

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

НД РБ

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

3215Б-2025

Эмпаглифлозин-Реб, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Эмпаглифлозин-Реб, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

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

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит

Действующее вещество: эмпаглифлозин 10 мг.

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

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

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит

Действующее вещество: эмпаглифлозин 25 мг.

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

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1



3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета.

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

Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Сахарный диабет 2 типа

Эмпаглифлозин-Реб показан взрослым и детям в возрасте 10 лет и старше для лечения недостаточно контролируемого сахарного диабета 2 типа в дополнение к диете и физической нагрузке:

- в качестве монотерапии, когда прием метформина считается нецелесообразным из-за непереносимости;
- в дополнение к другим лекарственным препаратам для лечения сахарного диабета.

Результаты исследований по применению комбинированной терапии, эффектам на гликемический контроль, сердечно-сосудистые и почечные заболевания, а также исследуемые популяции см. в разделах 4.4 и 4.5.

Сердечная недостаточность

Эмпаглифлозин-Реб показан для лечения симптоматической хронической сердечной недостаточности у взрослых.

Хроническая болезнь почек

Эмпаглифлозин-Реб 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 один раз в сутки для монотерапии и комбинированной терапии с другими препаратами для лечения сахарного

3215Б-2025

диабета. У пациентов, хорошо переносящих эмпаглифлозин в дозе 10 мг один раз в сутки, с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) ≥ 60 мл/мин/1,73 м², и нуждающихся в усилении гликемического контроля, доза может быть увеличена до 25 мг один раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 25 мг (см. информацию ниже и раздел 4.4).

Сердечная недостаточность

Рекомендуемая доза составляет 10 мг эмпаглифлозина один раз в сутки.

Хроническая болезнь почек

Рекомендуемая доза составляет 10 мг эмпаглифлозина один раз в сутки.

Все показания

При применении эмпаглифлозина в сочетании с препаратами сульфонилмочевины или инсулином следует рассмотреть возможность снижения дозы препаратов сульфонилмочевины или инсулина с целью снижения риска гипогликемии (см. разделы 4.5 и 4.8).

В случае пропуска дозы ее следует принять, как только пациент об этом вспомнит, однако не следует принимать двойную дозу в один день.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Не рекомендуется начинать лечение препаратом у пациентов с рСКФ < 20 мл/мин/1,73 м² в связи с ограниченным опытом применения.

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

При сахарном диабете 2 типа эффективность эмпаглифлозина для снижения уровня глюкозы уменьшается у пациентов с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м² и, вероятно, отсутствует у пациентов с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м². Поэтому при снижении рСКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м² следует рассмотреть возможность дополнительной терапии для снижения уровня глюкозы (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекция дозы у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Экспозиция эмпаглифлозина повышается у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени. Не рекомендуется применять препарат у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени в связи с ограниченным опытом применения (см. раздел 5.2).

Пациенты пожилого возраста

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

Дети и подростки

Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг эмпаглифлозина один раз в сутки.

Пациентам, хорошо переносящим эмпаглифлозин в дозе 10 мг один раз в сутки и нуждающимся в дополнительном гликемическом контроле, доза препарата может быть увеличена до 25 мг один раз в сутки (см. раздел 5.2). Данные о применении у детей с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и детей в возрасте до 10 лет отсутствуют.

Безопасность и эффективность эмпаглифлозина для лечения сердечной недостаточности или для лечения хронической болезни почек у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4.3 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных компонентов препарата (см. раздел 6.1).

4.4 ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ

Общие указания

Не следует применять препарат у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Кетоацидоз

Сообщалось о случаях кетоацидоза, включая опасные для жизни и летальные случаи, при приеме пациентами с сахарным диабетом ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (SGLT2), в том числе эмпаглифлозина. В ряде случаев проявления состояния были атипичными с умеренным повышением уровня глюкозы в крови, ниже 14 ммоль/л (250 мг/дл). Неизвестно, влияет ли повышение дозы эмпаглифлозина на вероятность возникновения кетоацидоза. Хотя кетоацидоз реже встречается у пациентов без сахарного диабета, случаи заболевания также были зарегистрированы у таких пациентов.

Необходимо учитывать риск кетоацидоза в случае появления таких неспецифических симптомов, как тошнота, рвота, отсутствие аппетита, боль в животе, чрезмерная жажда, затруднение дыхания, спутанность сознания, необычная усталость или сонливость. При возникновении этих симптомов пациентов нужно немедленно обследовать на наличие кетоацидоза независимо от уровня глюкозы в крови.

Если у пациента подозревается или диагностирован кетоацидоз, терапию эмпаглифлозином следует немедленно прекратить.

Лечение должно быть прекращено 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.

Перед началом применения эмпаглифлозина следует установить наличие в анамнезе пациента факторов, которые могут свидетельствовать о склонности к кетоацидозу.

К пациентам, которые могут подвергаться более высокому риску развития кетоацидоза, относятся пациенты с низким резервом функции β -клеток (например, пациенты с сахарным диабетом 2 типа с низким уровнем С-пептида или латентным аутоиммунным диабетом взрослых, или пациенты с панкреатитом в анамнезе), пациенты с состояниями, приводящими к ограничению приема пищи или тяжелой дегидратации, 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 выявлен и устранен другой провоцирующий фактор.

Эмпаглифлозин-Риб не следует применять у пациентов 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 плацебо.

Нарушение функции почек

Не рекомендуется начинать лечение препаратом у пациентов с $\text{pСКФ} < 20$ мл/мин/1,73 м² в связи с ограниченным опытом применения.

У пациентов с $\text{pСКФ} < 60$ мл/мин/1,73 м² суточная доза эмпаглифлозина составляет 10 мг (см. раздел 4.2).



3215Б-2025

Эффективность эмпаглифлозина для снижения уровня глюкозы зависит от функции почек и уменьшается у пациентов с $\text{pСКФ} < 45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ и, вероятно, отсутствует у пациентов с $\text{pСКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ (см. разделы 4.2 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. разделы 4.2, 4.8, 5.1 и 5.2);
- до применения любого сопутствующего лекарственного препарата, которое может оказать негативное влияние на функцию почек.

Риск развития гиповолемии

Основываясь на механизме действия ингибиторов SGLT2, осмотический диурез, сопровождающий глюкозурию, может приводить к умеренному снижению артериального давления (см. раздел 5.1). Поэтому следует соблюдать осторожность у пациентов, для которых снижение артериального давления на фоне приема эмпаглифлозина может представлять риск, например, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, пациентов, получающих антигипертензивную терапию (со случаями гипотензии в анамнезе), или пациентов в возрасте 75 лет и старше.

В случае состояний, которые могут привести к потере жидкости (например, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта), следует тщательно контролировать степень обезвоживания (например, физикальный осмотр, измерение артериального давления, лабораторные анализы, включая уровень гематокрита) и электролиты у пациентов, принимающих эмпаглифлозин. Следует рассмотреть возможность временного прекращения лечения эмпаглифлозином до тех пор, пока потеря жидкости не будет компенсирована.

Пациенты пожилого возраста

Эффект эмпаглифлозина на экскрецию глюкозы с мочой связан с осмотическим диурезом, что может повлиять на состояние гидратации. У пациентов в возрасте 75 лет и старше может быть повышен риск гиповолемии. У большинства таких пациентов, получавших эмпаглифлозин, отмечались нежелательные реакции, связанные с гиповолемией, по сравнению с приемом плацебо (см. раздел 4.8). В связи с этим в случае одновременного приема с лекарственными препаратами, которые могут привести к гиповолемии (например, диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), следует обращать особое внимание на прием жидкости такими пациентами.

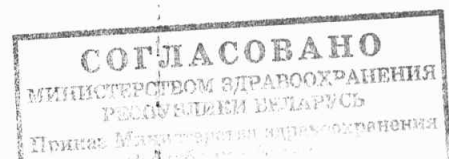
Осложненные инфекции мочевыводящих путей

Сообщалось о случаях осложненных инфекций мочевыводящих путей, включая пиелонефрит и уросепсис, у пациентов, получавших эмпаглифлозин (см. раздел 4.8). У пациентов с осложненными инфекциями мочевыводящих путей следует рассмотреть возможность временного прекращения применения эмпаглифлозина.

Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)

Сообщалось о случаях некротизирующего фасциита промежности (также известного как гангрена Фурнье) у пациентов женского и мужского пола с сахарным диабетом, принимающих ингибиторы SGLT2. Это редкое, но серьезное и потенциально опасное для жизни явление, которое требует срочного хирургического вмешательства и антибактериальной терапии.

Пациентам следует рекомендовать обратиться к врачу, если они наблюдают сочетание симптомов: боль, чувствительность, покраснение или припухлость в области половых органов или промежности на фоне лихорадки или недомогания. Необходимо иметь в виду, что некротизирующему фасцииту могут предшествовать урогенитальная инфекция или абсцесс промежности. При подозрении на гангрену Фурнье применение препарата следует прекратить и немедленно начать лечение (включая антибактериальную терапию и хирургическое лечение).



3215Б-2025

Ампутации нижних конечностей

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

Нарушение функции печени

В ходе клинических исследований сообщалось о случаях поражения печени при применении эмпаглифлозина. Причинная связь между эмпаглифлозином и поражением печени не установлена.

Повышенный гематокрит

При применении эмпаглифлозина наблюдалось увеличение гематокрита (см. раздел 4.8).

Хроническая болезнь почек

Лечение эмпаглифлозином может быть более эффективным у пациентов с альбуминурией.

Инфильтративное заболевание или кардиомиопатия Такоцубо

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

Лабораторный анализ мочи

В связи с механизмом действия препарата у пациентов, принимающих Эмпаглифлозин-Риб, тест на определение глюкозы в моче будет положительным.

Влияние на результаты теста на 1,5-ангидроглюцитол

Мониторинг 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 мониторинга гликемического контроля.

Вспомогательные вещества

Эмпаглифлозин-Риб содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, которые характеризуются непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или мальабсорбцией глюкозы-галактозы, не следует применять данный препарат.

Эмпаглифлозин-Риб содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке, т.е. практически «не содержит натрия».

4.5 ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Фармакодинамические взаимодействия*Диуретики*

Эмпаглифлозин может усиливать диуретический эффект тиазидных и петлевых диуретиков и повышать риск дегидратации и гипотензии (см. раздел 4.4).

Инсулин и стимуляторы секреции инсулина

Инсулин и стимуляторы секреции инсулина, такие как препараты сульфонилмочевины, могут повысить риск гипогликемии. Для снижения риска гипогликемии может быть рекомендовано снижение дозы инсулина или стимулятора секреции инсулина при применении в комбинации с эмпаглифлозином (см. разделы 4.2 и 4.8).

Фармакокинетические взаимодействия*Влияние других лекарственных препаратов на эмпаглифлозин*

Данные *in vitro* указывают, что основным путем метаболизма эмпаглифлозина у человека является глюкуронидация с участием уридин-5'-дифосфоглюкуроносилтрансфераз UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 и UGT2B7. Эмпаглифлозин является субстратом поглощающих транспортеров OAT3, OATP1B1 и OATP1B3 у человека, но не OAT1 и

3215Б-2025

ОСТ2. Эмпаглифлозин является субстратом Р-гликопротеина (Р-рр) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

Одновременное применение эмпаглифлозина с пробенецидом, ингибитором ферментов UGT и OAT3, привело к увеличению максимальной концентрации в плазме ($C_{\max}$) эмпаглифлозина на 26% и площади под кривой концентрация-время (AUC) на 53%. Данные изменения не считались клинически значимыми.

Влияние индукции UGT (например, индукции рифампицином или фенитоином) на эмпаглифлозин не изучалось. Одновременный прием с индукторами ферментов UGT не рекомендуется в связи с потенциальным риском снижения эффективности. При необходимости одновременного приема индуктора данных ферментов UGT следует проводить мониторинг гликемического контроля для оценки реакции на Эмпаглифлозин-Риб.

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

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

Экспозиция эмпаглифлозина была схожей при одновременном приеме с верапамилом, ингибитором Р-рр, и без него, что доказывает отсутствие клинически значимого влияния ингибирования Р-рр на эмпаглифлозин.

Исследования взаимодействия указывают на то, что на фармакокинетику эмпаглифлозина не влияет сопутствующий прием метформина, глимегирида, пиоглитазона, ситаглиптина, линаглиптина, варфарина, верапамила, рамиприла, симвастатина, торасемида и гидрохлоротиазида.

Влияние эмпаглифлозина на другие лекарственные препараты

Эмпаглифлозин может увеличивать выведение лития почками, а уровень лития в крови может снижаться. После начала лечения эмпаглифлозином и изменения его дозы следует чаще контролировать концентрацию лития в сыворотке. Пожалуйста, направьте пациента к врачу, назначающему литий, для контроля концентрации лития в сыворотке.

Основываясь на исследованиях *in vitro* эмпаглифлозин не вызывает ингибирование, инактивацию или индукцию изоформ CYP450. Эмпаглифлозин не ингибирует UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 или UGT2B7. Поэтому лекарственные взаимодействия с участием основных изоформ CYP450 и UGT с эмпаглифлозином и одновременно принимаемыми субстратами этих ферментов считаются маловероятными.

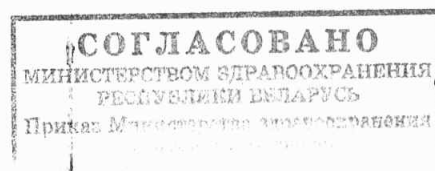
В терапевтических дозах эмпаглифлозин не ингибирует Р-рр. На основании исследований *in vitro* взаимодействие эмпаглифлозина с действующими веществами, которые являются субстратами Р-рр, считается маловероятным. Одновременное применение эмпаглифлозина с дигоксином, субстратом Р-рр, привело к увеличению $C_{\max}$ дигоксина на 14% и увеличению AUC на 6%. Данные изменения не считались 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, глимегирида, пиоглитазона, ситаглиптина, линаглиптина, симвастатина, варфарина, рамиприла, дигоксина, диуретиков и оральных контрацептивов.

4.6 ФЕРТИЛЬНОСТЬ, БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Беременность



3215Б-2025

Отсутствуют данные о применении эмпаглифлозина у беременных женщин. Исследования на животных показали, что эмпаглифлозин проникает через плаценту на поздних сроках беременности в очень незначительном количестве, но не оказывает прямое или опосредованное негативное воздействие на раннее эмбриональное развитие. Однако исследования на животных показали неблагоприятное воздействие на постнатальное развитие (см. раздел 5.3). В качестве меры предосторожности предпочтительно избегать применения препарата Эмпаглифлозин-Риб во время беременности.

Кормление грудью

Отсутствуют данные об экскреции эмпаглифлозина в грудное молоко у человека. Токсикологические данные, полученные в исследовании на животных, свидетельствуют об экскреции эмпаглифлозина в молоко. Риск для новорожденного/младенца не может быть исключен. Эмпаглифлозин-Риб не следует принимать в период грудного вскармливания.

Фертильность

Исследования влияния эмпаглифлозина на фертильность человека не проводились. Исследования на животных не указывают на прямое или опосредованное негативное воздействие на фертильность (см. раздел 5.3).

4.7 ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ

Эмпаглифлозин оказывает незначительное влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Пациентам следует рекомендовать принимать меры предосторожности во избежание гипогликемии во время вождения автотранспорта и управления механизмами, особенно при применении препарата в сочетании с производными 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, препаратом сульфонилмочевины, пиоглитазоном, ингибиторами DPP-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 аналогична плацебо. Наиболее часто сообщаемой нежелательной реакцией была гипогликемия при приеме с препаратом сульфонилмочевины или инсулином (см. описание отдельных нежелательных реакций).

Сердечная недостаточность

В исследования 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 реакциями в исследовании EMPA-KIDNEY были подагра (эмпаглифлозин: 7,0%, плацебо: 8,0%) и острое поражение почек (эмпаглифлозин: 2,8%, плацебо: 3,5%), о которых чаще сообщалось у пациентов, принимавших плацебо.

Общий профиль безопасности эмпаглифлозина в целом был одинаковым для всех изученных показаний.

НД РБ

3215Б-2025

Список нежелательных реакций

Нежелательные реакции, классифицированные по системно-органным классам и предпочтительным терминам MedDRA, зарегистрированные у пациентов, которые получали эмпаглифлозин в плацебо-контролируемых исследованиях, представлены ниже. Нежелательные реакции перечислены по абсолютной частоте. Параметры частоты определяются следующим образом: 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 (не может быть оценена по имеющимся данным).

Инфекции и инвазии: часто – вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции^a, инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит и уросепсис)^a; редко – некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)*.

Нарушения метаболизма и питания: очень часто – гипогликемия (при применении с препаратами сульфонилмочевины или инсулином)^a; часто – жажда; нечасто – кетоацидоз*.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – запор.

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

Нарушения со стороны сосудов: очень часто – гиповолемия^a.

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

Лабораторные и инструментальные данные: часто – повышенный уровень липидов в сыворотке^a; нечасто – повышенный уровень креатинина в крови/сниженная скорость клубочковой фильтрации^a, повышенный гематокрит^a.

^a См. подразделы ниже для дополнительной информации.

* См. раздел 4.4.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гипогликемия

Частота гипогликемии зависела от фоновой терапии в соответствующих исследованиях и была сходной у пациентов, принимавших эмпаглифлозин и 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 препаратом 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 препарата 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), и в дополнительной терапии к инсулину с введением в режиме многократных ежедневных 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 препаратом сульфонилмочевины или инсулином (эмпаглифлозин 10 мг: 6,5%, плацебо: 6,7%).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

3215Б-2025

Тяжелая гипогликемия (случаи, требующие медицинской помощи)

Увеличение частоты развития тяжелой гипогликемии не наблюдалось у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо в виде монотерапии, дополнительной терапии к метформину, дополнительной терапии к метформину и препарату 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 тяжелой гипогликемии была выше при приеме в качестве дополнительной терапии к базальному инсулину с или без метформина и с или без препарата 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 ежедневных 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 и плацебо в качестве дополнительной терапии к препарату сульфонилмочевины или инсулину (эмпаглифлозин 10 мг: 2,2%, плацебо: 1,9%).

Вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции

Вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции возникали чаще у пациентов, принимавших эмпаглифлозин (эмпаглифлозин 10 мг: 4,0%, эмпаглифлозин 25 мг: 3,9%), по сравнению с плацебо (1,0%). Инфекции чаще отмечались у женщин, получавших эмпаглифлозин по сравнению с плацебо, у мужчин разница в частоте возникновения была менее выраженной. Генитальные инфекции были легкой или умеренной степени тяжести.

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) чаще наблюдалось у пациентов, принимающих эмпаглифлозин (эмпаглифлозин 10 мг: 3,5%, эмпаглифлозин 25 мг: 3,3%), по сравнению с плацебо (1,4%). Интенсивность учащенного мочеиспускания была в основном легкой или умеренной. Частота случаев никтурии была сопоставимой для плацебо и эмпаглифлозина (< 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 инфекций мочевыводящих путей, о которых сообщалось как о нежелательных явлениях, была подобной у пациентов, получавших эмпаглифлозин 25 мг и плацебо (7,0% и 7,2%), и выше при применении эмпаглифлозина 10 мг (8,8%). Так же, как и в случае применения плацебо, инфекции мочевыводящих путей чаще возникали при применении эмпаглифлозина у пациентов с хроническими или рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей в анамнезе. Интенсивность (легкая, умеренная,

32.15Б-2025

тяжелая) инфекций мочевыводящих путей была подобной у пациентов, получавших эмпаглифлозин и плацебо. Инфекции мочевыводящих путей возникали чаще у женщин, получавших эмпаглифлозин, по сравнению с приемом плацебо; у мужчин разницы не было.

Гиповолемия

Общая частота гиповолемии (включая предварительно установленные термины снижение артериального давления (амбулаторно), снижение систолического артериального давления, дегидратация, гипотензия, гиповолемия, ортостатическая гипотензия и обморок) была сопоставима у пациентов, получавших эмпаглифлозин (эмпаглифлозин 10 мг: 0,6%, эмпаглифлозин 25 мг: 0,4%) и плацебо (0,3%). Частота случаев гиповолемии была повышена у пациентов в возрасте 75 лет и старше, получавших 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

Общая частота пациентов с повышенным уровнем креатинина в крови и сниженной скоростью клубочковой фильтрации была сопоставима при применении эмпаглифлозина и плацебо (повышение уровня креатинина в крови: 0,6% при приеме эмпаглифлозина 10 мг, 0,1% при приеме эмпаглифлозина 25 мг, 0,5% при приеме плацебо; снижение скорости клубочковой фильтрации: 0,1% при приеме эмпаглифлозина 10 мг, 0% при приеме эмпаглифлозина 25 мг, 0,3% при приеме плацебо).

Первоначальное повышение креатинина и первоначальное уменьшение рСКФ у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, были, как правило, преходящими при продолжающемся лечении или обратимыми при прекращении лечения препаратом. Соответственно в исследовании EMPA-REG OUTCOME у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, наблюдалось первоначальное снижение 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 острые гемодинамические изменения могут играть роль в этих изменениях функции почек. Это явление также наблюдалось в исследованиях сердечной недостаточности EMPEROR и исследовании EMPA-KIDNEY.

Повышенный уровень липидов в сыворотке

Средний процент повышения от исходного уровня для эмпаглифлозина 10 мг и 25 мг по сравнению с плацебо составил соответственно: общий холестерин 4,9% и 5,7% по сравнению с 3,5%; холестерин липопротеинов высокой плотности 3,3% и 3,6% по сравнению с 0,4%; 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 уровнем составили 3,4% и 3,6% для эмпаглифлозина в дозе 10 мг и 25 мг соответственно по сравнению с 0,1% для плацебо. В исследовании EMPA-REG OUTCOME значения гематокрита вернулись к исходным значениям через 30 дней после прекращения лечения.

Дети и подростки

В исследовании ДИНАМО приняли участие 157 детей в возрасте 10 лет и старше с сахарным диабетом 2 типа, из которых 52 пациента принимали эмпаглифлозин, 52 – линаглиптин и 53 – плацебо.

Во время плацебо-контролируемой фазы наиболее частой нежелательной реакцией была гипогликемия с более высоким общим количеством случаев у пациентов в объединенной группе эмпаглифлозина в сравнении с группой плацебо (объединенная группа эмпаглифлозина 10 мг и 25 мг: 23,1%, группа плацебо: 9,4%). Ни один из этих случаев не был тяжелым и не требовал медицинской помощи.

В целом профиль безопасности у детей был аналогичен профилю безопасности у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

3215Б-2025

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 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: <http://www.rceth.by>.

4.9 ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

В ходе контролируемых клинических исследований разовые дозы эмпаглифлозина до 800 мг у здоровых добровольцев и несколько ежедневных доз эмпаглифлозина до 100 мг у пациентов с сахарным диабетом 2 типа не вызвали какой-либо токсичности. Эмпаглифлозин усиливал выделение глюкозы с мочой, что вело к увеличению объема мочи. Выявленное увеличение объема мочи не зависело от дозы и не являлось клинически значимым. Опыт применения доз выше 800 мг у людей отсутствует.

Лечение

В случае передозировки лечение проводят в соответствии с клиническим состоянием 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 высокоактивным (IC_{50} 1,3 нмоль) селективным и конкурентным ингибитором SGLT2. Эмпаглифлозин не ингибирует другие переносчики глюкозы, которые играют важную роль в доставке глюкозы к периферическим тканям; его селективность к SGLT2 в 5000 раз выше по сравнению с SGLT1, основным переносчиком, ответственным за абсорбцию глюкозы в кишечнике. SGLT2 в высокой степени экспрессируется в почках, тогда как его экспрессия в других тканях отсутствует или очень низкая. Он отвечает, как основной транспортер, за реабсорбцию глюкозы из клубочкового фильтрата обратно в кровоток. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и гипергликемией фильтруется и реабсорбируется большее количество глюкозы.

Эмпаглифлозин улучшает гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем снижения почечной реабсорбции глюкозы. Количество глюкозы, удаляемой почками посредством этого глюкоуретического механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и скорости клубочковой фильтрации. Ингибирование SGLT2 у пациентов с диабетом 2 типа и гипергликемией приводит к избыточной экскреции глюкозы с мочой. Кроме того, начало применения эмпаглифлозина увеличивает выведение натрия, что приводит к осмотическому диурезу и уменьшению внутрисосудистого объема.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа экскреция глюкозы с мочой увеличивается сразу после приема первой дозы эмпаглифлозина и сохраняется в течение 24-часового интервала дозирования. 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 уровня глюкозы в плазме.

Эмпаглифлозин улучшает уровни глюкозы в плазме как натощак, так и после приема пищи. Механизм действия эмпаглифлозина не зависит от функции β -клеток и пути инсулина, что способствует снижению риска развития гипогликемии. Отмечен позитивный эффект в отношении маркеров функции β -клеток, в том числе гомеостатической модели оценки функции β -клеток (НОМА- β). Кроме того, выделение глюкозы почками вызывает потерю калорий, что сопровождается уменьшением объема жировой ткани и массы тела. Глюкозурия, отмечаемая при применении эмпаглифлозина, сопровождается диурезом, что может способствовать устойчивому и умеренному снижению артериального давления.

Эмпаглифлозин также уменьшает реабсорбцию натрия и увеличивает доставку натрия в дистальные каналцы. Это может влиять на несколько физиологических функций, включая, но не ограничиваясь ими: усиление тубуло-гломерулярной обратной связи и снижение внутриклубочкового давления, снижение как преднагрузки, так и постнагрузки на сердце, подавление симпатической активности и снижение напряжения стенки левого желудочка, о чем свидетельствуют более низкие значения NT-proBNP, которые могут оказывать благотворное влияние 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.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Абсорбция

Фармакокинетика эмпаглифлозина подробно изучена у здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом 2 типа. После перорального приема эмпаглифлозин быстро всасывался, максимальная концентрация в плазме достигалась при медианном $t_{\max}$ (время достижения максимальной концентрации) 1,5 часа после приема дозы. После этого концентрации в плазме снижались двухфазным образом 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 для эмпаглифлозина 10 мг и 4740 нмоль*ч/л и 687 нмоль/л для эмпаглифлозина 25 мг при приеме один раз в сутки. Системная экспозиция эмпаглифлозина увеличивалась пропорционально дозе. Фармакокинетические параметры эмпаглифлозина при однократном приеме и в равновесном состоянии были похожи, что позволяет предположить линейность фармакокинетики относительно времени. Клинически значимых различий в фармакокинетике эмпаглифлозина между здоровыми добровольцами и пациентами с сахарным диабетом 2 типа не выявлено.

Прием эмпаглифлозина 25 мг после приема высококалорийной пищи с высоким содержанием жира привел к незначительному снижению экспозиции; 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 можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Очевидный объем распределения в период равновесной концентрации составлял 73,8 л на основе популяционного фармакокинетического анализа. После перорального приема здоровыми добровольцами раствора [^{14}C]-эмпаглифлозина распределение среди эритроцитов составляло примерно 37%, а связывание с белками плазмы составляло 86%.

Биотрансформация



32155-2025

В плазме человека не обнаружено основных метаболитов эмпаглифлозина, а наиболее распространенными метаболитами были три глюкуронидных конъюгата (2-, 3- и 6-О-глюкуронид). Системная экспозиция каждого метаболита составляла менее 10% от общего количества препарат-связанного материала. Исследования *in vitro* показали, что основным путем метаболизма эмпаглифлозина у человека является глюкуронидация с помощью уридин-5'-дифосфо-глюкуронозилтрансфераз UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 и UGT1A9.

Элиминация

На основании популяционного фармакокинетического анализа очевидный конечный период полувыведения эмпаглифлозина составил 12,4 часа, а очевидный пероральный клиренс составил 10,6 л/час. Межсубъектная и остаточная вариабельность перорального клиренса эмпаглифлозина составила 39,1% и 35,8% соответственно. При приеме один раз в сутки равновесная концентрация эмпаглифлозина в плазме достигалась при приеме пятой дозы. В соответствии с периодом полувыведения в равновесном состоянии наблюдалось накопление до 22% относительно AUC в плазме. После перорального приема раствора [^{14} C]-эмпаглифлозина здоровыми добровольцами примерно 96% радиоактивности, связанной с препаратом, выводилось с калом (41%) или мочой (54%). Большая часть связанной с препаратом радиоактивности, выведенной с калом, и примерно половина связанной с препаратом радиоактивности, выведенной с мочой, представляла собой неизмененный исходный препарат.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней или тяжелой степени ($\text{pСКФ} < 30 - < 90$ мл/мин/1,73 м²) и у пациентов с почечной недостаточностью/терминальной стадией болезни почек значения AUC эмпаглифлозина увеличивались примерно на 18%, 20%, 66% и 48% соответственно по сравнению с субъектами с нормальной функцией почек. Максимальные уровни эмпаглифлозина в плазме были одинаковыми у пациентов с умеренным нарушением функции почек и почечной недостаточностью/терминальной стадией болезни почек и у пациентов с нормальной функцией почек. Максимальные уровни эмпаглифлозина в плазме были примерно на 20% выше у субъектов с почечной недостаточностью легкой и тяжелой степени тяжести по сравнению с субъектами с нормальной функцией почек. Популяционный фармакокинетический анализ показал, что очевидный пероральный клиренс эмпаглифлозина уменьшался по мере снижения pСКФ , что приводило к увеличению экспозиции препарата.

Пациенты с нарушением функции печени

У субъектов с печеночной недостаточностью легкой, умеренной и тяжелой степени согласно классификации Чайлд-Пью, значения AUC эмпаглифлозина увеличивались примерно на 23%, 47% и 75%, а C_{max} примерно на 4%, 23% и 48% соответственно по сравнению с субъектами 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 индексом массы тела 30, 35 и 45 кг/м² соответственно по сравнению с пациентами с индексом массы тела 25 кг/м².

Пол

По данным популяционного фармакокинетического анализа пол не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику эмпаглифлозина.

Раса

При проведении популяционного фармакокинетического анализа рассчитанное значение AUC было на 13,5% выше у пациентов азиатского происхождения с индексом массы тела

25 кг/м² по сравнению с пациентами неазиатского происхождения с индексом массы тела 25 кг/м².

Пациенты пожилого возраста

По данным популяционного фармакокинетического анализа возраст не оказывал клинически значимого влияния 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 таковым у взрослых субъектов.

В педиатрическом исследовании III фазы изучали фармакокинетику и фармакодинамику (изменение HbA_{1c} по сравнению с исходным уровнем) эмпаглифлозина в дозе 10 мг с возможным увеличением дозы до 25 мг у детей и подростков в возрасте от 10 до 17 лет с сахарным диабетом 2 типа. Наблюдавшаяся взаимосвязь между воздействием и реакцией была в целом сопоставимой у взрослых и детей, и подростков. Пероральный прием эмпаглифлозина приводил к воздействию в пределах диапазона, наблюдавшегося у взрослых пациентов.

Наблюдавшиеся средние геометрические минимальные концентрации и средние геометрические концентрации через 1,5 часа после приема препарата в равновесном состоянии составляли 26,6 нмоль/л и 308 нмоль/л при приеме эмпаглифлозина в дозе 10 мг один раз в сутки и 67,0 нмоль/л и 525 нмоль/л при приеме эмпаглифлозина в дозе 25 мг один раз в сутки.

5.3 ДАННЫЕ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Доклинические данные не выявили специфической опасности для человека, основываясь на традиционных исследованиях фармакологической безопасности, генотоксичности, фертильности и раннего эмбрионального развития.

В долгосрочном исследовании токсичности на грызунах и собаках признаки токсичности наблюдались при экспозиции выше 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 уменьшение массы тела и жировой ткани, увеличение потребления пищи, диарею, дегидратацию, снижение сывороточного уровня глюкозы и увеличение других параметров сыворотки, отражающих повышенный белковый метаболизм 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 канальцев и лоханок при клинической экспозиции AUC эмпаглифлозина приблизительно в 4 раза превышающей дозу 25 мг.

Эмпаглифлозин не является генотоксичным.

В исследовании канцерогенности продолжительностью 2 года эмпаглифлозин не вызывал увеличения количества опухолей у самок крыс при применении доз до максимальной дозы 700 мг/кг/сутки, что соответствует примерно 72-кратной максимальной клинической экспозиции AUC 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-кратной максимальной клинической экспозиции 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-кратной максимальной клинической

экспозиции 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-кратной максимальной клинической экспозиции 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-кратной максимальной клинической экспозиции эмпаглифлозина. Механизм появления данных опухолей зависит от естественной предрасположенности самцов мышей к почечной патологии и не соответствует метаболическим механизмам людей. Считается, что появление опухолей почек у самцов мышей не относится к человеку.

При экспозициях, 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 искривление костей конечностей у крыс и увеличение эмбриофетальных потерь у кроликов.

В исследованиях пре- и постнатальной токсичности на крысах, снижение массы тела потомства наблюдалось при экспозиции эмпаглифлозина на мать в дозах, приблизительно в 4 раза превышающих максимальную клиническую экспозицию. Подобные эффекты не наблюдались при системной экспозиции, эквивалентной максимальной клинической экспозиции эмпаглифлозина. Актуальность данного эффекта для людей не выяснена.

В исследовании ювенильной токсичности у крыс при введении эмпаглифлозина с 21 до 90 дня постнатального периода 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:

Лактозы моногидрат,
целлюлоза микрокристаллическая,
гидроксипропилцеллюлоза,
кроскармеллоза натрия,
кремния диоксид коллоидный безводный,
магния стеарат.

Состав пленочной оболочки: Опадрай® желтый 02F22025:

гипромеллоза,
титана диоксид (E171),
макрогол / полиэтиленгликоль,
железа оксид желтый (E172),
тальк.

6.2 НЕСОВМЕСТИМОСТЬ

Не применимо.

6.3 СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

6.4 ОСОБЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ХРАНЕНИИ



Хранить при температуре не выше 25°C.

НД РБ
3215Б-2025

6.5 ХАРАКТЕРИ И СОДЕРЖАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ УПАКОВКИ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из прозрачной ПВХ пленки и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги.

3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

6.6 ОСОБЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ УНИЧТОЖЕНИИ ИСПОЛЬЗОВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИЛИ ОТХОДОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИЛИ РАБОТЫ С НИМ

Нет особых требований.

Любой неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать установленном порядке.

6.7 УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Реб-Фарма».

223216, Республика Беларусь, Минская обл., Червенский р-н, г.п. Смиловичи, ул. Садовая, 1, тел./факс: (+375) 17 240 26 35, e-mail: rebpharma@rebpharma.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Эмпаглифлозин-Реб доступна на веб-сайте УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: www.rceth.by.

