

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эмпаглифлозин-АМЕДАРТ, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: эмпаглифлозин.

Эмпаглифлозин-АМЕДАРТ, 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.

Эмпаглифлозин-АМЕДАРТ, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой 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, 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 (pСКФ), 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 pСКФ ≥ 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 Эмпаглифлозин-АМЕДАРТ 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 эмпаглифлозина составляет 10 мг 1 раз в сутки.

Хроническая болезнь почек

Рекомендуемая суточная доза эмпаглифлозина 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

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

Гликемическая эффективность эмпаглифлозина зависит от функции почек и, вероятно, отсутствует у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени. Если pСКФ 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 и подростки

Сахарный диабет 2 типа

Рекомендованная начальная доза эмпаглифлозина 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 Эмпаглифлозин-АМЕДАРТ для лечения сердечной недостаточности у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Хроническая болезнь почек

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

Способ применения

Внутрь.

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам 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.

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'-дифосфо- глюкуронозилтрансфераз 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 (P-gp) 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 препарат Эмпаглифлозин-АМЕДАРТ.

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 Р-gp, так и без, указывая на то, что подавление Р-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-гр. По данным исследований *in vitro*, эмпаглифлозин, вероятно, не вызывает взаимодействия с действующими веществами, которые являются субстратами P-гр. Одновременное применение дигоксина, субстрата P-гр, с эмпаглифлозином приводило к повышению AUC на 6 % и повышению C_{max} дигоксина на 14 %. Данные изменения не считались клинически значимыми.

Эмпаглифлозин не подавляет такие переносчики, как OAT3, OATP1B1 и OATP1B3, *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 препарата Эмпаглифлозин-АМЕДАРТ 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 препарата Эмпаглифлозин-АМЕДАРТ 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 препарата Эмпаглифлозин-АМЕДАРТ 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 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 нежелательных реакций выявлено не было.

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции (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 встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 10\,000$); 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		Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье) ^{2,3}	

Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия (при совместном применении с производным сульфонилмочевины или инсулином) ¹	Жажда	Кетоацидоз ³		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Запор			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Зуд (генерализованный) Кожная сыпь ²	Крапивница ² Ангioneвротический отек ²		
Нарушения со стороны сосудов	Снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) ¹				
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Увеличение мочевыделения ¹	Дизурия		Тубуло-интерстициальный 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 метформинном и без, в дополнение к линаглиптину и метформину, а также в качестве дополнения к стандартному лечению и при применении эмпаглифлозина в комбинации с метформинном 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 %). Так же, 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 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 0,3 %). 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 ДИНАМО 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 или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://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 сахарным диабетом 2 типа (СД 2) путем уменьшения реабсорбции глюкозы в почках. Количество глюкозы, выделяемой почками с помощью этого механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и скорости

клубочковой фильтрации (СКФ). Ингибирование SGLT2 у пациентов с СД 2 и гипергликемией приводит к выведению избытка глюкозы почками.

В ходе 4-х недельных 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 артериального давления.

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 уровня гематокрита, снижение массы тела и артериального давления (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 дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), метформином ± другой гипогликемический пероральный лекарственный препарат было доказано статистически значимое снижение гликированного гемоглобина (HbA1c), уменьшение концентрации глюкозы плазмы натощак, а также снижение артериального давления 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: ишемической болезни 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), 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 1,82 [95 % ДИ 1,40; 2,37]).

Сердечная недостаточность

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование (EMPEROR-Reduced) было проведено с участием 3730 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (функциональные классы II-IV по классификации NYHA) и сниженной ФВЛЖ $\leq 40\%$ 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 (АРНИ) (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 26,8 % пациентов составлял 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 значимо снижал риск госпитализации (первой и повторных) по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,70, 95 % ДИ (0,58; 0,85), $p = 0,0003$) и значимо 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 отношению рисков (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 рецепторов ангиотензина II и неприлизина ингибитора (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, а медиана соотношения альбумин/креатинин в моче (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 $\geq 40\%$ 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-сосудистой смерти, 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 ≥ 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 ≤ 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 $\geq$ 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, максимальная концентрация эмпаглифлозина в плазме крови (C_{max}) 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 площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в период равновесной плазменной концентрации составляла 4740 нмоль х 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 [¹⁴C] 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 [¹⁴C] у здоровых добровольцев выводилось

примерно 95,6 % дозы (через кишечник 41,2 % и почками 54,4 %). Через кишечник большая часть меченого препарата выводилась в неизмененном виде. Почками в неизмененном виде выводилась только половина меченого препарата.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой ($60 \text{ СКФ} < 90 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$), средней ($30 \text{ СКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$), тяжелой ($\text{СКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) 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 максимальная концентрация эмпаглифлозина в плазме была сходна с соответствующими значениями у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с почечной недостаточностью легкой и тяжелой степени тяжести максимальная концентрация 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.

Нарушения функции печени

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 HbA_{1c} 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

Эмпаглифлозин-АМЕДАРТ, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка Опадрай® АМВ II белый 88A180040

Поливиниловый спирт (E1203)

Тальк (E553b)

Титана диоксид (E171)

GMCC тип 1 (глицериды жирных кислот)

Натрия лаурилсульфат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 30 таблеток помещают в банку из полиэтилена высокой плотности с завинчивающимися крышками из полипропилена с осушителем или без него, с защитой от детей и контролем первого вскрытия или без защиты от детей и контроля первого вскрытия. По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 10 таблеток в блистер из ПВХ или ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги. По 1,3 или 10 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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 «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495)-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения лекарственного препарата на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495)-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

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