAT3 и OATP1B1/1B3 *in vitro*, показало, что $C_{\max}$ эмпаглифлозина повышалась на 15 %, а AUC – на 59 % после одновременного применения препаратов. Данные изменения не считались клинически значимыми.

Подавление переносчиков OATP1B1/1B3 при одновременном применении рифампицина приводило к увеличению на 75 % $C_{\max}$ и увеличению на 35 % AUC эмпаглифлозина. Данные изменения не считались клинически значимыми.

Экспозиция эмпаглифлозина была одинаковой как при одновременном применении верапамила, ингибитора P-*gp*, так и без, указывая на то, что подавление P-*gp* не оказывает клинически значимого воздействия на эмпаглифлозин.

По результатам исследований взаимодействия, фармакокинетика эмпаглифлозина не изменялась при одновременном применении метформина, глимепирида, пиоглитазона, ситаглиптина, линаглиптина, варфарина, верапамила, рамиприла, симвастатина, торасемида и гидрохлоротиазида.

Влияние эмпаглифлозина на другие лекарственные средства

Эмпаглифлозин может усиливать выведение лития почками, и концентрация лития в крови может снижаться. Концентрацию лития в сыворотке крови следует контролировать чаще после начала терапии эмпаглифлозином и изменений дозы. Для контроля концентрации лития следует направить пациента к врачу, имеющему опыт в назначении препаратов лития.

Согласно результатам исследований *in vitro*, эмпаглифлозин не подавляет, не инактивирует и не индуцирует изоформы CYP450. Эмпаглифлозин не ингибирует UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 или UGT2B7. Лекарственные взаимодействия с участием основных изоформ CYP450 и UGT между эмпаглифлозином и одновременно применяемыми субстратами данных ферментов считаются маловероятными.

Эмпаглифлозин в терапевтических дозах не подавляет P-*gp*. По данным исследований *in vitro*, эмпаглифлозин, вероятно, не вызывает взаимодействия с действующими веществами, которые являются субстратами P-*gp*. Одновременное применение дигоксина,

субстрата Р-гр, с эмпаглифлозином приводило к повышению АУС на 6 % и повышению $C_{\max}$ дигоксина на 14 %. Данные изменения не считались клинически значимыми.

Эмпаглифлозин не подавляет такие переносчики, как ОАТЗ, ОАТР1В1 и ОАТР1В3, *in vitro* в клинически значимых концентрациях в плазме крови, и, следовательно, лекарственные взаимодействия с субстратами данных переносчиков маловероятны.

Исследования взаимодействий, проведенные с участием здоровых добровольцев, указывают на то, что эмпаглифлозин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику метформина, глимепирида, пиоглитазона, ситаглиптина, линаглиптина, симвастатина, варфарина, рамиприла, дигоксина, диуретиков и пероральных контрацептивов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении эмпаглифлозина во время беременности отсутствуют. Исследования на животных показывают, что эмпаглифлозин проникает через плаценту на позднем сроке беременности в очень ограниченной степени, но не указывают на прямое или косвенное отрицательное влияние на раннее эмбриональное развитие. Однако исследования на животных показали неблагоприятное воздействие на постнатальное развитие. Применение эмпаглифлозина во время беременности противопоказано.

Лактация

Данные о проникновении эмпаглифлозина в грудное молоко отсутствуют. Доступные токсикологические данные, полученные на животных, продемонстрировали, что эмпаглифлозин проникает в молоко. Нельзя исключить риск для новорожденных детей/детей грудного возраста. Применение эмпаглифлозина в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность

Исследование влияния эмпаглифлозина на фертильность у человека не проводили. В исследованиях на животных не было выявлено прямого или косвенного отрицательного влияния на фертильность.

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

Препарат оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Следует соблюдать осторожность во избежание гипогликемии во время управления транспортными средствами и работы с механизмами, особенно при

применении эмпаглифлозина в комбинации с препаратами сульфонилмочевины и/или инсулином.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа

В клинические исследования с целью оценки безопасности эмпаглифлозина были включены 15582 пациента с СД 2, 10004 из них получали эмпаглифлозин в качестве монотерапии, а также в комбинации с метформином, производным сульфонилмочевины, пиоглитазоном, ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) или инсулином. В 6 плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью 18–24 месяца было включено 3534 пациента, 1183 из них получали плацебо, 2351 – эмпаглифлозин. Общая частота возникновения нежелательных реакций (НР) у пациентов, получавших эмпаглифлозин, была аналогична таковой у пациентов, принимавших плацебо. Самой частой НР была гипогликемия при применении с производным сульфонилмочевины или инсулином (см. описание отдельных НР).

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью

В исследования EMPEROR были включены пациенты с ХСН со сниженной фракцией выброса (N=3726) или сохраненной фракцией выброса (N=5985), которые получали эмпаглифлозин 10 мг или плацебо. Примерно у половины пациентов был СД 2. Самой частой НР в объединенных исследованиях EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved была гиповолемия (эмпаглифлозин 10 мг: 11,4 %, плацебо: 9,7 %).

Пациенты с хронической болезнью почек

В исследование EMPA-KIDNEY были включены пациенты с ХБП (N = 6609), получавшие 10 мг эмпаглифлозина или плацебо. Около 44 % пациентов имели СД 2. В исследовании EMPA-KIDNEY новых НР выявлено не было.

Общий профиль безопасности применения эмпаглифлозина был в целом схожим для изученных показаний к применению.

Табличное резюме нежелательных реакций

НР, зарегистрированные у пациентов, получавших эмпаглифлозин в плацебо-контролируемых исследованиях, распределены по системно-органным классам и терминологии MedDRA и представлены в таблице ниже (Таблица 1). НР перечислены в градации по абсолютной частоте их возникновения. Частота определяется как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить

невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях и пострегистрационном периоде наблюдения.

Классификация по органам и системам	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко
Инфекции и инвазии		Кандидозный вульвовагинит, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции ¹ Инфекции мочевыводящих путей ¹ (в том числе пиелонефрит и уросепсис) ²		Некротизирую щий фасциит промежности (гангрена Фурнье) ^{2,3}	
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия (при совместном применении с производным сульфонилмоче вины или инсулином) ¹	Жажда	Кетоацидоз ²		
Нарушения со стороны сосудов	Снижение объема циркулирую щей крови (ОЦК) ¹				
Желудочно- кишечные нарушения		Запор			
Нарушения со стороны кожи и подкожных		Зуд (генерализован ный)	Крапивница ² Ангioneвротический отек ²		

тканей		Кожная сыпь ²			
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Увеличение мочеиспускания ¹	Дизурия		Тубулоинтерстициальный нефрит
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение концентрации липидов в плазме крови	Снижение скорости клубочковой фильтрации ¹ Повышение концентрации креатинина в плазме крови ¹ Повышение гематокрита		

¹ Дополнительная информация приведена в подразделах ниже.

² На основании данных пострегистрационного применения.

³ Наблюдается у пациентов с СД 2.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гипогликемия

Частота гипогликемии зависела от применявшейся сопутствующей терапии и была сходной у пациентов, принимавших эмпаглифлозин и плацебо в виде монотерапии, в дополнение к метформину, к пиоглитазону с метформином и без, в дополнение к линаглиптину и метформину, а также в качестве дополнения к стандартному лечению и при применении эмпаглифлозина в комбинации с метформином у пациентов, ранее не получавших медикаментозного лечения, по сравнению с пациентами, получавшими эмпаглифлозин и метформин в виде монопрепаратов. Повышенная частота гипогликемии наблюдалась после применения эмпаглифлозина в дополнение к метформину и препарату сульфонилмочевины (эмпаглифлозин 10 мг: 16,1 %, эмпаглифлозин 25 мг: 11,5 %, плацебо: 8,4 %), в дополнение к базальному инсулину с метформином и без метформина, с препаратом сульфонилмочевины и без (эмпаглифлозин 10 мг: 19,5 %, эмпаглифлозин 25 мг: 28,4 %, плацебо: 20,6 % в течение 18 недель лечения, когда коррекция дозы инсулина не допускалась; эмпаглифлозин 10 мг и 25 мг: 36,1 %, плацебо 35,3 % в 78-недельном исследовании), и в дополнение к инсулину в режиме многократных инъекций с метформином и без (эмпаглифлозин 10 мг: 39,8 %, эмпаглифлозин 25 мг: 41,3 %, плацебо:

37,2 % в течение 18 недель лечения, когда коррекция дозы инсулина не допускалась; эмпаглифлозин 10 мг: 51,1 %, эмпаглифлозин 25 мг: 57,7 %, плацебо: 58 % в 52-недельном исследовании). В исследованиях XCH EMPEROR была отмечена схожая частота развития гипогликемии при применении препарата в дополнение к производным сульфонилмочевины или инсулину (эмпаглифлозин 10 мг: 6,5 %, плацебо: 6,7 %).

Тяжелая гипогликемия (состояние, требующее медицинского вмешательства)

Роста числа случаев развития тяжелой гипогликемии не наблюдалось при терапии эмпаглифлозином по сравнению с плацебо в качестве монотерапии, в дополнение к метформину, в дополнение к метформину и производным сульфонилмочевины, пиоглитазону с метформином или без, в дополнение к линаглиптину и метформину, в дополнение к стандартной терапии и при комбинации эмпаглифлозина с метформином у пациентов, ранее не получавших терапии, по сравнению с пациентами, получавшими эмпаглифлозин и метформин в виде монопрепаратов. Повышенная частота тяжелой гипогликемии наблюдалась после применения эмпаглифлозина в дополнение к базальному инсулину с метформином и без, с препаратом сульфонилмочевины и без (эмпаглифлозин 10 мг: 0 %, эмпаглифлозин 25 мг: 1,3 %, плацебо: 0 % в течение 18-недельного лечения, когда коррекция дозы инсулина не допускалась; эмпаглифлозин 10 мг: 0 %, эмпаглифлозин 25 мг: 1,3 %, плацебо: 0 % в 78-недельном исследовании), и в дополнение к инсулину в режиме многократных инъекций (MDI) с метформином и без метформина (эмпаглифлозин 10 мг: 0,5 %, эмпаглифлозин 25 мг: 0,5 %, плацебо: 0,5 % в течение 18-недельного лечения, когда коррекция дозы инсулина не допускалась; эмпаглифлозин 10 мг: 1,6 %, эмпаглифлозин 25 мг: 0,5 %, плацебо: 1,6 % в 52-недельном исследовании). В исследованиях XCH EMPEROR, тяжелая гипогликемия наблюдалась с одинаковой частотой у пациентов с СД, которые получали эмпаглифлозин и плацебо в качестве дополнения к производным сульфонилмочевины или инсулину (эмпаглифлозин 10 мг: 2,2 %, плацебо: 1,9 %).

Кандидозный вульвовагинит, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции

Кандидозный вульвовагинит, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции наблюдались чаще у пациентов, получавших эмпаглифлозин (эмпаглифлозин 10 мг: 4,0 %, эмпаглифлозин 25 мг: 3,9 %) по сравнению с группой плацебо (1,0 %). Такие инфекции чаще отмечались у женщин, получавших эмпаглифлозин, по сравнению с группой плацебо, а различие в частоте у мужчин было менее выраженным. Генитальные инфекции носили слабовыраженный или умеренный характер. В исследованиях XCH EMPEROR частота таких инфекций была выше у пациентов с СД (эмпаглифлозин 10 мг: 2,3 %; плацебо:

0,8 %), по сравнению с группой пациентов без СД (эмпаглифлозин 10 мг: 1,7 %, плацебо: 0,7 %) при терапии эмпаглифлозином в сравнении с плацебо.

Увеличение мочевыделения

Увеличение мочевыделения (включая такие симптомы, как поллакиурия, полиурия, никтурия) наблюдалось чаще у пациентов, применявших эмпаглифлозин (в дозе 10 мг: 3,5 %, в дозе 25 мг: 3,3 %), по сравнению с группой плацебо (1,4 %). Увеличение мочевыделения было в основном легкой или средней интенсивности. Частота развития никтурии была сопоставима в группе пациентов, принимавших плацебо и в группе пациентов, принимавших эмпаглифлозин (< 1 %). В исследованиях XCH EMPEROR увеличение мочевыделения наблюдалось с одинаковой частотой у пациентов, получавших эмпаглифлозин и в группе плацебо (эмпаглифлозин 10 мг: 0,9 %, плацебо: 0,5 %).

Инфекции мочевыводящих путей

Общая частота развития инфекций мочевыводящих путей, зарегистрированных как нежелательные явления, была сходной у пациентов, получавших эмпаглифлозин 25 мг и плацебо (7,0 % и 7,2 %, соответственно), но выше у пациентов, получавших эмпаглифлозин 10 мг (8,8 %). Также как и в случае применения плацебо, инфекции мочевыводящих путей чаще отмечались у пациентов, получавших эмпаглифлозин, с хроническими или рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей в анамнезе. Интенсивность (легкая, умеренная, тяжелая) инфекций мочевыводящих путей была сходной у пациентов, принимающих эмпаглифлозин и плацебо. Инфекции мочевыводящих путей чаще отмечались у женщин, получавших эмпаглифлозин, по сравнению с группой плацебо; различий с плацебо в группе мужчин выявлено не было.

Снижение объема циркулирующей крови

Общая частота снижения ОЦК (включая снижение АД (в амбулаторных условиях), снижение систолического АД, обезвоживание, артериальную гипотензию, гиповолемию, ортостатическую гипотензию и обморок) была сходной в случае применения эмпаглифлозина (в дозе 10 мг: 0,6 %, в дозе 25 мг: 0,4 %) и плацебо (0,3 %). Частота развития гиповолемии повышалась у пациентов старше 75 лет, получавших эмпаглифлозин 10 мг (2,3 %) или эмпаглифлозин 25 мг (4,3 %) по сравнению с плацебо (2,1 %).

Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и повышение концентрации креатинина в плазме крови

Общая частота повышения концентрации креатинина в плазме крови и снижения СКФ у пациентов была схожа для эмпаглифлозина и плацебо (повышение концентрации креатинина в плазме крови: эмпаглифлозин 10 мг 0,6 %, эмпаглифлозин 25 мг 0,1 %, плацебо 0,5 %; снижение СКФ: эмпаглифлозин 10 мг 0,1 %, эмпаглифлозин 25 мг 0 %, плацебо 0,5 %).

плацебо 0,3 %). Начальное повышение концентрации креатинина и начальное снижение СКФ у пациентов, получавших эмпаглифлозин, были в целом кратковременными при непрерывном лечении или обратимыми после отмены лечения. Соответственно, в исследовании EMPA-REG OUTCOME, у пациентов, получавших эмпаглифлозин, первоначально отмечалось снижение СКФ (среднее изменение: 3 мл/мин/1,73 м²). Затем СКФ сохранялась на одном уровне при продолжении лечения. Средняя СКФ возвращалась к исходным уровням после отмены терапии, указывая на то, что острые гемодинамические изменения могут играть роль в данных изменениях функции почек. Это явление также наблюдалось в исследованиях XCH EMPEROR и исследовании EMPA-KIDNEY.

Повышение концентрации липидов в сыворотке крови

Средний процент увеличения по сравнению с исходным уровнем при применении эмпаглифлозина 10 мг и 25 мг по сравнению с плацебо, соответственно, составлял: общий холестерин – 4,9 % и 5,7 % по сравнению с 3,5 %; холестерин ЛПВП – 3,3 % и 3,6 % по сравнению с 0,4 %; холестерин ЛПНП – 9,5 % и 10,0 % по сравнению с 7,5 %; триглицериды – 9,2 % и 9,9 % по сравнению с 10,5 %.

Увеличение гематокрита

Средние изменения гематокрита относительно исходного уровня составляли 3,4 % и 3,6 % при применении эмпаглифлозина в дозе 10 мг и 25 мг, соответственно, по сравнению с 0,1 % в случае плацебо. В исследовании EMPA-REG OUTCOME значения гематокрита возвращались к исходным в течение периода наблюдения продолжительностью 30 дней после прекращения лечения.

Дети и подростки

В исследовании DINAMO приняли участие 157 детей в возрасте 10 лет и старше с СД2, из которых 52 пациента получали эмпаглифлозин, 52 – линаглиптин и 53 – плацебо (см. раздел 5.1). В плацебо-контролируемой фазе наиболее частой НР была гипогликемия (в объединенной группе эмпаглифлозина 10 мг и 25 мг: 21 %, в группе плацебо: 9,4 %). Ни одна из этих реакций не была тяжелой и не требовала дополнительной медицинской помощи для пациента.

В целом, профиль безопасности у детей был сходным с профилем безопасности у взрослых пациентов с СД 2.

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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Во время проведения контролируемых клинических исследований однократные дозы эмпаглифлозина, достигавшие 800 мг у здоровых добровольцев, и многократные дозы, достигавшие 100 мг у пациентов с СД 2, не проявляли токсичность. Наблюдавшееся увеличение объема мочи не зависело от величины дозы и не было клинически значимым. Данные о применении у человека доз эмпаглифлозина, превышающих 800 мг, отсутствуют.

Лечение

В случае передозировки лечение должно проводиться соответственно клиническому состоянию пациента. Выведение эмпаглифлозина с помощью гемодиализа 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: A10BK03.

Механизм действия

Эмпаглифлозин является обратимым, высокоактивным, селективным и конкурентным ингибитором натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (SGLT2) с величиной концентрации, необходимой для ингибирования 50 % активности фермента (IC₅₀), равной 1,3 нмоль. Селективность эмпаглифлозина к SGLT2 в 5000 раз превышает селективность к натрийзависимому переносчику глюкозы 1 типа (SGLT1), ответственному за абсорбцию глюкозы в кишечнике.

Кроме того, было установлено, что эмпаглифлозин обладает высокой селективностью в отношении других переносчиков глюкозы, ответственных за гомеостаз глюкозы в различных тканях.

SGLT2 является основным белком-переносчиком, ответственным за реабсорбцию глюкозы из почечных клубочков обратно в кровоток.

Эмпаглифлозин улучшает гликемический контроль у пациентов с СД 2 путем уменьшения реабсорбции глюкозы в почках. Количество глюкозы, выделяемой почками с помощью этого механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и СКФ. Ингибирование SGLT2 у пациентов с СД 2 и гипергликемией приводит к выведению избытка глюкозы почками.

В ходе четырехнедельных клинических исследований было установлено, что у пациентов с СД 2 выведение глюкозы почками увеличивалось сразу же после применения первой дозы эмпаглифлозина; этот эффект продолжался на протяжении 24 часов. Увеличение выведения глюкозы почками сохранялось до конца лечения, составляя при применении эмпаглифлозина в дозе 25 мг 1 раз в сутки, в среднем около 78 г/сут. У пациентов с СД 2 увеличение выведения глюкозы почками приводило к немедленному снижению концентрации глюкозы в плазме крови.

Эмпаглифлозин (в дозе 10 мг и 25 мг) уменьшает концентрацию глюкозы в плазме крови как в случае приема натощак, так и после еды.

Механизм действия эмпаглифлозина не зависит от функционального состояния бета-клеток поджелудочной железы и метаболизма инсулина, что способствует низкому риску возможного развития гипогликемии. Было отмечено положительное влияние эмпаглифлозина на суррогатные маркеры функции бета-клеток, включая индекс НОМА-β (модель для оценки гомеостаза-β) и отношение проинсулина к инсулину. Кроме того, дополнительное выведение глюкозы почками вызывает потерю калорий, что сопровождается уменьшением объема жировой ткани и снижением массы тела.

Глюкозурия, наблюдающаяся во время применения эмпаглифлозина, сопровождается небольшим увеличением диуреза, который может способствовать умеренному снижению АД.

Эмпаглифлозин также снижает реабсорбцию натрия и увеличивает доставку натрия к дистальным канальцам. Это может оказывать влияние на ряд физиологических функций, включая, помимо прочего, усиление обратной канальцево-клубочковой связи и снижение внутриклубочкового давления, снижение как пред-, так и постнагрузки на сердце, снижение симпатической активности и снижение напряжения стенки левого желудочка, о чем свидетельствуют более низкие значения NT-proBNP, что может оказывать положительное влияние на ремоделирование сердца, давление наполнения и диастолическую функцию, а

также сохранение структуры и функции почек. Другие эффекты, такие как повышение гематокрита, снижение массы тела и АД, могут вносить дополнительный вклад в сердечно-сосудистые и почечные эффекты.

Клиническая эффективность и безопасность

Сахарный диабет 2 типа

В клинических исследованиях, где применялся эмпаглифлозин в виде монотерапии; комбинированной терапии с метформином; комбинированной терапии с метформином у пациентов с впервые выявленным СД 2; комбинированной терапии с метформином и производным сульфонилмочевины; комбинированной терапии с пиоглитазоном ± метформин; комбинированной терапии с линаглиптином у пациентов с впервые выявленным СД 2; комбинированной терапии с линаглиптином, добавлявшимся к терапии метформином; в сравнении с плацебо у пациентов с неадекватным гликемическим контролем на фоне приема линаглиптина и метформина; комбинированной терапии с метформином в сравнении с глимепиридом (данные 2-летнего исследования); комбинированной терапии с инсулином (режим многократных инъекций инсулина) ± метформин; комбинированной терапии с базальным инсулином; комбинированной терапии с ингибитором ДПП-4, метформином ± другой гипогликемический пероральный лекарственный препарат было доказано статистически значимое снижение гликированного гемоглобина (HbA1c), уменьшение концентрации глюкозы плазмы натощак, а также снижение АД и массы тела.

Сердечно-сосудистый риск

В ходе клинического исследования EMPA-REG OUTCOME изучалось влияние эмпаглифлозина на частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 и высоким сердечно-сосудистым риском (определенным как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов), ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе, заболевания периферических артерий с симптоматикой или без), получающих стандартную терапию, которая включала гипогликемические препараты и препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве первичной конечной точки оценивались случаи сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда без летального исхода и инсульта без летального исхода. Дополнительными заранее определенными конечными точками были выбраны сердечно-сосудистая смерть, общая смертность, развитие нефропатии или прогрессирующее ухудшение нефропатии, госпитализация по поводу сердечной недостаточности.

Эмпаглифлозин улучшал общую выживаемость за счет снижения случаев сердечно-сосудистой смерти и снижал риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Также в ходе клинического исследования EMPA-REG OUTCOME было показано, что эмпаглифлозин снижал риск возникновения нефропатии или прогрессирующего ухудшения нефропатии.

У пациентов с исходной макроальбуминурией установлено, что эмпаглифлозин существенно чаще по сравнению с плацебо приводил к устойчивой нормо- или микроальбуминурии (отношение рисков(ОР) 1,82 [95 % доверительный интервал (ДИ) 1,40; 2,37]).

Сердечная недостаточность

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование (EMPEROR-Reduced) было проведено с участием 3730 пациентов с ХСН (функциональные классы II–IV по классификации NYHA) и сниженной ФВЛЖ ≤ 40 % для оценки эффективности и безопасности применения эмпаглифлозина в дозе 10 мг 1 раз в сутки в дополнение к стандартной терапии ХСН. Первичной конечной точкой являлось время до первого подтвержденного случая сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. В качестве вторичных конечных точек были включены общее число случаев госпитализации по поводу сердечной недостаточности (первой и повторных) и наклон кривой изменения СКФ относительно исходного уровня. В начале исследования терапия ХСН включала ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II/комбинацию блокаторов рецепторов ангиотензина II и неприлизина ингибитора (АПНИ) (88,3 %), бета-адреноблокаторы (94,7 %), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (71,3 %) и диуретики (95,0 %). Всего 1863 пациента были рандомизированы для получения эмпаглифлозина 10 мг (плацебо: 1867) и находились под наблюдением с медианой в 15,7 месяцев. Исследуемая популяция состояла из 76,1 % мужчин и 23,9 % женщин, средний возраст составлял 66,8 года (диапазон: 25–94 года), возраст ≥ 65 лет составлял 26,8 %, возраст ≥ 75 лет и более. 70,5 % исследуемой популяции были лицами европеоидной расы, 18,0 % – монголоидной расы и 6,9 % – негроидной расы или афроамериканцами. При рандомизации 75,1 % пациентов соответствовали функциональному классу II по классификации NYHA, 24,4 % – классу III и 0,5 % – классу IV. Среднее значение ФВЛЖ составляло 27,5 %. В начале исследования среднее значение СКФ составляло 62,0 мл/мин/1,73 м², а медиана соотношения альбумин/креатинин в моче (САКМ) – 22 мг/г. Примерно у половины пациентов (51,7 %) СКФ составляла ≥ 60 мл/мин/1,73 м², у 24,1 % – от 45 до < 60 мл/мин/1,73 м², у 18,6 % – от 30 до < 45 мл/мин/1,73 м² и у 5,3 % – от 20 до < 30 мл/мин/1,73 м². Эмпаглифлозин продемонстрировал превосходство по сравнению с плацебо в снижении

риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,75, 95 % ДИ (0,65; 0,86), $p < 0,0001$). Кроме того, эмпаглифлозин значительно снижал риск госпитализации (первой и повторных) по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,70, 95 % ДИ (0,58; 0,85), $p = 0,0003$) и значительно замедлял снижение СКФ (разница между группами лечения 1,73 мл/мин/1,73 м² в пользу эмпаглифлозина, $p < 0,0001$). Результаты в отношении первичной комбинированной конечной точки в целом соответствовали ОР менее 1 в предварительно определенных подгруппах, включая пациентов с ХСН с СД 2 и без него, с нарушением функции почек (со снижением СКФ до 20 мл/мин/1,73 м²) и без него. Во время терапии снижение СКФ в динамике происходило медленнее в группе эмпаглифлозина по сравнению с группой плацебо. Терапия эмпаглифлозином в дозе 10 мг значительно уменьшала скорость снижения СКФ, и данный эффект был однородным во всех предварительно определенных подгруппах. У пациентов, получавших эмпаглифлозин, отмечали начальное снижение СКФ, которая практически возвращалась к исходному уровню после прекращения лечения, что свидетельствует о том, что острые изменения СКФ под влиянием эмпаглифлозина могут быть обусловлены гемодинамическими изменениями.

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование (EMPEROR-Preserved) было проведено с участием 5988 пациентов с ХСН (функциональные классы II–IV по классификации NYHA) и сохраненной ФВЛЖ > 40 % для оценки эффективности и безопасности применения эмпаглифлозина в дозе 10 мг 1 раз в сутки в дополнение к стандартной терапии. Первичной конечной точкой являлось время до первого подтвержденного случая сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. В качестве вторичных конечных точек были включены общее число случаев госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (первой и повторных) и наклон кривой изменения СКФ относительно исходного уровня. В начале исследования терапия ХСН включала ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II/комбинацию блокаторов АРНИ (80,7 %), бета-адреноблокаторы (86,3 %), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (37,5 %) и диуретики (86,2 %). Всего 2997 пациентов были рандомизированы для получения эмпаглифлозина 10 мг (плацебо: 2991) и находились под наблюдением с медианой в 26,2 месяца. Исследуемая популяция состояла из 55,3 % мужчин и 44,7 % женщин, средний возраст составлял 71,9 года (диапазон: 22–100 лет), возраст 43,0 % пациентов составлял 75 лет и более. 75,9 % исследуемой популяции были лицами европеоидной расы, 13,8 % – монголоидной расы и 4,3 % – негроидной расы/афроамериканцами. При рандомизации 81,5 % пациентов соответствовали классу II по Нью-Йоркской классификации (NYHA), 18,1 % – классу III и 0,3 % – классу IV.

Популяция исследования EMPEROR-Preserved включала пациентов с ФВЛЖ <50 % (33,1 %), с ФВЛЖ от 50 до <60 % (34,4 %) и ФВЛЖ ≥60 % (32,5 %). В начале исследования среднее значение СКФ составляло 60,6 мл/мин/1,73 м², САКМ – 21 мг/г. Примерно у половины пациентов (50,1 %) СКФ составляла ≥ 60 мл/мин/1,73 м², у 26,1 % – от 45 до < 60 мл/мин/1,73 м², у 18,6 % – от 30 до < 45 мл/мин/1,73 м² и у 4,9 % – от 20 до < 30 мл/мин/1,73 м². Эмпаглифлозин продемонстрировал превосходство по сравнению с плацебо в снижении риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,79, 95 % ДИ (0,69; 0,90), p <0,0003). Кроме того, эмпаглифлозин значительно снижал риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности (первой и повторных) (ОР 0,73, 95 % ДИ (0,61; 0,88), p = 0,0009) и значительно замедлял снижение СКФ (разница между группами лечения 1,36 мл/мин/1,73 м² в пользу эмпаглифлозина, p <0,0001). Результаты в отношении первичной комбинированной конечной точки были сопоставимы в предварительно определенных подгруппах – независимо от ФВЛЖ, наличия СД 2 и функции почек (до СКФ 20 мл/мин/1,73 м²). Во время терапии снижение СКФ в динамике происходило медленнее в группе эмпаглифлозина по сравнению с группой плацебо. Терапия эмпаглифлозином в дозе 10 мг значительно уменьшала скорость снижения СКФ, и данный эффект был однородным во всех предварительно определенных подгруппах. У пациентов, получавших эмпаглифлозин, отмечали начальное снижение СКФ, которая практически возвращалась к исходному уровню после прекращения лечения, что свидетельствует о том, что острые изменения СКФ под влиянием эмпаглифлозина могут быть обусловлены гемодинамическими изменениями.

Хроническая болезнь почек

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эмпаглифлозина в дозе 10 мг один раз в день (EMPA-KIDNEY) было проведено с участием 6609 пациентов с ХБП (рСКФ ≥20 – <45 мл/мин/1,73 м²; или рСКФ ≥45 – <90 мл/мин/1,73 м² с соотношением альбумин/креатинин в моче (А/Кр мочи) ≥200 мг/г) для оценки сердечно-почечных исходов в качестве дополнения к стандартной терапии. Разрешалось продолжить лечение у пациентов, находящихся на диализе. Первичной конечной точкой было выбрано время до первого появления признака прогрессирования заболевания почек (устойчивого снижения рСКФ на ≥40 % от момента рандомизации, устойчивого рСКФ <10 мл/мин/1,73 м², терминальной стадии почечной недостаточности или почечной смерти) или сердечно-сосудистой смерти. Другие подтверждающие конечные точки включали госпитализацию по любой причине (первую и повторную), первую госпитализацию по причине сердечной недостаточности или сердечно-сосудистую смерть, а также смерть по

любой причине. Базовая терапия включала соответствующее применение ингибитора РАС (85,2 % ингибиторы АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина).

В общей сложности 3304 пациента были рандомизированы для приема эмпаглифлозина в дозировке 10 мг (плацебо: 3305) и находились под наблюдением в среднем 24,3 месяца. Исследуемая популяция состояла из 66,8 % мужчин и 33,2 % женщин со средним возрастом 63,3 года (диапазон: 18–94 года), 23,0 % были в возрасте 75 лет и старше. 58,4 % исследуемой популяции были представителями европеоидной расы, 36,2 % монголоидной расы и 4,0 % негроидной расы/афроамериканцами.

Исходно средняя рСКФ составляла 37,3 мл/мин/1,73 м², у 21,2 % пациентов рСКФ $\geq$ 45 мл/мин/1,73 м², у 44,3 % от 30 до <45 мл/мин/1,73 м² и у 34,5 % – <30 мл/мин/1,73 м², в том числе 254 пациента с рСКФ <20 мл/мин/1,73 м². Медианное значение А/Кр в моче составляло 329 мг/г, у 20,1% пациентов А/Кр в моче <30 мг/г, у 28,2 % А/Кр в моче от 30 до $\leq$ 300 мг/г и у 51,7 % А/Кр в моче >300 мг/г; у 41,1 % пациентов показатель А/Кр в моче составлял <200 мг/г. Первичными причинами ХБП были диабетическая нефропатия/диабетическая болезнь почек (31 %), гломерулярные заболевания (25 %), гипертоническая/реноваскулярная болезнь (22 %) и другие/неизвестные заболевания (22 %).

Эмпаглифлозин продемонстрировал преимущество в снижении риска прогрессирования ХБП или сердечно-сосудистой смерти на 28 % по сравнению с плацебо (ОР 0,72, 99,83 % ДИ от 0,59 до 0,89, значение $p < 0,0001$). В предварительно запланированном анализе лечение эмпаглифлозином снижало риск терминальной стадии ХБП или сердечно-сосудистой смерти на 27 % по сравнению с плацебо (ОР 0,73, 95 % ДИ от 0,59 до 0,89, номинальное значение $p = 0,0023$). Кроме того, эмпаглифлозин значительно снижал риск госпитализации по любой причине (первой и повторной) на 14% по сравнению с плацебо (ОР 0,86, 99,03 % ДИ от 0,75 до 0,98, значение $p = 0,0025$).

Результаты для первичной комбинированной конечной точки в целом были согласованными во всех предварительно определенных подгруппах, включая категории рСКФ, основную причину ХБП, статус диабета или фоновое применение ингибиторов РАС. Преимущества лечения были более выраженными у пациентов с более высоким уровнем альбуминурии.

Эмпаглифлозин замедлял скорость снижения рСКФ в течение года на 1,37 мл/мин/1,73 м²/год (95 % ДИ 1,16, 1,59) по сравнению с плацебо, основываясь на предварительно определенном анализе всех измерений рСКФ, полученных начиная с визита, проведенного через 2 месяца от начала исследования, до заключительного контрольного визита. Наблюдаемый эффект был постоянным во всех группах пациентов независимо от

альбуминурии, значений рСКФ или статуса диабета. Эти данные дополнительно подтверждают вывод о том, что эмпаглифлозин также может быть эффективен у пациентов с менее выраженной альбуминурией.

Дети и подростки

Клиническую эффективность и безопасность эмпаглифлозина в дозе 10 мг с возможным увеличением дозы до 25 мг и линаглиптина в дозе 5 мг один раз в сутки исследовали у детей и подростков с СД2 в возрасте от 10 до 17 лет включительно в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (DINAMO) в параллельных группах в течение 26 недель с последующим периодом оценки безопасности активного лечения в двойном слепом режиме до 52 недель.

Всего 157 пациентов получали эмпаглифлозин (10 мг или 25 мг; N = 52), линаглиптин (N = 52) или плацебо (N = 53). Базовая терапия в качестве дополнения к диете и физическим упражнениям включала метформин (51 %), комбинацию метформина с инсулином (40,1 %), инсулин (3,2 %) или отсутствовала (5,7 %). Исходно средний уровень HbA1c составлял 8,03 %. Исследуемая популяция состояла из 38,2 % мужчин и 61,8 % женщин, средний возраст пациентов составлял 14,5 лет (диапазон: 10 – 17 лет). Пациенты в возрасте 15 лет и старше составляли 51,6 % исследуемой популяции, 49,7 % были представителями европеоидной расы, 5,7 % – монголоидной расы и 31,2 % – негроидной расы и афроамериканцами. Средний ИМТ составлял 36,04 кг/м², средняя масса тела – 99,92 кг. В исследование DINAMO включали только пациентов с рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м².

Эмпаглифлозин превосходил плацебо в снижении уровня HbA1c по сравнению с исходным уровнем до конца 26 недели (первичная конечная точка) независимо от неотложной терапии или прекращения лечения. Кроме того, лечение эмпаглифлозином приводило к клинически значимому снижению уровня глюкозы в плазме крови натощак.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика эмпаглифлозина была всесторонне изучена у здоровых добровольцев и у пациентов с СД 2.

Абсорбция

Эмпаглифлозин после приема внутрь быстро всасывался, C_{max} эмпаглифлозина в плазме крови достигалась через 1,5 часа. Затем концентрация эмпаглифлозина в плазме снижалась в две фазы: с быстрой фазой распределения и относительно медленной конечной фазой.

После приема эмпаглифлозина в дозе 25 мг 1 раз в сутки средняя величина AUC в период равновесной плазменной концентрации составляла 4740 нмоль × час/л, а величина C_{max} – 687 нмоль/л.

Фармакокинетика эмпаглифлозина у здоровых добровольцев и у пациентов с СД 2 была, в целом, аналогичной.

Прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику эмпаглифлозина.

Распределение

Кажущийся объем распределения в период равновесной плазменной концентрации составлял примерно 73,8 литров. После перорального применения здоровыми добровольцами меченого эмпаглифлозина [^{14}C] связывание с белками плазмы составляло 86 %.

Биотрансформация

Основной путь метаболизма эмпаглифлозина у человека – глюкуронидация с участием уридин-5'-дифосфо-глюкуронозилтрансфераз UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 и UGT1A9. Наиболее часто выявляемыми метаболитами эмпаглифлозина являются 3 глюкуроновых конъюгата (2-О, 3-О и 6-О глюкуронид). Системное влияние каждого метаболита невелико (менее 10 % от общего влияния эмпаглифлозина).

Элиминация

Период полувыведения составлял примерно 12,4 часа. В случае применения эмпаглифлозина 1 раз в сутки равновесная плазменная концентрация достигалась после пятой дозы. После перорального применения меченого эмпаглифлозина [^{14}C] у здоровых добровольцев выводилось примерно 95,6 % дозы (через кишечник 41,2 % и почками 54,4 %). Через кишечник большая часть меченого препарата выводилась в неизменном виде. Почками в неизменном виде выводилась только половина меченого препарата.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью легкой ($60 \leq \text{СКФ} < 90$ мл/мин/1,73 м²), средней ($30 \leq \text{СКФ} < 60$ мл/мин/1,73 м²), тяжелой ($\text{СКФ} < 30$ мл/мин/1,73 м²) степени тяжести и у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности значения AUC эмпаглифлозина увеличивались, соответственно, примерно на 18 %, 20 %, 66 % и 48 % по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести и у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности C_{max} эмпаглифлозина в плазме была сходна с соответствующими значениями у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с почечной недостаточностью легкой и тяжелой степени тяжести C_{max} эмпаглифлозина в плазме была примерно на 20 % выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Данные популяционного фармакокинетического анализа показали, что общий клиренс

эмпаглифлозина уменьшался по мере снижения СКФ, что приводило к увеличению воздействия препарата.

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени, средней тяжести и тяжелой степени (согласно классификации Чайлд-Пью) значения AUC эмпаглифлозина увеличивались, соответственно, примерно на 23 %, 47 % и 75 %, а значения C_{max} , соответственно, примерно на 4 %, 23 % и 48 % (по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени).

Индекс массы тела, пол, раса и возраст не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику эмпаглифлозина.

Дети и подростки до 18 лет

Фармакокинетику и фармакодинамику однократных доз эмпаглифлозина (5 мг, 10 мг и 25 мг) изучали у детей и подростков с СД2 в возрасте от 10 до 17 лет включительно. Наблюдаемая фармакокинетика и фармакокинетика-фармакодинамика (выведение глюкозы с мочой) у взрослых и детей были сопоставимы при учете значимых ковариат.

Фармакокинетику и фармакодинамику (изменение HbA1c относительно исходного уровня) эмпаглифлозина в дозе 10 мг с возможным увеличением дозы до 25 мг изучали у детей и подростков в возрасте от 10 до 17 лет с СД2. Наблюдаемая зависимость экспозиция-ответ была в целом сопоставима у взрослых и детей и подростков. Прием эмпаглифлозина внутрь привел к экспозиции в пределах диапазона, наблюдаемого у взрослых пациентов. Наблюдаемые средние геометрические значения минимальных концентраций препарата и средние геометрические значения концентраций через 1,5 часа после приема препарата при равновесном состоянии составляли 26,6 нмоль/л и 308 нмоль/л при приеме эмпаглифлозина 10 мг один раз в сутки и 67,0 нмоль/л и 525 нмоль/л при приеме эмпаглифлозина 25 мг один раз в сутки.

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях общей токсичности у грызунов и собак признаки токсичности наблюдались при экспозиции в 10 или более раз превышающей клиническую дозу 25 мг. Большинство проявлений токсичности соответствовали второстепенным фармакодинамическим эффектам, связанным с потерей глюкозы с мочой, и включали уменьшение массы тела и количества жировой ткани в организме, увеличение потребления пищи, диарею, обезвоживание, снижение концентрации глюкозы в сыворотке крови и увеличение других сывороточных показателей, связанных с повышенным метаболизмом белков, глюконеогенезом и электролитным дисбалансом, изменения со стороны

мочевыделительной системы, такие как полиурия и глюкозурия, а также микроскопические изменения в почках.

Канцерогенность

Опухоли почек часто встречаются у крыс и их возникновение у человека маловероятно. Эмпаглифлозин не увеличивал частоту развития опухолей у самок мышей в дозах до 1000 мг/кг/сут, что приблизительно в 62 и 158 раз выше клинической экспозиции при применении доз 25 мг и 10 мг, соответственно. Эмпаглифлозин вызывал образование опухолей почек у самцов мышей в дозе 1000 мг/кг/сут, что приблизительно в 45 и 113 раз выше клинической экспозиции при применении доз 25 мг и 10 мг, соответственно. Механизм образования этих опухолей зависит от естественной предрасположенности самцов мышей к почечной патологии, и метаболический путь отличается от человеческого. Считается, что опухоли почек у самцов мышей не характерны для человека.

Генотоксичность

Эмпаглифлозин не является генотоксичным.

Токсическое действие на репродуктивную систему

Доклинические исследования показывают, что эмпаглифлозин проникает через плаценту в конце беременности в очень ограниченной степени, но не указывают на прямые или косвенные нежелательные эффекты в отношении раннего эмбрионального развития. При назначении в период органогенеза эмпаглифлозин не оказывал тератогенного действия у крыс или кроликов в дозах до 300 мг/кг, что приблизительно в 48 и 122 раз или в 128 и 325 раз выше клинической дозы эмпаглифлозина на основании экспозиции (AUC) при применении доз 25 мг и 10 мг, соответственно. Дозы эмпаглифлозина, вызывавшие токсические изменения в организме матери у крыс, также вызывали пороки развития в виде искривления костей конечностей при экспозиции приблизительно в 155 и 393 раза выше клинической дозы при применении доз 25 мг и 10 мг, соответственно. Токсические для организма матери дозы у кроликов также вызывали повышение эмбриофетальных потерь в дозах приблизительно в 139 и 353 раза выше клинической дозы при применении доз 25 мг и 10 мг, соответственно.

В исследованиях пре- и постнатальной токсичности у крыс наблюдалось снижение прибавки массы тела у потомства крыс при экспозиции приблизительно в 4 и 11 раз выше клинической дозы при применении 25 мг и 10 мг, соответственно.

В исследовании токсичности у молодых особей крыс при назначении эмпаглифлозина с 21 по 90 день после рождения дилатация почечных канальцев и лоханок от незначительной до легкой степени, не признанная нежелательным явлением, наблюдалась у молодых особей крыс только в дозе 100 мг/кг/сут, что приблизительно в 11 раз выше максимальной

клинической дозы 25 мг. Эти изменения отсутствовали после 13-недельного периода без применения препарата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

НЕКСАГЛИФ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая 101

Гипролоза

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Готовая пленочная оболочка (белая)

Краситель железа оксид желтый (E172)

или

Гипромеллоза Е 5

Полиэтиленгликоль (макрогол 6000)

Титана диоксид (E171)

Полисорбат 80 (Твин 80)

Краситель железа оксид желтый (E172)

НЕКСАГЛИФ, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая 101

Гипролоза

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Готовая пленочная оболочка (белая)

Краситель железа оксид желтый (E172)

или

Гипромеллоза Е 5

Полиэтиленгликоль (макрогол 6000)
Титана диоксид (E171)
Полисорбат 80 (Твин 80)
Краситель железа оксид желтый (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 первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1 или 3 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка из бумаги. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов.

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

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

625059, Тюменская обл., г. Тюмень, тракт Велижанский 7 км, д. 2

Тел.: 8 (345) 239-38-56

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

625059, Тюменская обл., г. Тюмень, тракт Велижанский 7 км, д. 2

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата НЕКСАГЛИФ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.