

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эмпаглифлозин-ЛФ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: Эмпаглифлозин (Empagliflozin).

Эмпаглифлозин-ЛФ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг эмпаглифлозина; вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

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

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 25 мг эмпаглифлозина; вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Эмпаглифлозин-ЛФ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые таблетки двояковыпуклой формы, покрытые оболочкой светло-желтого цвета.

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

Круглые таблетки двояковыпуклой формы, покрытые оболочкой светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Сахарный диабет 2 типа

Лекарственный препарат Эмпаглифлозин-ЛФ показан для лечения недостаточно контролируемого сахарного диабета 2 типа у взрослых в дополнение к диете и физической нагрузке:

- в качестве монотерапии, если назначение метформина нецелесообразно в связи с его непереносимостью;
- в комбинации с другими лекарственными препаратами, применяемыми для лечения сахарного диабета.

Результаты исследований по применению комбинации методов лечения, эффектам на гликемический контроль, нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы и почек, а также исследуемые популяции см. в подразделах 4.4, 4.5 и 5.1.

Сердечная недостаточность

Лекарственный препарат Эмпаглифлозин-ЛФ показан для лечения симптоматической хронической сердечной недостаточности у взрослых.

Хроническая болезнь почек

Лекарственный препарат Эмпаглифлозин-ЛФ показан для лечения хронической болезни почек у взрослых.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Сахарный диабет 2 типа

Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг эмпаглифлозина 1 раз в сутки для монотерапии и комбинированной терапии с другими лекарственными препаратами, применяемыми для лечения сахарного диабета. Пациентам, хорошо переносящим эмпаглифлозин в дозе 10 мг 1 раз в сутки, с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и нуждающимся в усилении гликемического контроля, доза препарата может быть увеличена до 25 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 25 мг (см. информацию ниже и подраздел 4.4).

Сердечная недостаточность

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

Хроническая болезнь почек

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

Все показания к применению

Если эмпаглифлозин принимается в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином, следует рассмотреть уменьшение дозы производного сульфонилмочевины или инсулина с целью снижения риска гипогликемии (см. подразделы 4.5 и 4.8).

Если прием дозы препарата пропущен, пациенту следует принять лекарственный препарат, как только он об этом вспомнит, однако не следует принимать двойную дозу препарата в один и тот же день.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

В связи с ограниченным опытом приема препарата не рекомендуется начинать лечение эмпаглифлозином у пациентов с рСКФ < 20 мл/мин/1,73 м².

У пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² суточная доза эмпаглифлозина составляет 10 мг. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа глюкозоснижающая эффективность эмпаглифлозина уменьшается у пациентов с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м² и, вероятно, отсутствует у пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м². Таким образом, если рСКФ снижается ниже 45 мл/мин/1,73 м², следует рассмотреть назначение дополнительной глюкозоснижающей терапии при необходимости (см. подразделы 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с нарушением функции печени коррекция дозы не требуется. Воздействие эмпаглифлозина увеличивается у пациентов с тяжелым нарушением функции печени. Не рекомендуется прием препарата пациентами с тяжелым нарушением функции печени в связи с ограниченным опытом применения в данной популяции (см. подраздел 5.2).

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы в зависимости от возраста не требуется. У пациентов в возрасте 75 лет и старше необходимо учитывать повышенный риск развития гиповолемии (см. подразделы 4.4 и 4.8).

Дети и подростки

Безопасность и эффективность эмпаглифлозина у детей и подростков еще не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Таблетки можно принимать независимо от приема пищи, проглатывая целиком и запивая водой.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Кетоацидоз

Зарегистрированы случаи кетоацидоза, в том числе жизнеугрожающие и с летальным исходом, при приеме пациентами с сахарным диабетом ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (SGLT2), в том числе эмпаглифлозина. В ряде случаев, клиническая картина состояния была атипичной, с умеренно повышенными значениями содержания глюкозы в крови – ниже 14 ммоль/л (250 мг/дл). О взаимосвязи между частотой кетоацидоза и более высокими дозами эмпаглифлозина неизвестно. Несмотря на низкую вероятность развития кетоацидоза у пациентов без сахарного диабета, у данных пациентов также сообщалось о случаях кетоацидоза.

Риск развития кетоацидоза необходимо учитывать в случае появления неспецифических симптомов, таких как тошнота, рвота, отсутствие аппетита, боль в животе, чрезмерная жажда, затруднение дыхания, спутанность сознания, необычная усталость или сонливость. При появлении данных симптомов пациенты немедленно должны быть оценены на предмет наличия кетоацидоза, независимо от уровня глюкозы в крови.

У пациентов, у которых подозревается или диагностирован кетоацидоз, лечение эмпаглифлозином следует немедленно прекратить.

Лечение должно быть приостановлено у пациентов, госпитализированных для проведения обширных хирургических вмешательств, или в связи с острыми тяжелыми заболеваниями. Таким пациентам рекомендуется контроль содержания кетонов. Определение уровня кетонов в крови предпочтительнее определения уровня кетонов в моче. Лечение эмпаглифлозином может быть возобновлено после нормализации значения содержания кетонов и стабилизации состояния пациента.

До начала лечения эмпаглифлозином необходимо рассмотреть факторы в анамнезе пациента, которые могут предрасположить к развитию кетоацидоза.

К пациентам, подверженным более высокому риску кетоацидоза, относятся пациенты с низким резервом функции бета-клеток (например, пациенты с сахарным диабетом 2 типа с низким уровнем С-пептида или латентным аутоиммунным сахарным диабетом у взрослых или пациенты с панкреатитом в анамнезе), пациенты с состояниями, приводящими к ограничению приема пищи или тяжелому обезвоживанию, пациенты, у которых проводится снижение дозы инсулина, и пациенты с повышенной потребностью в инсулине из-за острого заболевания, хирургического вмешательства или злоупотребления алкоголем. У данных пациентов ингибиторы SGLT2 следует применять с осторожностью.

Повторное назначение ингибитора SGLT2 пациентам с предшествующим кетоацидозом на фоне лечения ингибитором SGLT2 не рекомендуется, за исключением случаев, когда точно установлен и устранен другой провоцирующий фактор.

Лекарственный препарат Эмпаглифлозин-ЛФ не следует принимать пациентам с сахарным диабетом 1 типа. Данные, полученные в ходе программы клинических исследований у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, показывают увеличение случаев кетоацидоза с одинаковой частотой у пациентов, принимавших эмпаглифлозин 10 мг или 25 мг в качестве дополнения к инсулину, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо.

Нарушение функции почек

В связи с ограниченным опытом приема препарата не рекомендуется начинать лечение эмпаглифлозином у пациентов с рСКФ <20 мл/мин/1,73 м².

У пациентов с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м² суточная доза эмпаглифлозина составляет 10 мг (см. подраздел 4.2).

Глюкозоснижающая эффективность эмпаглифлозина зависит от функции почек и уменьшается у пациентов с рСКФ <45 мл/мин/1,73 м² и, вероятно, отсутствует у пациентов с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² (см. подразделы 4.2, 5.1 и 5.2).

Мониторинг функции почек

Оценку функции почек рекомендуется проводить следующим образом:

- до назначения эмпаглифлозина и периодически во время лечения, т. е. не реже 1 раза в год (см. подразделы 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2).
- до назначения любой сопутствующей терапии лекарственным препаратом, способным оказать негативное влияние на функцию почек.

Риск развития гиповолемии

Исходя из механизма действия ингибиторов SGLT2 осмотический диурез, сопровождающий глюкозурию, может привести к умеренному снижению артериального давления (см. подраздел 5.1). Поэтому препарат следует применять с осторожностью у пациентов, у которых снижение артериального давления на фоне приема эмпаглифлозина может представлять опасность, например, у пациентов с установленным сердечно-сосудистым заболеванием, пациентов, принимающих гипотензивные препараты (со случаями артериальной гипотензии в анамнезе), или пациентов в возрасте 75 лет и старше. В случае если у пациента развиваются состояния, которые могут привести к потере жидкости (например, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта), следует тщательно мониторировать степень обезвоживания (например, физикальный осмотр, измерение артериального давления, лабораторные анализы, включающие уровень гематокрита) и электролиты у пациента, принимающего эмпаглифлозин. Может потребоваться временное, вплоть до восстановления водного баланса, прекращение приема препарата.

Пациенты пожилого возраста

Эффект эмпаглифлозина на экскрецию глюкозы связан с осмотическим диурезом, что может повлиять на состояние гидратации. У пациентов в возрасте 75 лет и старше существует повышенный риск гиповолемии. У таких пациентов, получавших эмпаглифлозин, чаще (по сравнению с пациентами, получавшими плацебо) отмечались нежелательные реакции, связанные с гиповолемией (см. подраздел 4.8). В связи с этим в случае одновременного приема с лекарственными препаратами, которые могут привести к развитию гиповолемии (например, диуретики, ингибиторы АПФ), следует обращать особое внимание на объем принимаемой жидкости такими пациентами.

Осложненные инфекции мочевыводящих путей

У пациентов, принимавших эмпаглифлозин, были зарегистрированы случаи осложненных инфекций мочевыводящих путей, в том числе случаи пиелонефрита и уросепсиса (см. подраздел 4.8). В случае развития осложненных инфекций мочевыводящих путей необходимо временное прекращение приема эмпаглифлозина.

Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)

У пациентов женского и мужского пола с сахарным диабетом, принимающих ингибиторы SGLT2, сообщалось о случаях некротизирующего фасциита промежности (также известного как гангрена Фурнье). Это редкое, но серьезное и потенциально жизнеугрожающее явление, которое требует срочного хирургического вмешательства и антибактериальной терапии. Пациентам должно быть рекомендовано обратиться к врачу, если они наблюдают сочетание симптомов: боль, болезненная чувствительность, покраснение или припухлость в области половых органов или промежности на фоне лихорадки или недомогания.

Необходимо знать, что некротизирующему фасцииту могут предшествовать урогенитальная инфекция или абсцесс промежности. При подозрении на гангрену Фурнье применение препарата Эмпаглифлозин-ЛФ следует прекратить и немедленно начать лечение (включая антибактериальную терапию и хирургическое лечение).

Ампутации нижних конечностей

В долгосрочных клинических исследованиях другого ингибитора SGLT2 наблюдалось увеличение случаев ампутации нижних конечностей (главным образом пальцев стоп). Неизвестно, является ли это эффектом, характерным для всего класса лекарственных препаратов. Как и всем пациентам с сахарным диабетом, важно напоминать пациентам о необходимости регулярного профилактического ухода за ногами.

Нарушение функции печени

В клинических исследованиях эмпаглифлозина зарегистрированы случаи нарушения функции печени. Причинно-следственная связь между приемом эмпаглифлозина и нарушением функции печени не установлена.

Повышенный гематокрит

При лечении эмпаглифлозином наблюдалось повышение значения гематокрита (см. подраздел 4.8).

Хроническая болезнь почек

У пациентов с альбуминурией лечение эмпаглифлозином может иметь больший терапевтический эффект.

Инфильтративное заболевание или кардиомиопатия Такоцубо

Пациенты с инфильтративным заболеванием или кардиомиопатией Такоцубо непосредственно не исследовались. Таким образом, эффективность у данных пациентов не установлена.

Лабораторный анализ мочи

В связи с механизмом действия препарата Эмпаглифлозин-ЛФ у пациентов, принимающих данный препарат, будет наблюдаться положительный результат теста на глюкозу в моче.

Влияние на результаты теста на 1,5-ангидроглюцитол

Мониторирование гликемического контроля с помощью теста на 1,5-ангидроглюцитол не рекомендуется в связи с тем, что определение 1,5-ангидроглюцитола является недостоверным для оценки гликемического контроля у пациентов, принимающих ингибиторы SGLT2. Рекомендуется применение альтернативных методов мониторингирования гликемического контроля.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

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 (см. подраздел 4.4).

Инсулин и препараты, усиливающие его секрецию

Инсулин и препараты, усиливающие его секрецию, такие как производные сульфонилмочевины, могут повышать риск гипогликемии. Поэтому при одновременном применении эмпаглифлозина с инсулином и препаратами, усиливающими его секрецию, может потребоваться снижение их дозы для уменьшения риска развития гипогликемии (см. подразделы 4.2 и 4.8).

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на эмпаглифлозин

Исследования *in vitro* показали, что основным путем метаболизма эмпаглифлозина в организме человека является глюкуронизация с участием уридин-5'-

дифосфоглюкуронозилтрансфераз UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 и UGT2B7. Эмпаглифлозин является субстратом для органических анионных переносчиков OAT3, OATP1B1 и OATP1B3 человека, но не является субстратом для органических анионных переносчиков 1 (OAT1) и органических катионных переносчиков 2 (OCT2). Эмпаглифлозин является субстратом для гликопротеина P (P-gr) и белка резистентности рака молочной железы.

Одновременный прием эмпаглифлозина с пробенецидом, ингибитором ферментов UGT и OAT3, привел к увеличению максимальной концентрации эмпаглифлозина в плазме крови (C_{max}) на 26% и увеличению площади под кривой концентрация-время (AUC) на 53%. Данные изменения не являются клинически значимыми.

Влияние индукции UGT (например, индукции рифампицином или фенитоином) на эмпаглифлозин не изучалось. Одновременный прием с лекарственными препаратами, являющимися индукторами ферментов UGT, не рекомендуется в связи с потенциальным риском снижения эффективности. При необходимости одновременного приема индуктора данных ферментов UGT следует мониторировать гликемический контроль для оценки ответной реакции на препарат Эмпаглифлозин-ЛФ.

Исследование взаимодействия с гемфиброзилом, ингибитором переносчиков OAT3 и OATP1B1/1B3 *in vitro*, выявило увеличение C_{max} эмпаглифлозина на 15% и AUC на 59% после одновременного приема. Данные изменения не являются клинически значимыми.

Ингибирование переносчиков OATP1B1/1B3 путем одновременного приема с рифампицином привело к увеличению C_{max} эмпаглифлозина на 75% и увеличению AUC на 35%. Данные изменения не являются клинически значимыми.

Воздействие эмпаглифлозина было сходным при одновременном приеме с верапамилом, ингибитором P-gr, и без него, что доказывает отсутствие клинически значимого влияния ингибирования P-gr на эмпаглифлозин.

Исследования лекарственных взаимодействий свидетельствуют о том, что фармакокинетика эмпаглифлозина не изменяется в случае его одновременного приема с метформином, глимепиридом, пиоглитазоном, ситаглиптином, линаглиптином, варфарином, верапамилом, рамиприлом, симвастатином, торасемидом и гидрохлортиазидом.

Эффекты эмпаглифлозина на другие лекарственные препараты

Эмпаглифлозин может увеличивать выведение лития почками, а уровни лития в крови могут уменьшаться. После начала приема эмпаглифлозина и изменений его дозы концентрацию лития в сыворотке крови следует контролировать чаще. Следует направить пациента к врачу, назначающему препараты лития, с целью контроля концентрации лития в сыворотке крови.

Основываясь на исследованиях *in vitro*, эмпаглифлозин не вызывает ингибирование, инактивацию или индукцию изоферментов CYP450.

Эмпаглифлозин не ингибирует UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 или UGT2B7.

Лекарственные взаимодействия между эмпаглифлозином и одновременно принимаемыми субстратами основных изоформ CYP450 и UGT считаются маловероятными.

В терапевтических дозах эмпаглифлозин не ингибирует P-gr. Основываясь на исследованиях *in vitro*, взаимодействие эмпаглифлозина с действующими веществами, являющимися субстратами P-gr, считается маловероятным. Одновременный прием дигоксина, субстрата P-gr, с эмпаглифлозином привел к увеличению AUC дигоксина на 6% и увеличению C_{max} дигоксина на 14%. Данные изменения не являются клинически значимыми.

Эмпаглифлозин не ингибирует переносчики OAT3, OATP1B1 и OATP1B3 человека *in vitro* в клинически значимых концентрациях в плазме, таким образом, лекарственные взаимодействия с субстратами этих переносчиков считаются маловероятными.

Исследования взаимодействий, проведенные на здоровых добровольцах, позволяют предположить, что эмпаглифлозин не оказывает клинически значимого влияния на

фармакокинетику метформина, глимепирида, пиоглитазона, ситаглиптина, линаглиптина, симвастатина, варфарина, рамиприла, дигоксина, диуретиков и оральных контрацептивов.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о приеме эмпаглифлозина у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных показали, что эмпаглифлозин проникает через плаценту на поздних сроках беременности в очень незначительном количестве, но не оказывает прямых или косвенных нежелательных эффектов на раннее развитие эмбриона. Тем не менее, исследования на животных показали нежелательное воздействие на постнатальное развитие (см. подраздел 5.3). В качестве предупредительной меры предпочтительно не принимать лекарственный препарат Эмпаглифлозин-ЛФ во время беременности.

Грудное вскармливание

Сведения о проникновении эмпаглифлозина в грудное молоко человека отсутствуют. Токсикологические данные, полученные на животных, свидетельствуют о проникновении эмпаглифлозина в грудное молоко. Не исключен риск для новорожденных и младенцев. Лекарственный препарат Эмпаглифлозин-ЛФ не следует принимать в период лактации.

Фертильность

Исследования влияния эмпаглифлозина на фертильность человека не проводились. В исследованиях на животных прямых или косвенных вредных эффектов на фертильность не обнаружено (см. подраздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Лекарственный препарат Эмпаглифлозин-ЛФ оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентам должно быть рекомендовано принимать меры предосторожности, чтобы избежать гипогликемии во время управления транспортными средствами и работы с механизмами, особенно при приеме препарата Эмпаглифлозин-ЛФ в комбинации с производным сульфонилмочевины и/или инсулином.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Сахарный диабет 2 типа

Всего в клинические исследования по оценке безопасности эмпаглифлозина были включены 15582 пациента с сахарным диабетом 2 типа, из них 10004 пациента принимали эмпаглифлозин либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с метформином, производным сульфонилмочевины, пиоглитазоном, ингибиторами дипептилпептидазы-4 (ДПП-4) или инсулином.

В 6 плацебо-контролируемых исследованиях, продолжительностью 18-24 недели, были включены 3534 пациента, из них 1183 пациента принимали плацебо, а 2351 – эмпаглифлозин. Общая частота нежелательных явлений у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, была сходна с плацебо. Наиболее часто сообщаемой нежелательной реакцией была гипогликемия при приеме с производным сульфонилмочевины или инсулином (см. описание отдельных нежелательных реакций).

Сердечная недостаточность

В исследованиях EMPEROR были включены пациенты с сердечной недостаточностью и, либо со сниженной фракцией выброса (N=3726), либо с сохраненной фракцией выброса (N=5985), которые принимали эмпаглифлозин 10 мг или плацебо. Примерно у половины пациентов был сахарный диабет 2 типа. Наиболее частой нежелательной реакцией в объединенных исследованиях EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved являлась гиповолемия (эмпаглифлозин 10 мг: 11,4%, плацебо: 9,7%).

Хроническая болезнь почек

В исследование EMPA-KIDNEY были включены пациенты с хронической болезнью почек (N=6609), которые принимали эмпаглифлозин 10 мг или плацебо. Примерно у 44% пациентов был сахарный диабет 2 типа. Наиболее частыми нежелательными явлениями в исследовании EMPA-KIDNEY были подагра (эмпаглифлозин: 7,0% в сравнении с плацебо: 8,0%) и острое поражение почек (эмпаглифлозин: 2,8% в сравнении с плацебо: 3,5%), о которых чаще сообщалось у пациентов, принимавших плацебо.

Общий профиль безопасности эмпаглифлозина был в целом сопоставимым для исследованных показаний к применению.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, которые наблюдались у пациентов, принимавших эмпаглифлозин в плацебо-контролируемых исследованиях, представлены ниже.

Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органный классификацией и частотой встречаемости. Категории частоты: 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 (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

Инфекции и инвазии: часто – вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции¹; инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефрит и уросепсис)¹; редко – некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)².

Нарушения метаболизма и питания: очень часто – гипогликемия (при одновременном приеме с производным сульфонилмочевины или инсулином)¹; часто – жажда; нечасто – кетоацидоз².

Желудочно-кишечные нарушения: часто – запор.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – зуд (генерализованный), сыпь; нечасто – крапивница, ангионевротический отек.

Нарушения со стороны сосудов: очень часто – гиповолемия¹.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – учащенное мочеиспускание¹; нечасто – дизурия; очень редко – тубулоинтерстициальный нефрит.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – повышенный уровень липидов в сыворотке крови¹; нечасто – повышенный уровень креатинина в крови/сниженная скорость клубочковой фильтрации¹; повышенный гематокрит¹.

¹См. подразделы ниже для получения дополнительной информации.

²См. подраздел 4.4.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гипогликемия

Частота гипогликемии зависела от фоновой терапии в соответствующих исследованиях и была сходной у пациентов, принимавших эмпаглифлозин или плацебо в виде монотерапии, дополнительной терапии к метформину, дополнительной терапии к пиоглитазону с или без метформина, дополнительной терапии к линаглиптину и метформину, дополнительной терапии к стандартному лечению и комбинации эмпаглифлозина и метформина у пациентов, не принимавших ранее данную комбинацию, по сравнению с пациентами, принимавшими эмпаглифлозин и метформин по отдельности.

Частота развития гипогликемии была выше в случае назначения эмпаглифлозина в комбинации с метформином и производным сульфонилмочевины (эмпаглифлозин 10 мг: 16,1%, эмпаглифлозин 25 мг: 11,5%, плацебо: 8,4%), а также при приеме в качестве дополнительной терапии к базальному инсулину с или без метформина и с или без производного сульфонилмочевины (эмпаглифлозин 10 мг: 19,5%, эмпаглифлозин 25 мг: 28,4%, плацебо: 20,6% в течение первых 18 недель лечения на фоне применения инсулина

без регулирования дозы; эмпаглифлозин 10 мг и 25 мг: 36,1%, плацебо: 35,3% в течение исследования продолжительностью 78 недель), в качестве дополнительной терапии к инсулину с введением в режиме многократных инъекций с или без метформина (эмпаглифлозин 10 мг: 39,8%, эмпаглифлозин 25 мг: 41,3%, плацебо: 37,2% в течение первых 18 недель лечения на фоне применения инсулина без регулирования дозы; эмпаглифлозин 10 мг: 51,1%, эмпаглифлозин 25 мг: 57,7%, плацебо: 58% в течение исследования продолжительностью 52 недели).

В исследованиях EMPEROR у пациентов с сердечной недостаточностью была отмечена сходная частота гипогликемии при дополнительной терапии производным сульфонилмочевины или инсулином (эмпаглифлозин 10 мг: 6,5%, плацебо: 6,7%).

Тяжелая гипогликемия (случаи, требующие медицинской помощи)

Увеличение частоты развития тяжелой гипогликемии не наблюдалось у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, при приеме в виде монотерапии, дополнительной терапии к метформину, дополнительной терапии к метформину и производному сульфонилмочевины, дополнительной терапии к пиоглитазону с или без метформина, дополнительной терапии к линаглиптину и метформину, дополнительной терапии к стандартному лечению и комбинации эмпаглифлозина и метформина у пациентов, не принимавших ранее данную комбинацию, по сравнению с пациентами, принимавшими эмпаглифлозин и метформин по отдельности. Частота развития гипогликемии была выше при приеме в качестве дополнительной терапии к базальному инсулину с или без метформина и с или без производного сульфонилмочевины (эмпаглифлозин 10 мг: 0%, эмпаглифлозин 25 мг: 1,3%, плацебо: 0% в течение первых 18 недель лечения на фоне применения инсулина без регулирования дозы; эмпаглифлозин 10 мг: 0%, эмпаглифлозин 25 мг: 1,3%, плацебо: 0% в течение исследования продолжительностью 78 недель), в качестве дополнительной терапии к инсулину с введением в режиме многократных инъекций с или без метформина (эмпаглифлозин 10 мг: 0,5%, эмпаглифлозин 25 мг: 0,5%, плацебо: 0,5% в течение первых 18 недель лечения на фоне применения инсулина без регулирования дозы; эмпаглифлозин 10 мг: 1,6%, эмпаглифлозин 25 мг: 0,5%, плацебо: 1,6% в течение исследования продолжительностью 52 недели).

В исследованиях EMPEROR у пациентов с сердечной недостаточностью тяжелая гипогликемия со сходной частотой наблюдалась у пациентов с сахарным диабетом, которые принимали эмпаглифлозин или плацебо в качестве дополнительной терапии к производному сульфонилмочевины или инсулину (эмпаглифлозин 10 мг: 2,2%, плацебо: 1,9%).

Вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции

О развитии вагинального кандидоза, вульвовагинита, баланита и других генитальных инфекциях сообщалось чаще у пациентов, принимавших эмпаглифлозин (эмпаглифлозин 10 мг: 4,0%, эмпаглифлозин 25 мг: 3,9%), по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (1,0%). Генитальные инфекции чаще наблюдались у женщин, принимавших эмпаглифлозин, по сравнению с плацебо, у мужчин разница в частоте возникновения инфекции была менее выражена. Интенсивность генитальных инфекций была слабой или умеренной.

В исследованиях EMPEROR у пациентов с сердечной недостаточностью при лечении эмпаглифлозином, по сравнению с плацебо, частота данных инфекций была более выражена у пациентов с сахарным диабетом (эмпаглифлозин 10 мг: 2,3%, плацебо: 0,8%), чем у пациентов без сахарного диабета (эмпаглифлозин 10 мг: 1,7%, плацебо: 0,7%).

Учащенное мочеиспускание

Учащенное мочеиспускание (включая предварительно установленные термины поллакиурия, полиурия, никтурия) наблюдалось чаще при приеме эмпаглифлозина (эмпаглифлозин 10 мг: 3,5%, эмпаглифлозин 25 мг: 3,3%), чем при приеме плацебо (1,4%). Интенсивность учащенного мочеиспускания была слабой или умеренной. Частота развития

никтурии была сопоставима у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, и у пациентов, принимавших плацебо (менее 1%).

В исследованиях EMPEROR у пациентов с сердечной недостаточностью учащенное мочеиспускание наблюдалось со сходной частотой у пациентов, принимавших эмпаглифлозин и плацебо (эмпаглифлозин 10 мг: 0,9%, плацебо: 0,5%).

Инфекции мочевыводящих путей

Общая частота развития инфекций мочевыводящих путей, о которых сообщалось как о нежелательном явлении, была сходной в случае приема эмпаглифлозина 25 мг и плацебо (7,0% и 7,2%), но выше в случае приема эмпаглифлозина 10 мг (8,8%). Так же, как и в случае приема плацебо, инфекции мочевыводящих путей на фоне приема эмпаглифлозина чаще отмечались у пациентов с хроническими и рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей в анамнезе. Интенсивность (легкая, умеренная, тяжелая) инфекции мочевыводящих путей была сходной у пациентов, принимавших эмпаглифлозин и плацебо. Инфекции мочевыводящих путей чаще отмечались у женщин, принимавших эмпаглифлозин, по сравнению с принимавшими плацебо, у мужчин разница в частоте не зарегистрирована.

Гиповолемия

Общая частота развития гиповолемии (включая предварительно установленные термины: снижение артериального давления (амбулаторно), снижение систолического артериального давления, дегидратация, гипотензия, гиповолемия, ортостатическая гипотензия, обморок) была сходной в случае приема эмпаглифлозина (эмпаглифлозин 10 мг: 0,6%, эмпаглифлозин 25 мг: 0,4%) и плацебо (0,3%). Частота развития гиповолемии увеличивалась у пациентов в возрасте 75 лет и старше, принимавших эмпаглифлозин 10 мг (2,3%) или эмпаглифлозин 25 мг (4,3%), по сравнению с плацебо (2,1%).

Повышенный уровень креатинина в крови/сниженная скорость клубочковой фильтрации

Общее количество пациентов с повышенным уровнем креатинина в крови и сниженной скоростью клубочковой фильтрации было сходным при приеме эмпаглифлозина и плацебо (повышенный уровень креатинина в крови: эмпаглифлозин 10 мг: 0,6%, эмпаглифлозин 25 мг: 0,1%, плацебо: 0,5%; сниженная скорость клубочковой фильтрации: эмпаглифлозин 10 мг: 0,1%, эмпаглифлозин 25 мг: 0%, плацебо: 0,3%).

Первоначальное повышение уровня креатинина и снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, были, как правило, преходящими при продолжающемся лечении или обратимыми при прекращении приема препарата.

Соответственно в исследовании EMPA-REG OUTCOME у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, наблюдалось первоначальное снижение уровня рСКФ (среднее: 3 мл/мин/1,73 м²). После этого рСКФ сохранялась во время продолжения лечения. Среднее значение рСКФ возвращалось к исходному после прекращения лечения, что позволяет предположить, что в этих изменениях функции почек могут играть определенную роль острые гемодинамические изменения. Это явление также наблюдалось в исследованиях EMPEROR у пациентов с сердечной недостаточностью и в исследовании EMPA-KIDNEY.

Повышенный уровень липидов в сыворотке крови

Средние значения повышения в процентах по сравнению с исходным уровнем для эмпаглифлозина 10 мг и 25 мг, по сравнению с плацебо, составили соответственно: общий холестерин 4,9% и 5,7% по сравнению с 3,5%; холестерин ЛПВП (холестерин липопротеинов высокой плотности) 3,3% и 3,6% по сравнению с 0,4%; холестерин ЛПНП (холестерин липопротеинов низкой плотности) 9,5% и 10,0% по сравнению с 7,5%; триглицериды 9,2% и 9,9% по сравнению с 10,5%.

Повышенный гематокрит

Средние изменения гематокрита по сравнению с исходным значением составили соответственно: 3,4% и 3,6% для эмпаглифлозина 10 мг и 25 мг по сравнению с 0,1% для плацебо. В исследовании EMPA-REG OUTCOME значения гематокрита вернулись к

исходным значениям через 30 дней после прекращения лечения.

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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Симптомы

В контролируемых клинических исследованиях однократные дозы эмпаглифлозина до 800 мг у здоровых добровольцев и многократный прием в сутки доз эмпаглифлозина до 100 мг у пациентов с сахарным диабетом 2 типа не вызывали явлений токсичности.

Эмпаглифлозин вызывал повышение экскреции глюкозы с мочой, что приводило к увеличению объема мочи. Наблюдавшееся увеличение объема мочи не зависело от дозы и не является клинически значимым. Опыт применения препарата у людей в дозах выше 800 мг отсутствует.

Лечение

В случае передозировки назначаемое лечение зависит от клинического состояния пациента. Выведение эмпаглифлозина при гемодиализе не изучалось.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Препараты для лечения сахарного диабета. Пероральные гипогликемические препараты. Ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (SGLT2).

Код АТХ: A10BK03.

Механизм действия

Эмпаглифлозин является обратимым сильнодействующим (половина максимальной ингибиторной концентрации (IC_{50}) 1,3 нмоль) и селективным конкурентным ингибитором натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (SGLT2). Эмпаглифлозин не ингибирует другие важные переносчики глюкозы, обеспечивающие транспорт глюкозы в периферические ткани, и является в 5000 раз более селективным по отношению к SGLT2 по сравнению с SGLT1, основным переносчиком, обеспечивающим абсорбцию глюкозы из кишечника. SGLT2 экспрессируется преимущественно в почках, тогда как экспрессия в других тканях отсутствует или является незначительной. Как основной переносчик, SGLT2 отвечает за реабсорбцию глюкозы из почечных клубочков обратно в кровоток. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и гипергликемией фильтруется и реабсорбируется более высокое количество глюкозы.

Эмпаглифлозин улучшает гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа за счет уменьшения почечной реабсорбции глюкозы. Количество глюкозы, выводимой почками с помощью этого механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и скорости

31655-2024

клубочковой фильтрации (СКФ). Ингибирование SGLT2 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и гипергликемией приводит к выведению избытка глюкозы с мочой. Кроме того, начало терапии эмпаглифлозином повышает выведение натрия, что приводит к осмотическому диурезу и снижению внутрисосудистого объема.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа выведение глюкозы почками увеличилось сразу же после приема первой дозы эмпаглифлозина и продолжалось на протяжении 24 часов между приемом доз препарата. Увеличение выведения глюкозы почками сохранялось до конца 4-недельного периода лечения, составляя в среднем примерно 78 г/сутки. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа увеличение выведения глюкозы почками приводило к немедленному снижению концентрации глюкозы в плазме крови.

Эмпаглифлозин уменьшает как тощаковую, так и постпрандиальную гипергликемию. Механизм действия эмпаглифлозина не зависит от функции бета-клеток и пути выведения 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). Кроме того, выведение глюкозы почками вызывает потерю калорий, что приводит к уменьшению объема жировой ткани и снижению массы тела. Глюкозурия, наблюдаемая при приеме эмпаглифлозина, сопровождается увеличением диуреза, что может способствовать устойчивому и умеренному снижению артериального давления.

Эмпаглифлозин также уменьшает реабсорбцию натрия и увеличивает доставку натрия в дистальные каналы. Это может влиять на несколько физиологических функций, включая, но не ограничиваясь ими: усиление тубуло-гломерулярной обратной связи и снижение внутриглазного давления, снижение как преднагрузки, так и постнагрузки на сердце, снижение симпатической активности и снижение напряжения стенки левого желудочка, о чем свидетельствуют более низкие значения NT-proBNP (N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида), что может оказывать положительные эффекты на ремоделирование сердца, давление наполнения и диастолическую функцию, а также на сохранение структуры и функции почек. Другие эффекты, такие как повышение гематокрита, снижение массы тела и артериального давления, могут дополнительно способствовать благоприятному воздействию на сердце и почки.

Клиническая эффективность и безопасность

Сахарный диабет 2 типа

Целью терапии сахарного диабета 2 типа является как улучшение гликемического контроля, так и снижение уровня смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Гипогликемическая эффективность и сердечно-сосудистые исходы оценивались у 14663 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, включенных в 12 двойных слепых плацебо- и активно-контролируемых клинических исследований, в которых 9295 пациентов принимали эмпаглифлозин (эмпаглифлозин 10 мг: 4165 пациентов; эмпаглифлозин 25 мг: 5130 пациентов). В пяти исследованиях продолжительность лечения составила 24 недели; продолжительность приема эмпаглифлозина пациентами в расширениях данных исследований и в других исследованиях составила до 102 недель.

Лечение эмпаглифлозином в качестве монотерапии и в комбинации с метформином, пиоглитазоном, производным сульфонилмочевины, ингибиторами ДПП-4 или инсулином приводит к клинически значимому снижению гликированного гемоглобина (HbA1c) и уменьшению концентрации глюкозы в плазме натощак, массы тела и систолического и диастолического артериального давления. Прием эмпаглифлозина 25 мг привел к более высокой доле пациентов, достигших целевого уровня HbA1c (менее 7%), и уменьшению количества пациентов, нуждающихся в экстренной помощи в связи с гликемией, по сравнению с эмпаглифлозином 10 мг и плацебо. Большее снижение уровня HbA1c наблюдалось при более высоком исходном уровне HbA1c. Кроме того, прием эмпаглифлозина дополнительно к стандартному лечению снижал уровень смертности от

сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и установленным сердечно-сосудистым заболеванием.

Монотерапия

Эффективность и безопасность эмпаглифлозина в качестве монотерапии оценивались в двойном слепом плацебо- и активно-контролируемом исследовании продолжительностью 24 недели у пациентов, ранее не получавших лечение. Лечение эмпаглифлозином привело к статистически значимому ($p < 0,0001$) снижению уровня HbA1c по сравнению с плацебо (таблица 1) и клинически значимому снижению концентрации глюкозы в плазме натощак. В предварительно заданном анализе пациентов ($N=201$) с исходным уровнем HbA1c $\geq 8,5\%$, лечение привело к снижению уровня HbA1c на $-1,44\%$ от исходного при приеме эмпаглифлозина 10 мг, $-1,43\%$ при приеме эмпаглифлозина 25 мг, $-1,04\%$ при приеме ситаглиптина и увеличению на $0,01\%$ в группе плацебо.

В двойном слепом плацебо-контролируемом расширении данного исследования снижение уровня HbA1c, массы тела и артериального давления сохранялось до 76 недель.

Таблица 1 – Результаты эффективности, полученные в плацебо-контролируемом исследовании с эмпаглифлозином в качестве монотерапии продолжительностью 24 недели^a.

	Плацебо	Эмпаглифлозин		Ситаглиптин
		10 мг	25 мг	100 мг
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Исходный уровень (среднее значение)	7,91	7,87	7,86	7,85
Отклонение от исходного уровня ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Различие с плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-0,74* (-0,90, -0,57)	-0,85* (-1,01, -0,69)	-0,73 (-0,88, -0,59) ³
N	208	204	202	200
Пациенты (%), достигшие уровня HbA1c <7% с исходным уровнем HbA1c $\geq 7\%$ ²	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
Масса тела (кг)				
Исходное (среднее) значение	78,23	78,35	77,80	79,31
Отклонение от исходного значения ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Различие с плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)	0,52 (-0,04, 1,00) ³
Систолическое АД (мм рт.ст.)⁴				
Исходное (среднее) значение	130,4	133,0	129,9	132,5
Отклонение от исходного значения ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Различие с плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-2,6* (-5,2, -0,0)	-3,4* (-6,0, -0,9)	0,8 (-1,4, -3,1) ³

^a Полный анализ выборки (FAS) с экстраполяцией данных последнего наблюдения (LOCF) до проведения интенсивной терапии гликемии.

¹ Среднее скорректированное для исходного значения.

² Не проводилась оценка статистической значимости как результат процедуры последовательного подтверждающего тестирования.

³ 95% ДИ.

⁴ LOCF, значения после цензурирования антигипертензивной интенсивной терапии.

* р-значение <0,0001.

Комбинированная терапия

Эмпаглифлозин в качестве дополнения к метформину, производному сульфонилмочевины, пиоглитазону

Прием эмпаглифлозина в качестве дополнения к метформину, метформину и производному сульфонилмочевины, или пиоглитазону с или без метформина, привел к статистически значимому ($p < 0,0001$) снижению уровня HbA1c и массы тела по сравнению с плацебо (таблица 2). Кроме того, наблюдалось клинически значимое снижение уровня глюкозы в плазме натощак, систолического и диастолического артериального давления по сравнению с плацебо.

В двойном слепом плацебо-контролируемом расширении данных исследований снижение уровня HbA1c, массы тела и артериального давления сохранялось до 76 недель.

Таблица 2 – Результаты эффективности, полученные в плацебо-контролируемых исследованиях^a продолжительностью 24 недели

Дополнение к терапии метформином			
	Плацебо	Эмпаглифлозин	
		10 мг	25 мг
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Исходный уровень (среднее значение)	7,90	7,94	7,86
Отклонение от исходного уровня ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Различие с плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
Пациенты (%), достигшие уровня HbA1c <7% с исходным уровнем HbA1c ≥7%²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Масса тела (кг)			
Исходное (среднее) значение	79,73	81,59	82,21
Отклонение от исходного значения ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Различие с плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)
N	207	217	213
Систолическое АД (мм рт.ст.)²			
Исходное (среднее значение)	128,6	129,6	130,0
Отклонение от исходного значения ¹	-0,4	-4,5	-5,2

31655-2024

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Различие с плацебо ¹ (95% ДИ)		-4,1* (-6,2, -2,1)	-4,8* (-6,9, -2,7)
Дополнение к терапии метформином и производным сульфонилмочевины			
	Плацебо	Эмпаглифлозин	
		10 мг	25 мг
N	225	225	216
НbA1c (%)			
Исходный уровень (среднее значение)	8,15	8,07	8,10
Отклонение от исходного уровня ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Различие с плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
Пациенты (%), достигшие уровня НbA1c <7% с исходным уровнем НbA1c ≥7%²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Масса тела (кг)			
Исходное (среднее) значение	76,23	77,08	77,50
Отклонение от исходного значения ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Различие с плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)
N	225	225	216
Систолическое АД (мм рт.ст.)²			
Исходное (среднее значение)	128,8	128,7	129,3
Отклонение от исходного значения ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Различие с плацебо ¹ (95% ДИ)		-2,7 (-4,6, -0,8)	-2,1 (-4,0, -0,2)
Дополнение к терапии пиоглитазоном +/- метформином			
	Плацебо	Эмпаглифлозин	
		10 мг	25 мг
N	165	165	168
НbA1c (%)			
Исходный уровень (среднее значение)	8,16	8,07	8,06
Отклонение от исходного уровня ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Различие с плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
Пациенты (%), достигшие уровня НbA1c <7% с исходным уровнем НbA1c ≥7%²	7,7	24	30
N	165	165	168
Масса тела (кг)			
Исходное (среднее) значение	78,1	77,97	78,93

Отклонение от исходного значения ¹	0,34	-1,62	-1,47
Различие с плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)
N	165	165	168
Систолическое АД (мм рт.ст.)³			
Исходное (среднее значение)	125,7	126,5	126
Отклонение от исходного значения ¹	0,7	-3,1	-4,0
Различие с плацебо ¹ (95% ДИ)		-3,9 (-6,23, -1,50)	-4,7 (-7,08, -2,37)

^a Полный анализ выборки (FAS) с экстраполяцией данных последнего наблюдения (LOCF) до проведения интенсивной терапии гликемии.

¹ Среднее скорректированное для исходного значения.

² Не проводилась оценка статистической значимости как результат процедуры последовательного подтверждающего тестирования.

³ LOCF, значения после цензурирования антигипертензивной интенсивной терапии.

* p-значение <0,0001.

Прием в комбинации с метформином у пациентов, не получавших ранее лекарственные препараты

С целью оценки эффективности и безопасности эмпаглифлозина у пациентов, не получавших ранее лекарственные препараты, было проведено исследование с факториальным дизайном, продолжительностью 24 недели. Лечение эмпаглифлозином в комбинации с метформином (5 мг и 500 мг, 5 мг и 1000 мг; 12,5 мг и 500 мг, и 12,5 мг и 1000 мг 2 раза в сутки) привело к статистически значимому снижению уровня HbA1c (таблица 3) и более выраженному снижению уровня глюкозы в плазме натощак (по сравнению с приемом лекарственных препаратов по отдельности) и массы тела (по сравнению с метформином).

Таблица 3 – Результаты эффективности, полученные при приеме комбинации эмпаглифлозина с метформином по сравнению с их приемом по отдельности на 24 неделе^a

	Эмпаглифлозин 10 мг ^b			Эмпаглифлозин 25 мг ^b			Метформин ^c	
	+Метф 1000 мг ^c	+Метф 2000 мг ^c	Без Метф	+Метф 1000 мг ^c	+Метф 2000 мг ^c	Без Метф	1000 мг	2000 мг
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Исходный уровень (среднее значение)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Отклонение от исходного уровня ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75

Сравнение с эмпа (95% ДИ) ¹	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Сравнение с метф (95% ДИ) ¹	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Метф – метформин.

Эмпа – эмпаглифлозин.

¹ Среднее скорректированное для исходного значения.

^a Анализ проводился с использованием полного анализа выборки (FAS) с использованием подхода анализа наблюдаемых случаев (ОС).

^b Назначали две эквивалентные дозы в сутки совместно с метформином.

^c Назначали две эквивалентные дозы в сутки.

* $p \leq 0,0062$ для HbA1c.

Прием эмпаглифлозина пациентами с недостаточным контролем гликемии на фоне приема метформина и линаглиптина

У пациентов с недостаточным контролем гликемии на фоне приема метформина и линаглиптина 5 мг прием эмпаглифлозина 10 мг или 25 мг привел к статистически значимому ($p < 0,0001$) снижению уровня HbA1c и массы тела по сравнению с плацебо (таблица 4). Кроме того, наблюдалось клинически значимое снижение уровня глюкозы в плазме натощак, систолического и диастолического артериального давления по сравнению с плацебо.

Таблица 4 – Результаты эффективности, полученные в плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 24 недели у пациентов с недостаточным контролем гликемии на фоне приема метформина и линаглиптина 5 мг

Дополнение к терапии метформином и линаглиптином 5 мг			
	Плацебо⁵	Эмпаглифлозин⁶	
		10 мг	25 мг
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Исходный уровень (среднее значение)	7,96	7,97	7,97
Отклонение от исходного уровня ¹	0,14	-0,65	-0,56
Различие с плацебо (95% ДИ)		-0,79* (-1,02, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
Пациенты (%), достигшие уровня HbA1c <7% с исходным уровнем HbA1c $\geq 7\%$²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Масса тела (кг)³			
Исходное (среднее) значение	82,3	88,4	84,4
Отклонение от исходного значения ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Различие с плацебо (95% ДИ)		-2,8* (-3,5, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
Систолическое АД (мм рт.ст.)⁴			

Исходное (среднее значение)	130,1	130,4	131,0
Отклонение от исходного значения ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Различие с плацебо (95% ДИ)		-1,3 (-4,2, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

¹ Среднее скорректированное для исходного значения.

² Не проводилась оценка статистической значимости; не является частью процедуры последовательного тестирования для вторичных конечных точек.

³ MMRM модель (смешанная модель повторных измерений) по FAS (ОС) включала исходное значение HbA1c, значение рСКФ (МДБП), географический регион, визит, лечение и взаимодействие с эффектом фактора лечения в зависимости от визита. За значение массы тела принималось исходное значение массы тела.

⁴ MMRM модель включала исходное значение систолического АД и исходное значение HbA1c в качестве линейной ковариаты, а также исходное значение рСКФ, географический регион, визит, лечение и взаимодействие с эффектом фактора лечения в зависимости от визита в качестве фиксированных эффектов.

⁵ Пациенты, рандомизированные в группу плацебо, получали плацебо плюс линаглиптин 5 мг на фоне приема метформина.

⁶ Пациенты, рандомизированные в группы эмпаглифлозина 10 мг или 25 мг, получали эмпаглифлозин 10 мг или 25 мг и линаглиптин 5 мг на фоне приема метформина.

* р-значение <0,0001.

В предварительно определенной группе пациентов с исходным уровнем HbA1c большим или равным 8,5% снижение уровня HbA1c по сравнению с исходным уровнем составляло -1,3% при приеме эмпаглифлозина 10 мг или 25 мг на 24 неделе (p<0,0001) по сравнению с плацебо.

Прием эмпаглифлозина в течение 24 месяцев в качестве дополнения к метформину по сравнению с глимепиридом

В сравнительном исследовании эффективности и безопасности эмпаглифлозина 25 мг и глимепирида (до 4 мг/сутки) у пациентов с недостаточным контролем гликемии на фоне монотерапии метформином ежедневный прием эмпаглифлозина привел к выраженному снижению уровня HbA1c (таблица 5) и клинически значимому снижению уровня глюкозы в плазме натощак по сравнению с глимепиридом. Ежедневный прием эмпаглифлозина привел к статистически значимому снижению массы тела, систолического и диастолического артериального давления и статистически значимому снижению количества пациентов с гипогликемическими явлениями по сравнению с глимепиридом (2,5% для эмпаглифлозина, 24,2% для глимепирида, p <0,0001).

Таблица 5 – Результаты эффективности, полученные в сравнительном исследовании с активным контролем эмпаглифлозина и глимепирида в дополнении к метформину^a продолжительностью 104 недели

	Эмпаглифлозин 25 мг	Глимепирид ^b
N	765	780
HbA1c (%)		
Исходный уровень (среднее значение)	7,92	7,92
Отклонение от исходного уровня ¹	-0,66	-0,55
Различие с глимепиридом ¹ (97,5% ДИ)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715

Пациенты (%) достигшие уровня HbA1c <7% с исходным уровнем HbA1c ≥7%²	33,6	30,9
N	765	780
Масса тела (кг)		
Исходное (среднее) значение	82,52	83,03
Отклонение от исходного значения ¹	-3,12	1,34
Различие с глимепиридом ¹ (97,5% ДИ)	-4,46** (-4,87, -4,05)	
N	765	780
Систолическое АД (мм рт.ст.)²		
Исходное (среднее) значение	133,4	133,5
Отклонение от исходного значения ¹	-3,1	2,5
Различие с глимепиридом ¹ (97,5% ДИ)	-5,6** (-7,0, -4,2)	

^a Полный анализ выборки (FAS) с экстраполяцией данных последнего наблюдения (LOCF) до проведения интенсивной терапии гликемией.

^b До 4 мг глимепирида.

¹ Среднее скорректированное для исходного значения.

² LOCF, значения после цензурирования антигипертензивной интенсивной терапии.

* р-значение <0,0001 для не меньшей эффективности, р-значение=0,0153 для превосходства.

** р-значение <0,0001.

Дополнение к инсулинотерапии

Эмпаглифлозин в качестве дополнения к многократному введению инсулина в течение суток

Эффективность и безопасность эмпаглифлозина в качестве дополнительной терапии к многократному введению инсулина в течение суток с или без одновременной терапии метформином оценивались в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 52 недели. В первые 18 недель и последние 12 недель доза инсулина оставалась неизменной, в промежутке между 19 и 40 неделями доза инсулина корректировалась до достижения целевого препрандиального уровня глюкозы <100 мг/дл (5,5 ммоль/л) и постпрандиального уровня глюкозы <140 мг/дл (7,8 ммоль/л).

На 18 неделе исследования зарегистрировано статистически значимое снижение уровня HbA1c в группе, получавшей эмпаглифлозин, по сравнению с группой плацебо (таблица 6).

На 52 неделе терапии эмпаглифлозином зарегистрированы статистически значимое снижение уровня HbA1c и щадящая терапия инсулином по сравнению с плацебо, а также снижение уровня глюкозы в плазме натощак и массы тела.

Таблица 6 – Результаты эффективности, полученные в плацебо-контролируемом исследовании эмпаглифлозина в качестве дополнительной терапии к многократному введению инсулина в течение суток с или без метформина на 18 и 52 неделях

	Плацебо	Эмпаглифлозин	
		10 мг	25 мг
N	188	186	189
HbA1c (%) на 18 неделе			

Исходный уровень (среднее значение)	8,33	8,39	8,29
Отклонение от исходного уровня ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Различие с плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-0,44* (-0,61, -0,27)	-0,52* (-0,69, -0,35)
N	115	119	118
НbA1c (%) на 52 неделе²			
Исходный уровень (среднее значение)	8,25	8,40	8,37
Отклонение от исходного уровня ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Различие с плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-0,38*** (-0,62, -0,13)	-0,46* (-0,70, -0,22)
N	113	118	118
Пациенты (%), достигшие уровня НbA1c <7%, с исходным уровнем НbA1c ≥7%, на 52 неделе	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
Доза инсулина (ЕД/сутки) на 52 неделе²			
Исходный уровень (среднее значение)	89,94	88,57	90,38
Отклонение от исходного уровня ¹	10,16	1,33	-1,06
Различие с плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-8,83# (-15,69, -1,97)	-11,22** (-18,09, -4,36)
N	115	119	118
Масса тела (кг) на 52 неделе²			
Исходное (среднее) значение	96,34	96,47	95,37
Отклонение от исходного значения ¹	0,44	-1,95	-2,04
Различие с плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-2,39* (-3,54, -1,24)	-2,48* (-3,63, -1,33)

¹ Среднее скорректированное для исходного значения.

² Неделя глюкозы 19-40: режим лечения – коррекция дозы инсулина до достижения целевых уровней глюкозы (препрандиальный <100 мг/дл (5,5 ммоль/л), постпрандиальный <140 мг/дл (7,8 ммоль/л).

* р-значение <0,0001.

** р-значение =0,0003.

*** р-значение =0,0005.

р-значение =0,0040.

Эмпаглифлозин в качестве дополнительной терапии к базовой терапии инсулином
 Эффективность и безопасность эмпаглифлозина в качестве дополнительной терапии к базовой терапии инсулином с/без метформина и/или производным сульфонилмочевины оценивались в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 78 недель. В первые 18 недель доза инсулина оставалась неизменной, затем корректировалась до достижения уровня глюкозы в плазме натощак <110 мг/дл в последующие 60 недель.

На 18 неделе эмпаглифлозин показал статистически значимое ~~снижение~~ уровня HbA1c (таблица 7).

На 78 неделе прием эмпаглифлозина привел к статистически значимому снижению уровня HbA1c и щадящей терапии инсулином по сравнению с плацебо. Кроме того, прием эмпаглифлозина привел к снижению уровня глюкозы в плазме натощак, массы тела и артериального давления.

Таблица 7 – Результаты эффективности эмпаглифлозина в качестве дополнительной терапии к базовой терапии инсулином с или без метформина и/или производным сульфонилмочевины^a на 18 и 78 неделях в плацебо-контролируемом исследовании

	Плацебо	Эмпаглифлозин	
		10 мг	25 мг
N	125	132	117
HbA1c (%) на 18 неделе			
Исходный уровень (среднее значение)	8,10	8,26	8,34
Отклонение от исходного уровня ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Различие с плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-0,56* (-0,78, -0,33)	-0,70* (-0,93, -0,47)
N	112	127	110
HbA1c (%) на 78 неделе			
Исходный уровень (среднее значение)	8,09	8,27	8,29
Отклонение от исходного уровня ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Различие с плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-0,46* (-0,73, -0,19)	-0,62* (-0,90, -0,34)
N	112	127	110
Доза инсулина для базовой терапии (ЕД/сутки) на 78 неделе			
Исходный уровень (среднее значение)	47,84	45,13	48,43
Отклонение от исходного уровня ¹	5,45	-1,21	-0,47
Различие с плацебо ¹ (97,5% ДИ)		-6,66** (-11,56, -1,77)	-5,92** (-11,00, -0,85)

^a Полный анализ выборки (FAS) с экстраполяцией данных последнего наблюдения (LOCF) до проведения интенсивной терапии гликемии.

¹ Среднее скорректированное для исходного значения.

* p-значение <0,0001.

** p-значение <0,025.

Пациенты с нарушением функции почек, данные плацебо-контролируемого исследования продолжительностью 52 недели

Эффективность и безопасность эмпаглифлозина в качестве дополнительной терапии к антидиабетической терапии оценивались у пациентов с нарушением функции почек в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в течение 52 недель. Лечение эмпаглифлозином привело к статистически значимому снижению уровня HbA1c (таблица 8) и клинически значимому снижению уровня глюкозы в плазме натощак по сравнению с плацебо на 24 неделе. Снижение уровня HbA1c, массы тела и артериального давления сохранялось до 52 недель.

Таблица 8 – Результаты приема эмпаглифлозина у пациентов с нарушением функции почек и сахарным диабетом 2 типа на 24 неделе^a в плацебо-контролируемом исследовании

	Плацебо	Эмпаглифло зин 10 мг	Эмпаглифло зин 25 мг	Плацебо	Эмпаглифло зин 25 мг
	рСКФ от ≥ 60 до < 90 мл/мин/1,73 м²			рСКФ от ≥ 30 до < 60 мл/мин/1,73 м²	
N	95	98	97	187	187
НbA1c (%)					
Исходный уровень (среднее значение)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Отклонение от исходного уровня ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Различие с плацебо ¹ (95% ДИ)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,42* (-0,56, -0,28)
N	89	94	91	178	175
Пациенты (%), достигшие уровня НbA1c $< 7\%$, с исходным уровнем НbA1c $\geq 7\%$, на 52 неделе	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
Масса тела (кг)²					
Исходный уровень (среднее значение)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Отклонение от исходного уровня ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Различие с плацебо ¹ (95% ДИ)		-1,43 (-2,09, -0,77)	-2,00 (-2,66, -1,34)		-0,91 (-1,41, -0,41)
N	95	98	97	187	187
Систолическое АД (мм рт.ст.)²					
Исходный уровень (среднее значение)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Отклонение от исходного уровня ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Различие с плацебо ¹ (95% ДИ)		-3,57 (-6,86, -0,29)	-5,12 (-8,41, -1,82)		-4,28 (-6,88, -1,68)

^a Полный анализ выборки (FAS) с экстраполяцией данных последнего наблюдения (LOCF) до проведения интенсивной терапии гликемии.

¹ Среднее скорректированное для исходного значения.

² Не проводилась оценка статистической значимости как результат процедуры последовательного подтверждающего тестирования.

* р-значение $< 0,0001$.

Сердечно-сосудистый исход

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EMPA-REG OUTCOME проводили сравнение между объединенной группой, принимавшей эмпаглифлозин 10 мг или 25 мг, и группой плацебо в качестве дополнения к стандартной терапии для пациентов с сахарным диабетом 2 типа и установленным сердечно-сосудистым заболеванием. Всего препарат принимали 7020 пациентов (эмпаглифлозин 10 мг: 2345, эмпаглифлозин 25 мг:

2342, плацебо: 2333) в течение в среднем 3,1 года. Средний возраст пациентов составил 63 года, средний уровень HbA1c – 8,1%, доля мужчин в исследовании – 71,5%. Исходно 74% пациентов принимали метформин, 48% – инсулин и 43% – производное сульфонилмочевины. У приблизительно половины пациентов (52,2%) рСКФ зарегистрирована в пределах 60-90 мл/мин/1,73 м², у 17,8% – рСКФ 45-60 мл/мин/1,73 м² и у 7,7% – рСКФ 30-45 мл/мин/1,73 м².

На 12 неделе скорректированное среднее (стандартная погрешность) снижение уровня HbA1c, по сравнению с исходным, составило 0,11% (0,02) в группе плацебо, 0,65% (0,02) и 0,71% (0,02) в группах эмпаглифлозина 10 и 25 мг. После первых 12 недель гликемический контроль был оптимизирован независимо от исследуемого режима лечения. Таким образом, эффект уменьшался на 94 неделе со скорректированным средним (стандартная погрешность) снижением уровня HbA1c 0,08% (0,02) в группе плацебо, 0,50% (0,02) и 0,55% (0,02) в группах эмпаглифлозина 10 и 25 мг.

Эмпаглифлозин превосходил плацебо в профилактике первичной комбинированной конечной точки – смерть от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта. Эффект терапии был связан с достоверным снижением смертности от сердечно-сосудистого заболевания без существенных изменений по нефатальному инфаркту миокарда или нефатальному инсульту. Снижение смертности от сердечно-сосудистого заболевания было сопоставимо при приеме эмпаглифлозина 10 мг и 25 мг (рисунок 1) и подтверждено повышением общей выживаемости (таблица 9). В исследовании EMPA-REG OUTCOME влияние эмпаглифлозина на первичную комбинированную конечную точку – смерть от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта – практически не зависело от гликемического контроля или функции почек (рСКФ) и в целом было сопоставимо во всех категориях рСКФ вплоть до рСКФ 30 мл/мин/1,73 м².

Эффективность при профилактике смертности от сердечно-сосудистого заболевания не была достоверно установлена у пациентов, принимавших эмпаглифлозин одновременно с ингибиторами ДПП-4, или у пациентов негроидной расы в связи с тем, что данные группы были представлены в исследовании EMPA-REG OUTCOME недостаточно.

Таблица 9 – Эффект лечения на комбинированную первичную конечную точку, ее компоненты и смертность^a

	Плацебо	Эмпаглифлозин ^b
N	2333	4687
Время до первого случая смерти от сердечно-сосудистого заболевания, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта, N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Отношение рисков в сравнении с плацебо (95,02% ДИ)*		0,86 (0,74, 0,99)
p-значение для превосходства		0,0382
Смерть от сердечно-сосудистого заболевания, N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Отношение рисков в сравнении с плацебо (95% ДИ)		0,62 (0,49, 0,77)
p-значение		<0,0001
Нефатальный инфаркт миокарда, N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Отношение рисков в сравнении с плацебо (95% ДИ)		0,87 (0,70, 1,09)
p-значение		0,2189

Нефатальный инсульт, N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Отношение рисков в сравнении с плацебо (95% ДИ)		1,24 (0,92, 1,67)
p-значение		0,1638
Смерть по любым причинам, N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Отношение рисков в сравнении с плацебо (95% ДИ)		0,68 (0,57, 0,82)
p-значение		<0,0001
Смерть не от сердечно-сосудистого заболевания, N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Отношение рисков в сравнении с плацебо (95% ДИ)		0,84 (0,60, 1,16)

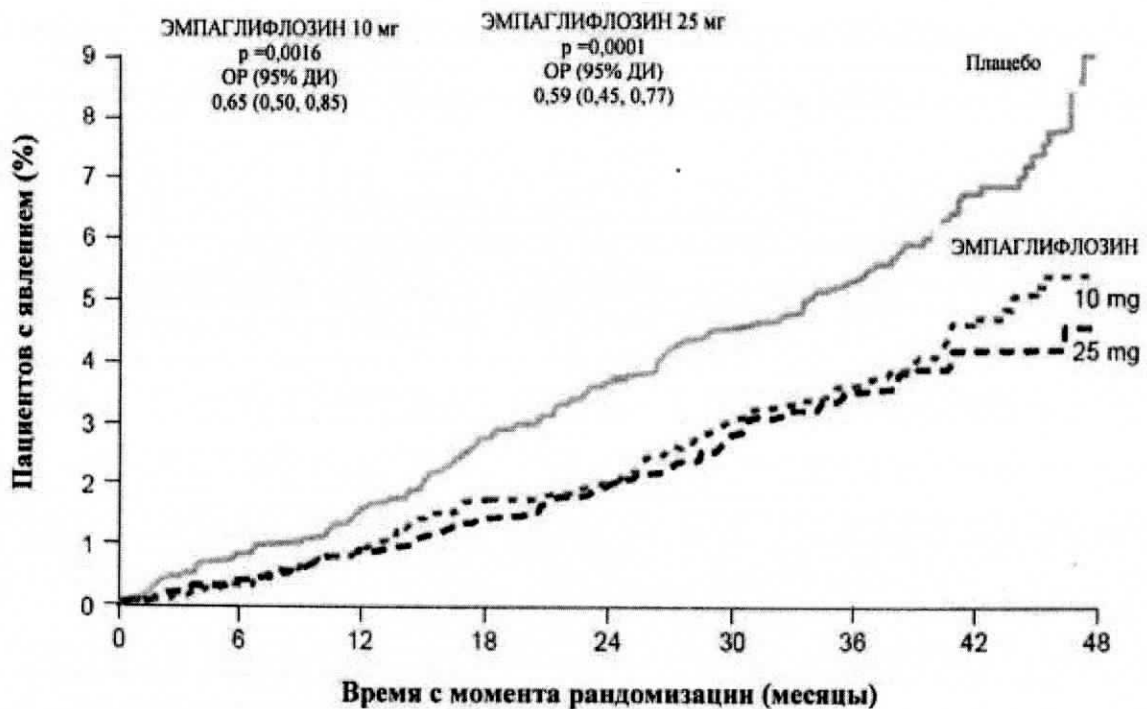
^a Популяция пациентов, получивших лечение, т.е. пациенты, получившие минимально одну дозу исследуемого препарата.

^b Объединенные данные для эмпаглифлозина 10 мг и 25 мг.

* Так как данные исследования были включены в промежуточный анализ, применялся двусторонний доверительный интервал 95,02%, соответствующий p-значению менее 0,0498 для значимости.

Рисунок 1 – Время до случая смерти от сердечно-сосудистого заболевания в исследовании EMPA-REG OUTCOME

Индивидуальные дозы эмпаглифлозина в сравнении с плацебо



	N в группе риска								
Эмпаглифлозин 10 мг	2,345	2,327	2,305	2,274	2,055	1,542	1,303	847	201
Эмпаглифлозин 25 мг	2,342	2,324	2,303	2,282	2,073	1,537	1,314	875	213
Плацебо	2,333	2,303	2,280	2,243	2,012	1,503	1,281	825	177

Сердечная недостаточность, требующая госпитализации

В исследовании EMPA-REG OUTCOME эмпаглифлозин снижал риск сердечной недостаточности, требующей госпитализации, по сравнению с плацебо (эмпаглифлозин 2,7%; плацебо 4,1%; ОР (отношение рисков) 0,65, 95% ДИ 0,50, 0,85).

Нефропатия

В исследовании EMPA-REG OUTCOME в период времени до первого эпизода нефропатии ОР составило 0,61 (95% ДИ 0,53, 0,70) для эмпаглифлозина (12,7%) по сравнению с плацебо (18,8%).

Кроме того, при приеме эмпаглифлозина чаще наблюдалось (ОР 1,82, 95% ДИ 1,40, 2,37) развитие устойчивой нормо- или микроальбуминурии (49,7%) у пациентов с первоначальной макроальбуминурией по сравнению с плацебо (28,8%).

Уровень глюкозы в плазме крови натощак

В четырех плацебо-контролируемых исследованиях лечение эмпаглифлозином в качестве монотерапии или дополнительной терапии к метформину, пиоглитазону или метформину с производным сульфонилмочевины привело к изменению уровня глюкозы в плазме крови натощак по сравнению с исходными значениями в среднем на -20,5 мг/дл (-1,14 ммоль/л) для эмпаглифлозина 10 мг и на -23,2 мг/дл (-1,29 ммоль/л) для эмпаглифлозина 25 мг по сравнению с плацебо (7,4 мг/дл (0,41 ммоль/л)). Данный эффект наблюдался после 24 недель лечения и сохранялся в течение 76 недель.

Уровень глюкозы через 2 часа после приема пищи

Лечение эмпаглифлозином в качестве дополнительной терапии к метформину или метформину и производному сульфонилмочевины привело к клинически значимому снижению уровня глюкозы через 2 часа после приема пищи (тест на толерантность к приему пищи) на 24 неделе (при добавлении к метформину: плацебо +5,9 мг/дл, эмпаглифлозин 10 мг: -46,0 мг/дл, эмпаглифлозин 25 мг: -44,6 мг/дл; при добавлении к метформину и производному сульфонилмочевины: плацебо -2,3 мг/дл, эмпаглифлозин 10 мг: -35,7 мг/дл, эмпаглифлозин 25 мг: -36,6 мг/дл).

Патенты с высоким исходным уровнем HbA1c >10%

При проведении объединенного анализа 3 исследований III фазы с предварительно заданными параметрами выявлено, что при лечении эмпаглифлозином 25 мг открытым методом пациентов с тяжелой гипергликемией (N=184, средний исходный уровень HbA1c 11,15%) наблюдалось клинически значимое снижение уровня HbA1c по сравнению с исходным на 3,27% на 24 неделе; в данный анализ не включались плацебо или эмпаглифлозин 10 мг.

Масса тела

Согласно объединенному анализу 4 плацебо-контролируемых исследований с предварительно заданными параметрами лечение эмпаглифлозином привело к снижению массы тела (-0,24 кг для плацебо, -2,04 кг для эмпаглифлозина 10 мг и -2,26 кг для эмпаглифлозина 25 мг) на 24 неделе, что сохранялось до 52 недели (-0,16 кг для плацебо, -1,96 кг для эмпаглифлозина 10 мг и -2,25 кг для эмпаглифлозина 25 мг).

Артериальное давление

Эффективность и безопасность эмпаглифлозина оценивались в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 12 недель у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким артериальным давлением при применении различных антидиабетических препаратов и до 2 антигипертензивных препаратов. Лечение эмпаглифлозином 1 раз в сутки привело к статистически значимому снижению уровня HbA1c и среднего систолического и диастолического артериального давления в течение 24 часов, как определялось при амбулаторном мониторинге артериального давления (таблица 10). Лечение эмпаглифлозином привело к снижению систолического и диастолического артериального давления в положении сидя.

Таблица 10 – Результаты эффективности эмпаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и неконтролируемым артериальным давлением на 12 неделе^a в плацебо-контролируемом исследовании

	Плацебо	Эмпаглифлозин	
		10 мг	25 мг
N	271	276	276
HbA1c (%) на 12 неделе¹			
Исходный уровень (среднее значение)	7,90	7,87	7,92
Отклонение от исходного уровня ²	0,03	-0,59	-0,62
Различие с плацебо ² (95% ДИ)		-0,62* (-0,72, -0,52)	-0,65* (-0,75, -0,55)
Систолическое АД в течение 24 часов на 12 неделе³			
Исходный уровень (среднее значение)	131,72	131,34	131,18
Отклонение от исходного уровня ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Различие с плацебо ⁴ (95% ДИ)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
Диастолическое АД в течение 24 часов на 12 неделе³			
Исходный уровень (среднее значение)	75,16	75,13	74,64
Отклонение от исходного уровня ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Различие с плацебо ⁵ (95% ДИ)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

^a Полный анализ выборки (FAS).

¹ LOCF, уровень после цензурирования проведения интенсивной антидиабетической терапии.

² Среднее скорректированное для исходного значения HbA1c, pСКФ, географического региона и количества антигипертензивных лекарственных препаратов.

³ LOCF, значения после проведения интенсивной антидиабетической терапии или цензурирования изменения антигипертензивной интенсивной терапии.

⁴ Среднее скорректированное для исходного значения систолического АД, HbA1c, pСКФ, географического региона и количества антигипертензивных лекарственных препаратов.

⁵ Среднее скорректированное для исходного значения диастолического АД, HbA1c, pСКФ, географического региона и количества антигипертензивных лекарственных препаратов.

* p-значение <0,0001.

** p-значение <0,001.

Согласно объединенному анализу 4 плацебо-контролируемых исследований с предварительно заданными параметрами лечение эмпаглифлозином привело к снижению систолического артериального давления (эмпаглифлозин 10 мг: -3,9 мм рт. ст.; эмпаглифлозин 25 мг: -4,3 мм рт. ст.) по сравнению с плацебо (-0,5 мм рт. ст.) и диастолического артериального давления (эмпаглифлозин 10 мг: -1,8 мм рт. ст.; эмпаглифлозин 25 мг: -2,0 мм рт. ст.) по сравнению с плацебо (-0,5 мм рт. ст.) на 24 неделе, что сохранялось до 52 недель.

Сердечная недостаточность

Эмпаглифлозин у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (EMPEROR-Reduced) проводилось с участием 3730 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (NYHA) II-IV) и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$) для оценки эффективности и безопасности эмпаглифлозина 10 мг 1 раз в сутки в качестве дополнения к стандартной терапии сердечной недостаточности. Первичной конечной точкой было время до установления первого случая, либо смерти от сердечно-сосудистого заболевания, либо госпитализации по причине сердечной недостаточности. В подтверждающее исследование были включены наличие установленной госпитализации по причине сердечной недостаточности (первой и повторной) и наклон кривой изменения рСКФ от исходного уровня (рСКФ (CKD-EPI)cr). Лечение сердечной недостаточности на исходном уровне включало ингибиторы АПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина/ингибитор рецепторов ангиотензина-неприлизина (88,3%), бета-блокаторы (94,7%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (71,3%) и диуретики (95,0%).

Всего в группу эмпаглифлозина 10 мг были рандомизированы 1863 пациента (плацебо: 1867), которые наблюдались в среднем в течение 15,7 месяцев. Исследуемая популяция состояла: 76,1% мужчин и 23,9% женщин, средний возраст 66,8 лет (диапазон: 25-94 года), 26,8% были в возрасте 75 лет или старше. 70,5% исследуемой популяции были европеоидной расы, 18,0% – монголоидной расы, а 6,9% – негроидной расы/афроамериканцы. При рандомизации 75,1% пациентов относились ко II классу по NYHA, 24,4% – к III классу и 0,5% – к IV классу. Средний показатель ФВ ЛЖ составлял 27,5%. На исходном уровне среднее значение рСКФ составляло 62,0 мл/мин/1,73 м², а среднее соотношение альбумина к креатинину в моче составляло 22 мг/г. У около половины пациентов (51,7%) рСКФ 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 превосходил плацебо в снижении риска первичной комбинированной конечной точки смерть от сердечно-сосудистого заболевания или госпитализация по причине сердечной недостаточности. Кроме того, эмпаглифлозин значительно снижал риск госпитализации по причине сердечной недостаточности (первой и повторной) и значительно уменьшал скорость снижения рСКФ (таблица 11; рисунок 2).

Таблица 11 – Влияние лечения на первичную комбинированную конечную точку, ее компоненты и две ключевые вторичные конечные точки, включенные в подтверждающее исследование с предварительно установленными параметрами

	Плацебо	Эмпаглифлозин 10 мг
N	1867	1863
Время до первого случая смерти от сердечно-сосудистого заболевания или госпитализации по причине сердечной недостаточности, N (%)	462 (24,7)	361 (19,4)
Отношение рисков в сравнении с плацебо (95% ДИ)*		0,75 (0,65, 0,86)
p-значение для превосходства		$<0,0001$
Смерть от сердечно-сосудистого заболевания, N (%)	202 (10,8)	187 (10,0)
Отношение рисков в сравнении с плацебо (95% ДИ)		0,92 (0,75, 1,12)

Госпитализация по причине сердечной недостаточности (первый случай), N (%)	342 (18,3)	246 (13,2)
Отношение рисков в сравнении с плацебо (95% ДИ)		0,69 (0,59, 0,81)
Госпитализация по причине сердечной недостаточности (первый и повторный случай), N (случай)	553	388
Отношение рисков в сравнении с плацебо (95% ДИ)		0,70 (0,58, 0,85)
p-значение		0,0003
Наклон кривой pСКФ (СКD-EPI)_{cr}** скорость снижения (мл/мин/1,73 м²/год)	-2,28	-0,55
Отношение рисков в сравнении с плацебо (95% ДИ)		1,73 (1,10, 2,37)
p-значение		<0,0001

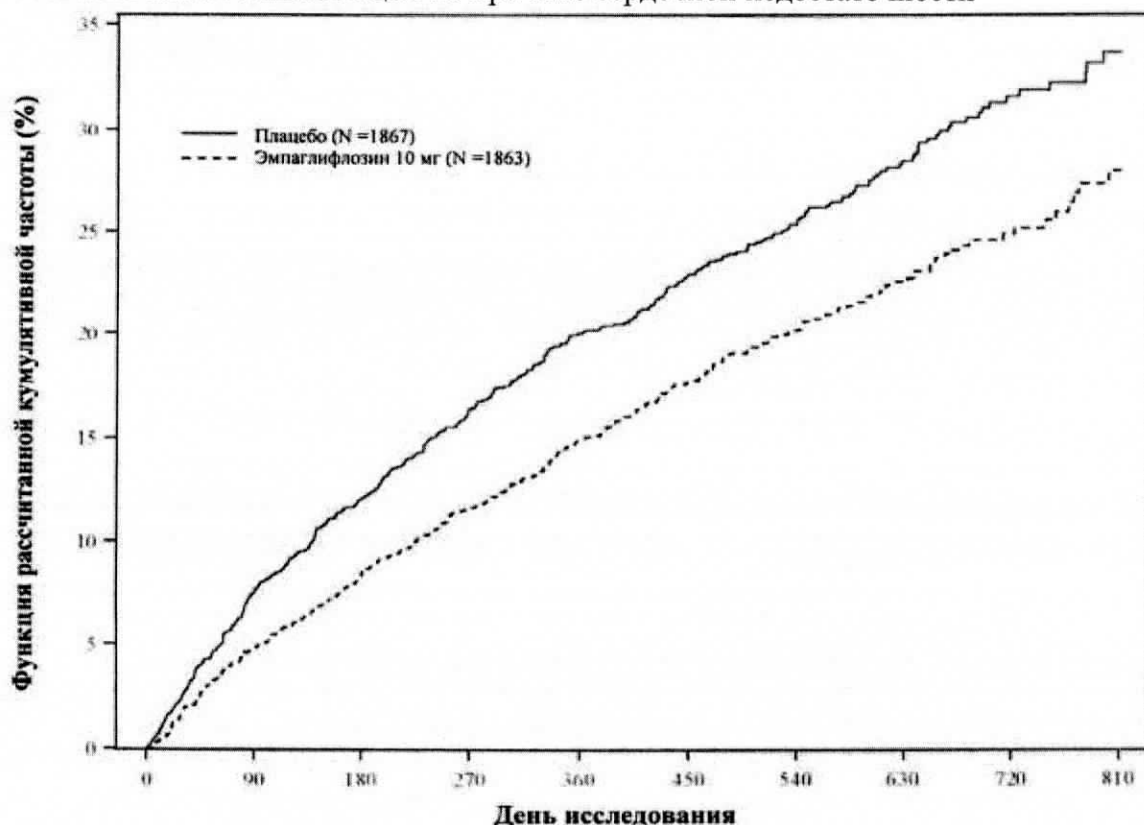
pСКФ = расчетная скорость клубочковой фильтрации.

СКD-EPI = формула сотрудничества в области эпидемиологии хронических заболеваний почек.

* Случаи смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по причине сердечной недостаточности были рассмотрены независимым комитетом по оценке клинических явлений и проанализированы на основе выборки рандомизированных пациентов.

** Наклон кривой pСКФ был проанализирован на основе популяции пролеченных пациентов. Отрезок составляет -0,95 мл/мин/1,73 м² для плацебо и -3,02 мл/мин/1,73 м² для эмпаглифлозина. Отрезок отражает кратковременный эффект на pСКФ, в то время как наклон кривой отражает долгосрочный эффект.

Рисунок 2 – Время до первого случая установленной смерти от сердечно-сосудистого заболевания или госпитализации по причине сердечной недостаточности



	П а ц и е н т о в в г р у п п е р и с к а									
Плацебо	1867	1715	1612	1345	1108	854	611	410	224	109
Эмпаглифозин 10 мг	1863	1763	1677	1424	1172	909	645	423	231	101

Результаты первичной комбинированной конечной точки в целом были сопоставимы с отношением рисков (ОР) ниже 1 в предварительно определенных подгруппах, включая пациентов с сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2 типа или без него и с нарушением функции почек или без него (до рСКФ 20 мл/мин/1,73 м²).

Эмпаглифозин у пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (EMPEROR-Preseved) проводилось с участием 5988 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (NYHA II-IV) и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ >40%) для оценки эффективности и безопасности эмпаглифозина 10 мг 1 раз в сутки в качестве дополнения к стандартной терапии. Первичной конечной точкой было время до установления первого случая либо смерти от сердечно-сосудистого заболевания, либо госпитализации по причине сердечной недостаточности. В подтверждающее исследование были включены наличие установленной госпитализации по причине сердечной недостаточности (первой и повторной) и наклон кривой изменения рСКФ от исходного уровня (рСКФ (СКD-EPI)cr). Лечение на исходном уровне включало ингибиторы АПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина/ингибитор рецепторов ангиотензина-неприлизина (80,7%), бета-блокаторы (86,3%), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (37,5%) и диуретики (86,2%).

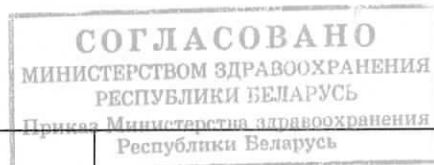
Всего в группу эмпаглифозина 10 мг были рандомизированы 2997 пациентов (плацебо: 2991), которые наблюдались в среднем в течение 26,2 месяцев. Исследуемая популяция состояла: 55,3% мужчин и 44,7% женщин, средний возраст 71,9 лет (диапазон: 22-100 лет), 43% были в возрасте 75 лет или старше. 75,9% исследуемой популяции были европеоидной расы, 13,8% – монголоидной расы, а 4,3% – негроидной расы/афроамериканцы. При рандомизации 81,5% пациентов относились ко II классу по NYHA, 18,1% – к III классу и 0,3% – к IV классу. В исследование EMPEROR-Preserved были включены популяции пациентов с ФВ ЛЖ <50% (33,1%), с ФВ ЛЖ от 50 до <60% (34,4%) и с ФВ ЛЖ ≥60% (32,5%). На исходном уровне среднее значение рСКФ составляло 60,6 мл/мин/1,73 м², а среднее соотношение альбумина к креатинину в моче составляло 21 мг/г. У около половины пациентов (50,1%) рСКФ 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.

Эмпаглифозин превосходил плацебо в снижении риска первичной комбинированной конечной точки смерть от сердечно-сосудистого заболевания или госпитализация по причине сердечной недостаточности. Кроме того, эмпаглифозин значительно снижал риск госпитализации по причине сердечной недостаточности (первой и повторной) и значительно уменьшал скорость снижения рСКФ (таблица 12; рисунок 3).

Таблица 12 – Влияние лечения на первичную комбинированную конечную точку, ее компоненты и две ключевые вторичные конечные точки, включенные в подтверждающее исследование с предварительно установленными параметрами

	Плацебо	Эмпаглифозин 10 мг
N	2991	2997
Время до первого случая смерти от сердечно-сосудистого заболевания или	511 (17,1)	415 (13,8)

3165Б-2024



госпитализации по причине сердечной недостаточности, N (%)		
Отношение рисков в сравнении с плацебо (95% ДИ)*		0,79 (0,69, 0,90)
p-значение для превосходства		0,0003
Смерть от сердечно-сосудистого заболевания, N (%)	244 (8,2)	219 (7,3)
Отношение рисков в сравнении с плацебо (95% ДИ)		0,91 (0,76, 1,09)
Госпитализация по причине сердечной недостаточности (первый случай), N (%)	352 (11,8)	259 (8,6)
Отношение рисков в сравнении с плацебо (95% ДИ)		0,71 (0,60, 0,83)
Госпитализация по причине сердечной недостаточности (первый и повторный случай), N (случай)	541	407
Отношение рисков в сравнении с плацебо (95% ДИ)		0,73 (0,61, 0,88)
p-значение		0,0009
Наклон кривой рСКФ (СКD-EPI)_{cr**}, скорость снижения (мл/мин/1,73 м²/год)	-2,62	-1,25
Различие лечения по сравнению с плацебо (95% ДИ)		1,36 (1,06, 1,66)
p-значение		<0,0001

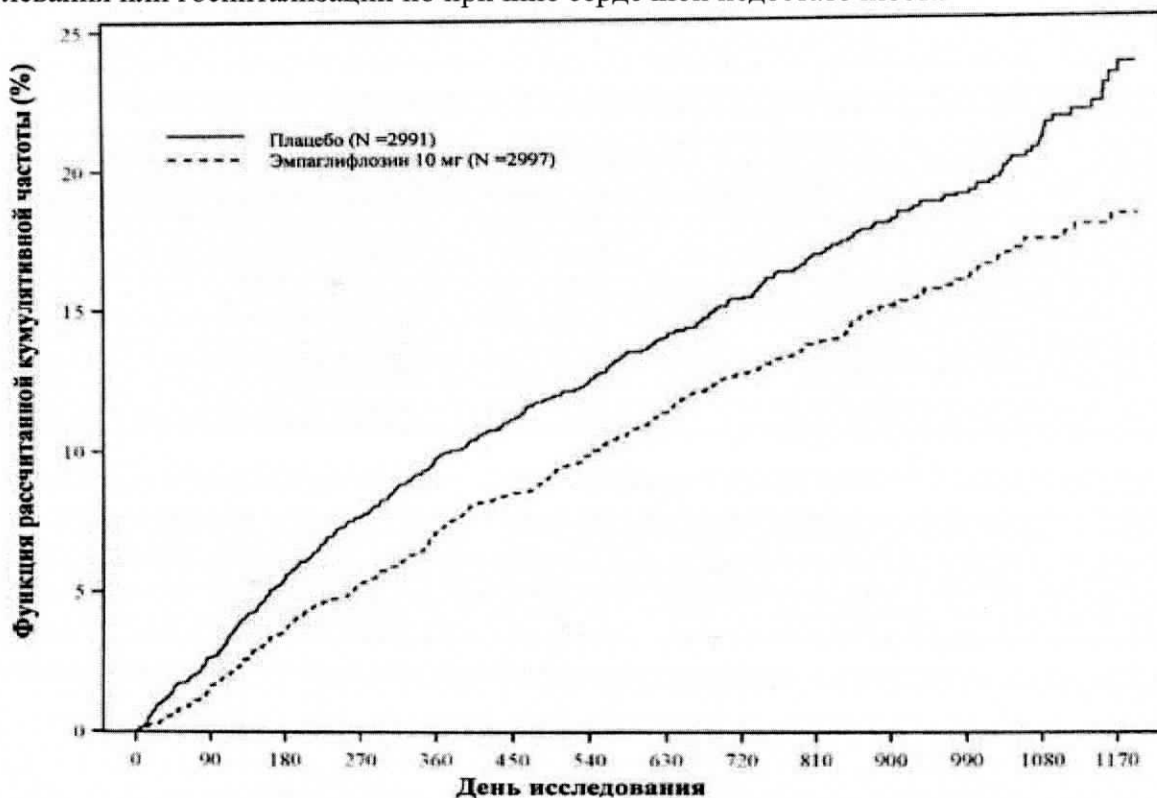
рСКФ = расчетная скорость клубочковой фильтрации.

СКD-EPI = формула сотрудничества в области эпидемиологии хронических заболеваний почек.

* Случаи смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по причине сердечной недостаточности были рассмотрены независимым комитетом по оценке клинических явлений и проанализированы на основе выборки рандомизированных пациентов.

** Наклон кривой рСКФ был проанализирован на основе популяции пролеченных пациентов. Отрезок составляет -0,18 мл/мин/1,73 м² для плацебо и -3,02 мл/мин/1,73 м² для эмпаглифлозина. Отрезок отражает кратковременный эффект на рСКФ, в то время как наклон кривой отражает долгосрочный эффект.

Рисунок 3 – Время до первого случая установленной смерти от сердечно-сосудистого заболевания или госпитализации по причине сердечной недостаточности



	Пациентов в группе риска													
Плацебо	2991	2888	2786	2706	2627	2424	2066	1821	1534	1278	961	681	400	187
Эмпаглифлозин 10 мг	2997	2928	2843	2780	2708	2491	2134	1858	1578	1332	1005	709	402	192

Результаты первичной комбинированной конечной точки были сопоставимыми в каждой из предварительно определенных подгрупп, классифицированных, например, по ФВ ЛЖ, статусу сахарного диабета или функции почек (до рСКФ 20 мл/мин/1,73 м²).

Хроническая болезнь почек

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (EMPA-KIDNEY) эмпаглифлозина 10 мг 1 раз в сутки в качестве дополнения к стандартной терапии проводилось с участием 6609 пациентов с хронической болезнью почек (рСКФ ≥ 20 – < 45 мл/мин/1,73 м²; или рСКФ ≥ 45 – < 90 мл/мин/1,73 м² с соотношением альбумина к креатинину в моче ≥ 200 мг/г) для оценки сердечно-почечных исходов. Первичной конечной точкой было время до первого случая прогрессирования болезни почек (устойчивое снижение рСКФ $\geq 40\%$ после рандомизации, устойчивая рСКФ < 10 мл/мин/1,73 м², терминальная стадия болезни почек или смерть от болезни почек) или смерть от сердечно-сосудистого заболевания. В подтверждающее исследование были включены первый случай госпитализации по причине сердечной недостаточности или смерть от сердечно-сосудистого заболевания, госпитализация по любым причинам (первая и повторная) и смерть по любой причине. Лечение на исходном уровне включало надлежащий прием ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) (85,2% ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина).

Всего в группу эмпаглифлозина 10 мг были рандомизированы 3304 пациента (пlacebo: 3305), которые наблюдались в среднем в течение 24,3 месяцев. Исследуемая популяция состояла: 66,8% мужчин и 33,2% женщин, средний возраст 63,3 года (диапазон: 18-94 года), 23,0% были в возрасте 75 лет или старше. 58,4% исследуемой популяции были европеоидной расы, 36,2% – монголоидной расы, а 4,0% – негроидной расы/афроамериканцы.

На исходном уровне среднее значение рСКФ составляло 37,3 мл/мин/1,73 м², у 21,2% пациентов значение рСКФ составляло ≥ 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, включая 254 пациента с рСКФ < 20 мл/мин/1,73 м². Среднее соотношение альбумина к креатинину в моче составляло 329 мг/г, у 20,1% пациентов соотношение альбумина к креатинину в моче составляло < 30 мг/г, у 28,2% – от 30 до ≤ 300 мг/г и у 51,7% – > 300 мг/г; у 41,1% – < 200 мг/г. Основными причинами хронической болезни почек были диабетическая нефропатия/диабетическая болезнь почек (31%), гломерулярное заболевание (25%), реноваскулярная гипертензия (22%) и прочие/неизвестные (22%).

Эмпаглифлозин превосходил placebo в снижении риска первичной комбинированной конечной точки – прогрессирование болезни почек или смерть от сердечно-сосудистого заболевания (см. таблицу 13). Кроме того, эмпаглифлозин значительно снижал риск госпитализации по любым причинам (первой и повторной).

Таблица 13 – Влияние лечения на первичную комбинированную конечную точку, ее компоненты и две ключевые вторичные конечные точки, включенные в подтверждающее исследование с предварительно установленными параметрами

	Пlacebo	Эмпаглифлозин 10 мг
N	3305	3304
Время до первого случая прогрессирования болезни почек (устойчивое снижение рСКФ $\geq 40\%$ после рандомизации, устойчивая рСКФ < 10 мл/мин/1,73 м², терминальная стадия болезни почек* или смерть от болезни почек) или смерть от сердечно-сосудистого заболевания, N (%)	558 (16,9)	432 (13,1)
Отношение рисков в сравнении с placebo (99,83% ДИ)*		0,72 (0,59, 0,89)
p-значение для превосходства		$< 0,0001$
Устойчивое снижение рСКФ $\geq 40\%$ после рандомизации, N (%)	474 (14,3)	359 (10,9)
Отношение рисков в сравнении с placebo (95% ДИ)		0,70 (0,61, 0,81)
p-значение		$< 0,0001$
Терминальная стадия болезни почек* или устойчивая рСКФ < 10 мл/мин/1,73 м², N (%)	221 (6,7)	157 (4,8)
Отношение рисков в сравнении с placebo (95% ДИ)		0,69 (0,56, 0,84)
p-значение		0,0003
Смерть от болезни почек, N (%)**	4 (0,1)	4 (0,1)
Отношение рисков в сравнении с placebo (95% ДИ)		
p-значение		

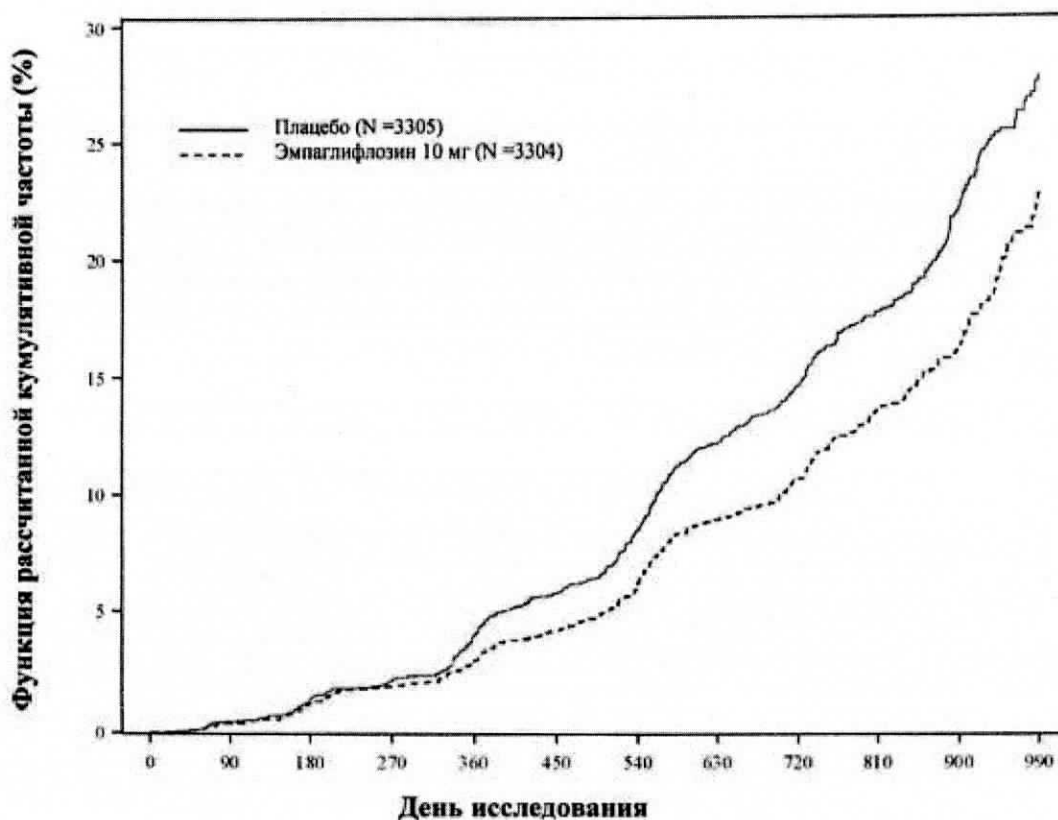
Смерть от сердечно-сосудистого заболевания, N (%)	69 (2,1)	59 (1,8)
Отношение рисков в сравнении с плацебо (95% ДИ)		0,84 (0,60, 1,19)
p-значение		0,3366
Терминальная стадия болезни почек или смерть от сердечно-сосудистого заболевания, N (%)[#]	217 (6,6)	163 (4,9)
Отношение рисков в сравнении с плацебо (95% ДИ)		0,73 (0,59, 0,89)
p-значение		0,0023
Случаи госпитализации по любым причинам (первая и повторная), N (случаи)	1895	1611
Отношение рисков в сравнении с плацебо (95% ДИ)		0,86 (0,75, 0,98)
p-значение		0,0025

* Терминальная стадия болезни почек определяется как начало поддерживающего диализа или трансплантация почки.

** Случаев смерти от болезни почек было слишком мало, чтобы рассчитать достоверное соотношение рисков.

[#] Предварительно определены как один из двух критериев прекращения в предварительно запланированном промежуточном анализе.

Рисунок 4 – Время до первого случая прогрессирования болезни почек или установленная смерть от сердечно-сосудистого заболевания, функция рассчитанной кумулятивной частоты

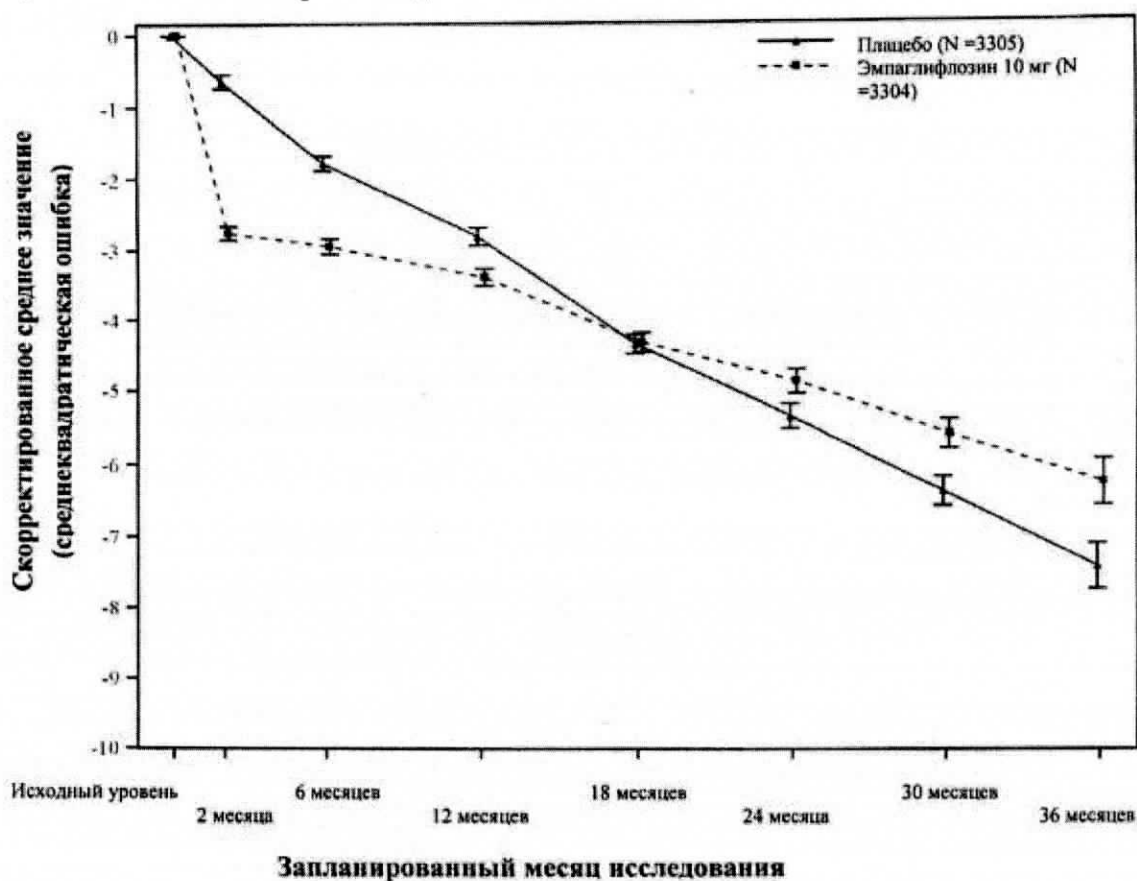


	Пациентов в группе риска											
Плацебо	3305	3290	3256	3220	3146	2885	2361	1804	1562	1203	681	283
Эмпаглиф лозин 10 м г	3304	3289	3256	3220	3176	2926	2398	1851	1610	1255	726	295

Результаты первичной комбинированной конечной точки, как правило, были сопоставимыми в каждой из предварительно определенных подгрупп, включая категории рСКФ, основную причину заболевания почек, статус диабета или фоновое применение ингибиторов РАС. Преимущества лечения были более очевидны у пациентов с более высоким уровнем альбуминурии.

Во время лечения снижение рСКФ с течением времени замедлялось в группе эмпаглифлозина по сравнению с группой плацебо (рисунок 5). Лечение эмпаглифлозином замедляло годовой уровень снижения рСКФ по сравнению с плацебо на 1,37 мл/мин/1,73 м²/год (95% ДИ 1,16, 1,59), основываясь на предварительно определенном анализе всех измерений рСКФ начиная с визита через 2 месяца до заключительного визита, завершающего период наблюдения. У пациентов, принимавших эмпаглифлозин, наблюдалось снижение рСКФ в начале, которое возвращалось к исходному уровню после прекращения лечения, что было продемонстрировано в нескольких исследованиях эмпаглифлозина, подтверждая, что изменения гемодинамики играют определенную роль в кратковременном эффекте эмпаглифлозина на рСКФ.

Рисунок 5 – Изменение рСКФ в динамике



* рСКФ (СКД-ЕРІ) (мл/мин/1,73 м²) результаты MMRM в динамике – популяция рандомизированных пациентов.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Фармакокинетика эмпаглифлозина была всесторонне изучена у здоровых добровольцев и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. После перорального приема эмпаглифлозин быстро всасывался, максимальная концентрация эмпаглифлозина в плазме крови достигалась при медианном $t_{\max}$ 1,5 часа после приема дозы препарата. Затем концентрация эмпаглифлозина в плазме снижалась в две фазы: с фазой быстрого распределения и относительно медленной терминальной фазой. В период равновесной концентрации AUC и $C_{\max}$ в плазме составляли 1870 нмоль*ч/л и 259 нмоль/л, соответственно, для эмпаглифлозина 10 мг и 4740 нмоль*ч/л и 687 нмоль/л, соответственно, для эмпаглифлозина 25 мг, при приеме один раз в сутки. Системное воздействие эмпаглифлозина повышалось в пропорциональной зависимости от дозы.

Фармакокинетические параметры при однократном приеме и в равновесном состоянии были сходны, что позволяет предположить линейность фармакокинетики эмпаглифлозина относительно времени. Клинически значимые различия в фармакокинетике эмпаглифлозина у здоровых добровольцев и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа отсутствовали.

Прием эмпаглифлозина 25 мг после приема высококалорийной пищи с высоким содержанием жира привел к незначительному снижению воздействия; по сравнению с приемом натощак, AUC сократилась примерно на 16%, а $C_{\max}$ – примерно на 37%. Наблюдаемый эффект влияния пищи на фармакокинетику эмпаглифлозина не считается клинически значимым, эмпаглифлозин может назначаться независимо от приема пищи.

Распределение

Кажущийся объем распределения в период равновесной концентрации в плазме крови составлял примерно 73,8 л, что основывается на популяционном анализе фармакокинетики. После перорального приема здоровыми добровольцами меченого эмпаглифлозина (^{14}C) распределение среди эритроцитов составляло примерно 37%, а связывание с белками плазмы составляло 86%.

Биотрансформация

В плазме человека не обнаружено основных метаболитов эмпаглифлозина, а наиболее распространенными метаболитами являются три глюкуронидных конъюгата (2-, 3- и 6-О-глюкуронид). Системное воздействие каждого метаболита составляло менее 10% от общего количества препарат-связанного материала. Исследования *in vitro* показали, что основной путь метаболизма эмпаглифлозина у человека – глюкуронизация с участием уридин-5'-дифосфо-глюкуронозилтрансфераз UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 и UGT1A9.

Элиминация

Согласно данным популяционного фармакокинетического анализа, период полувыведения эмпаглифлозина в терминальной фазе составлял примерно 12,4 часа, а клиренс после перорального приема составлял 10,6 л/час. Межсубъектная и остаточная вариабельность клиренса эмпаглифлозина при пероральном приеме составляла 39,1% и 35,8% соответственно. При приеме 1 раз в сутки равновесная концентрация эмпаглифлозина в плазме достигалась при приеме пятой дозы. В равновесном состоянии в соответствии с периодом полураспада наблюдалось накопление эмпаглифлозина до 22% по отношению к AUC для плазмы. После перорального приема меченого эмпаглифлозина (^{14}C) у здоровых добровольцев выводилось примерно 96% дозы с калом (41%) или мочой (54%). Большая часть меченого препарата выводилась с калом в неизменном виде и приблизительно половина меченого препарата выводилась с мочой в неизменном виде.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени тяжести ($30 > \text{pСКФ} < 90$ мл/мин/1,73 м²) и у пациентов с почечной недостаточностью/терминальной

стадией болезни почек значения AUC эмпаглифлозина увеличивались, соответственно, примерно на 18%, 20%, 66% и 48% по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести и у пациентов с почечной недостаточностью/терминальной стадией болезни почек максимальная концентрация эмпаглифлозина в плазме была сходна с соответствующими значениями у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с нарушением функции почек 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 рСКФ, что приводило к увеличению воздействия препарата.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушениями функции печени легкой, средней и тяжелой степени тяжести (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

Популяционный фармакокинетический анализ не выявил клинически значимого влияния индекса массы тела на фармакокинетику эмпаглифлозина. В этом анализе рассчитанное значение AUC было на 5,82%, 10,4% и 17,3% ниже у пациентов с ИМТ 30, 35 и 45 кг/м² соответственно по сравнению с пациентами с индексом массы тела 25 кг/м².

Пол

Популяционный фармакокинетический анализ не выявил клинически значимого влияния пола пациента на фармакокинетику эмпаглифлозина.

Раса

При проведении популяционного фармакокинетического анализа рассчитанное значение AUC было на 13,5% выше у пациентов монголоидной расы с индексом массы тела 25 кг/м² по сравнению с пациентами других рас с индексом массы тела 25 кг/м².

Пациенты пожилого возраста

Популяционный фармакокинетический анализ не выявил клинически значимого влияния возраста на фармакокинетику эмпаглифлозина.

Дети и подростки

В педиатрическом исследовании I фазы изучали фармакокинетику и фармакодинамику эмпаглифлозина (5 мг, 10 мг и 25 мг) у детей и подростков в возрасте ≥ 10 и < 18 лет с сахарным диабетом 2 типа. Наблюдаемые фармакокинетические и фармакодинамические результаты соответствовали полученным у взрослых пациентов.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не выявили специфического опасного воздействия на человека, что подтверждается традиционными исследованиями фармакологической безопасности, генотоксичности, влияния на фертильность и раннее эмбриональное развитие.

В долгосрочном исследовании токсичности на грызунах и собаках признаки токсичности наблюдались при воздействии больше или равной 10-кратной клинической дозе эмпаглифлозина. Большинство токсических эффектов согласуется со вторичными фармакологическими эффектами, связанными с потерей глюкозы с мочой и электролитными нарушениями, включая снижение массы тела и жировой ткани, увеличение потребления пищи, диарею, обезвоживание, снижение уровня глюкозы в сыворотке крови и увеличение других параметров сыворотки крови, отражающих повышенный белковый обмен и глюконеогенез; изменения со стороны мочевыделительной системы, такие как полиурия и глюкозурия, микроскопические изменения, включая процессы минерализации в почках и некоторых мягких и сосудистых тканях.

Микроскопические изменения при избыточном воздействии на почки наблюдались у некоторых видов и включали дилатацию канальцев, минерализацию в канальцах и лоханках при АУС воздействии эмпаглифлозина приблизительно в 4 раза превышающей клиническую дозу 25 мг.

Эмпаглифлозин не является генотоксичным.

В исследовании канцерогенности продолжительностью 2 года эмпаглифлозин не вызывал увеличения количества опухолей у самок крыс при использовании доз до максимальной дозы 700 мг/кг/сутки, что соответствует примерно 72-кратному максимальному клиническому воздействию АУС при применении эмпаглифлозина. У самцов крыс связанные с лечением доброкачественные пролиферативные поражения сосудов (гемангиомы) мезентериальных лимфатических узлов наблюдались при самой высокой дозе, но не дозе 300 мг/кг/сутки, которая соответствует примерно 26-кратному максимальному клиническому воздействию при применении эмпаглифлозина. Опухоли интерстициальных клеток семенников наблюдались с более высокой частотой у крыс при применении доз 300 мг/кг/сутки и выше, но не доз 100 мг/кг/сутки, что соответствует примерно 18-кратному максимальному клиническому воздействию при применении эмпаглифлозина. Оба вида опухолей являются характерными для крыс и их актуальность для человека маловероятна.

Эмпаглифлозин не вызывал увеличение частоты опухолей у самок мышей в дозах до 1000 мг/кг/сутки, что соответствует приблизительно 62-кратному максимальному клиническому воздействию при применении эмпаглифлозина. Эмпаглифлозин индуцировал появление опухолей почек у самцов мышей при дозе 1000 мг/кг/сутки, но не в дозе 300 мг/кг/сутки, что соответствует приблизительно 11-кратному максимальному клиническому воздействию эмпаглифлозина. Механизм появления данных опухолей зависит от природной предрасположенности самцов мышей к почечной патологии и не соответствует метаболическим механизмам человека. Считается, что появление опухолей почек у самцов мышей не относится к человеку.

При воздействиях, достаточно превышающих используемые у человека терапевтические дозы эмпаглифлозина, неблагоприятные эффекты на фертильность или раннее эмбриональное развитие не выявлены. Эмпаглифлозин, введенный в течение периода органогенеза, не оказывал тератогенных эффектов. Только при токсических для матери дозах эмпаглифлозин также вызвал развитие изогнутых костей конечностей у крыс и увеличение эмбриофетальных потерь у кроликов.

В пред- и послеродовых исследованиях токсичности у крыс снижение массы тела потомства наблюдается при воздействии эмпаглифлозина на мать в дозах, приблизительно в 4 раза превышающих максимальное клиническое воздействие. Подобный эффект не наблюдался при системном воздействии, эквивалентном максимальному клиническому воздействию эмпаглифлозина. Актуальность данного эффекта для человека не выяснена.

В исследовании токсичности у крыс в ювенильный период при введении эмпаглифлозина в постнатальном периоде с 21 по 90-й день только при дозе 100 мг/кг/сутки, что приблизительно в 11 раз превышает максимальную клиническую дозу 25 мг, наблюдалась дилатация почечных канальцев и лоханки от минимальной до умеренной степени, что не являлось нежелательной реакцией. После 13 недель восстановительного периода без введения препарата данные изменения отсутствовали.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

гипролоза низкозамещенная (LH-11),

целлюлоза микрокристаллическая силикатированная 90,

натрия кроскармеллоза,

кремния диоксид коллоидный безводный,

магния стеарат,
лактоза моногидрат.
Состав пленочной оболочки желтой:
ГПМЦ 2910 / Гипромеллоза,
гидроксипропилцеллюлоза,
титана диоксид E171,
оксид железа желтый E 172,
оксид железа красный E 172.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По три контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшейся лекарственный препарат и отходы следует уничтожать в установленном порядке.

6.7 Условия отпуска

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

СООО «Лекфарм», Республика Беларусь,
223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2А, к. 301.
Тел./факс: +375 1774 53801.

Электронная почта: office@lekpharm.by

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

СООО «Лекфарм», Республика Беларусь, 223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2А, к. 301
Тел./факс: (01774)-53801.

Электронная почта: office@lekpharm.by, sideeff@lekpharm.by.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Эмпаглифлозин-ЛФ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eaeunion.org/>.