

Склад

діюча речовина: емпагліфлозин;

1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; гідроксипропілцелюлоза; натрію кроскармелоза; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат; оболонка Opadry® Yellow 02B38190 (гіпромелоза 2910, титану діоксид (E171), тальк, макрогол 400, заліза оксид жовтий (E172)).

Лікарська форма

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 10 мг: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, блідо-жовтого кольору зі скошеними краями, з тисненням символу компанії «Boehringer Ingelheim» на одній стороні та тисненням «S10» на іншій.

Фармакотерапевтична група

Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інші препарати для зниження рівня глюкози в крові, за винятком інсулінів. Код АТХ A10B K03.

Фармакодинаміка

Механізм дії

Емпагліфлозин є оборотним сильнодіючим (IC_{50} 1,3 нмоль) і селективним конкурентним інгібітором натрій-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2). Емпагліфлозин не інгібує інші транспортери глюкози, які відіграють важливу роль у доставці глюкози у периферичні тканини, і є в 5000 разів більш селективним відносно SGLT2 порівняно з SGLT1, основним транспортером, відповідальним за поглинання глюкози в кишечнику. SGLT2 експресується на високому рівні в нирках, тоді як експресія в інших тканинах відсутня або дуже низька. Він відповідає як основний транспортер за реабсорбцію глюкози з просвіту каналців назад до кровотоку. У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та гіперглікемією фільтрується і поглинається більша кількість глюкози.

Емпагліфлозин покращує глікемічний контроль у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу за рахунок зниження реабсорбції глюкози нирками. Кількість глюкози, що

виводиться нирками шляхом цього глюкуретичного механізму, залежить від концентрації глюкози в крові і швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Інгібування SGLT2 у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та гіперглікемією призводить до підвищеної екскреції глюкози з сечею. Крім того, емпагліфлозин збільшує екскрецію натрію, що призводить до осмотичного діурезу та зменшує інтраваскулярний об'єм.

У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу екскреція глюкози збільшувалась одразу після першої дози емпагліфлозину і зберігалась протягом 24-годинного інтервалу дозування. Збільшення екскреції глюкози з сечею зберігалось в кінці 4-тижневого періоду лікування і в середньому становило близько 78 г/добу. Збільшення екскреції глюкози з сечею призводило до негайного зниження рівнів глюкози в плазмі крові у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

Емпагліфлозин покращує рівні глюкози в плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Механізм дії емпагліфлозину не залежить від функції бета-клітин та шляху дії інсуліну, що сприяє зниженню ризику гіпоглікемії. Було відзначено покращення маркерів функції бета-клітин, в тому числі гомеостатичної моделі оцінки функції β -клітин (НОМА- β). Крім того, виділення глюкози з сечею спричиняє втрату калорій, пов'язану зі зниженням жирів і зменшенням маси тіла. Глюкозурія, що спостерігалась при застосуванні емпагліфлозину, супроводжується діурезом, що може сприяти довготривалому і помірному зниженню артеріального тиску. Глюкозурія, натрійурез та осмотичний діурез, що спостерігаються при застосуванні емпагліфлозину, можуть сприяти покращенню серцево-судинних прогнозів.

Клінічна ефективність та безпека

Покращення глікемічного контролю і зменшення рівня серцево-судинних захворювань та смертності є невід'ємною частиною лікування цукрового діабету 2 типу.

Лікування емпагліфлозином окремо та в комбінації з метформіном, піоглітазоном, сульфонілсечовиною, інгібіторами DPP-4 та інсуліном призводило до клінічно значущого покращення рівнів HbA_{1c}, глюкози в плазмі крові натще (FPG), маси тіла, систолічного та діастолічного артеріального тиску. При застосуванні емпагліфлозину в дозі 25 мг підвищилася частка пацієнтів, які досягли цільового рівня HbA_{1c} менш ніж 7%, і знизилася кількість пацієнтів, які потребували глікемічної терапії, у порівнянні із застосуванням емпагліфлозину в дозі 10 мг і плацебо. Чим вищим був рівень HbA_{1c} на вихідному рівні, тим більшим було його зниження під дією препарату.

Крім того, емплагліфлозин як доповнення до стандартної терапії знижує рівень серцево-судинної смертності та серцево-судинних захворювань у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Серцево-судинні прогнози

Плацебо-контрольоване дослідження подвійної анонімності EMPA-REG OUTCOME порівнювало ефективність застосування емплагліфлозину у дозах 10 мг та 25 мг та застосування плацебо, як доповнення до стандартної терапії пацієнтам із цукровим діабетом 2 типу та встановленими серцево-судинними захворюваннями.

Емплагліфлозин переважав плацебо у запобіганні смерті внаслідок серцево-судинних захворювань, нелетального інфаркту міокарда або нелетального інсульту. Ефект був обумовлений значним скороченням серцево-судинної смертності без суттєвих змін щодо нелетального інфаркту міокарда або нелетального інсульту. Зниження смертності при серцево-судинних захворюваннях було порівнянним для емплагліфлозину 10 мг та 25 мг (див. графік нижче) і підтверджено покращенням загального виживання (табл. 1).

Ефективність запобігання серцево-судинній смертності не була остаточно встановлена у пацієнтів, які застосовували емплагліфлозин одночасно з інгібіторами DPP-4, та у пацієнтів негроїдної раси, оскільки представлення цих груп у дослідженні EMPA-REG OUTCOME було обмеженим.

Таблиця 1

Ефект лікування за основними критеріями оцінки, їх компонентами та смертністю^a

Показник ефективності	Плацебо N=2333	Емплагліфлозин b N=4687
Час до виникнення першого летального випадку внаслідок серцево-судинних захворювань, нелетального інфаркту міокарда або нелетального інсульту), N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)

Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95,02% довірчий інтервал (ДІ))*		0,86 (0,74; 0,99)
р-значення для переваги		0,0382
Смерть внаслідок серцево-судинних захворювань, N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95% ДІ)		0,62 (0,49; 0,77)
р-значення		<0.0001
Нелетальний інфаркт міокарда, N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95% ДІ)		0,87 (0,70; 1,09)
р-значення		0,2189
Нелетальний інсульт, N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95% ДІ)		1,24 (0,92; 1,67)
р-значення		0,1638
Загальна смертність, N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95% ДІ)		0,68 (0,57; 0,82)

р-значення		<0.0001
Смертність, не пов'язана із серцево-судинними захворюваннями, N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95% ДІ)		0,84 (0,60; 1,16)

^a Дані, отримані у пацієнтів, що проходили лікування (тобто пацієнтів, які отримали щонайменше одну дозу досліджуваного лікарського засобу).

^b Об'єднані дози емплагліфлозину 10 мг і 25 мг.

* Оскільки результати дослідження були включені в проміжний аналіз, застосовується двосторонній довірчий інтервал 95,02%, який відповідає значенням $p < 0,0498$ для значущості.

Час до настання смерті внаслідок серцево-судинних захворювань у дослідженні EMPA-REG OUTCOME.

Серцева недостатність, що вимагає госпіталізації

В ході дослідження EMPA-REG OUTCOME емплагліфлозин знижував ризик розвитку серцевої недостатності, яка потребувала госпіталізації, порівняно з плацебо (група емплагліфлозину – 2,7 %; група плацебо – 4,1 %; ВР 0,65, 95 % ДІ 0,50; 0,85).

-

Нефропатія

В ході дослідження EMPA-REG OUTCOME при визначенні часу до настання першого епізоду нефропатії ВР становив 0,61 (95 % ДІ 0,53; 0,70) в групі емплагліфлозину (12,7 %) порівняно з групою плацебо (18,8 %).

Крім цього, емплагліфлозин підвищував ризик (ВР 1,82; 95 % ДІ 1,40; 2,37) розвитку стійкої нормо- або мікроальбумінурії (49,7 %) у пацієнтів з макроальбумінурією на початку дослідження порівняно з плацебо (28,8 %).

Фармакокінетика

Всмоктування

Фармакокінетика емпагліфлозину широко описана у здорових добровольців та пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Після прийому перорально емпагліфлозин швидко поглинався, пікова концентрація в плазмі крові відзначалася при середньому $t_{\max}$ 1,5 години після прийому препарату. Після цього концентрація в плазмі знижувалась двофазно, зі швидкою фазою розподілу та відносно повільною кінцевою фазою. Середні показники площі під кривою «концентрація-час» (AUC) та максимальної концентрації ($C_{\max}$) в плазмі крові у стані спокою становили 1870 нмоль/год та 259 нмоль/л для емпагліфлозину 10 мг та 4740 нмоль/год та 687 нмоль/л для емпагліфлозину 25 мг 1 раз на добу. Системна дія емпагліфлозину збільшувалась пропорційно дозі. Фармакокінетичні параметри емпагліфлозину у стані спокою після введення одноразової дози були подібними, що вказує на лінійну фармакокінетику відносно часу. Клінічно достовірної різниці щодо фармакокінетики емпагліфлозину між здоровими добровольцями та пацієнтами з цукровим діабетом 2 типу не було.

Введення емпагліфлозину 25 мг після прийому висококалорійної їжі з високим вмістом жирів обумовило деяке зниження його впливу: AUC знизилась приблизно на 16 %, а $C_{\max}$ – приблизно на 37 % порівняно з прийомом натще. Цей вплив прийому їжі на фармакокінетику емпагліфлозину не вважається клінічно значущим. Емпагліфлозин можна приймати незалежно від прийому їжі.

Розподіл

Об'єм розподілу у стані спокою становить 73,8 л. Після введення перорального розчину [^{14}C]-емпагліфлозину здоровим добровольцям розподіл еритроцитів становив приблизно 37 %, а зв'язування з білками плазми – 86 %.

Біотрансформація

Істотні метаболіти емпагліфлозину у плазмі крові людини не виявлялись. Найбільш поширеними метаболітами були три кон'югати глюкуроніду (2-, 3- та 6-О глюкуронід). Системна експозиція кожного метаболіту складала менше ніж 10% від загальної експозиції препарату. Дослідження *in vitro* вказують на те, що основним шляхом метаболізму емпагліфлозину у людини є глюкуронідація уридин-5'-дифосфоглюкуроносилтрансферазами UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 та UGT1A9.

Виведення

Термінальний період напіввиведення емпагліфлозину становить 12,4 години, а очевидний пероральний кліренс – 10,6 л/год. Міжсуб'єктна та залишкова варіабельність для кліренсу перорального емпагліфлозину складала 39,1% та

35,8% відповідно. При застосуванні один раз на добу концентрації емплагліфлозину в плазмі крові у стані спокою досягались до 5-ї дози. Узгоджується з періодом напіввиведення, до 22 % накопичення (відносно AUC у плазмі крові) спостерігалось у стані спокою. Після введення перорального розчину [^{14}C]-емпагліфлозину здоровим добровольцям приблизно 96 % міченої речовини виводилося з калом (41 %) та сечею (54 %). Більша частина міченої речовини у незміненому вигляді виводилася з калом та близько половини міченої речовини у незміненому вигляді виводилося з сечею.

Спеціальні категорії пацієнтів

Пацієнти з нирковою недостатністю

У пацієнтів з легкими, помірними або тяжкими порушеннями функцій нирок ($\text{pШКФ} < 30$ - < 90 мл/хв/1,73 м²) та пацієнтів з нирковою недостатністю/термінальною стадією хронічної ниркової недостатності (ТСХНН) AUC емплагліфлозину збільшилась приблизно на 18 %, 20 %, 66 % та 48 % відповідно, порівняно з суб'єктами з нормальною нирковою функцією. Пікові рівні емплагліфлозину у плазмі крові були подібними у пацієнтів з помірними порушеннями функцій нирок та нирковою недостатністю / ТСХНН, порівняно з суб'єктами з нормальною функцією нирок. Пікові рівні емплагліфлозину у плазмі крові були приблизно на 20% вищими у пацієнтів з легкими та тяжкими порушеннями функцій нирок, порівняно з суб'єктами з нормальною функцією нирок. З огляду на фармакокінетику у суб'єктів, очевидний пероральний кліренс емплагліфлозину зменшувався зі зниженням pШКФ , що обумовлює підсилення дії препарату.

Пацієнти з печінковою недостатністю

У пацієнтів з легкою, помірною та тяжкою печінковою недостатністю відповідно до класифікації Чайлда - П'ю AUC емплагліфлозину збільшилась приблизно на 23 %, 47 % та 75 %, а C_{max} – приблизно на 4 %, 23 % та 48 % відповідно, порівняно з суб'єктами з нормальною функцією печінки.

Індекс маси тіла

Індекс маси тіла не мав клінічно значущого впливу на фармакокінетику емплагліфлозину. AUC була на 5,82 %, 10,4 % та 17,3 % меншою у пацієнтів з ІМТ 30, 35 та 45 кг/м² відповідно, порівняно з пацієнтами з індексом маси тіла 25 кг/м².

Стать

Стать не мала клінічно значущого впливу на фармакокінетику емплагліфлозину.

Раса

AUC була на 13,5 % більшою у пацієнтів монголоїдної раси з індексом маси тіла 25 кг/м² порівняно з пацієнтами інших рас з індексом маси тіла 25 кг/м².

Пацієнти літнього віку

Вік не мав клінічно значущого впливу на фармакокінетику емплагліфлозину.

Діти

Розпочато клінічні дослідження застосування емплагліфлозину дітям віком 10–18 років з цукровим діабетом 2 типу. Отримані на сьогодні дані з фармакокінетики та фармакодинаміки є порівнянними з такими у дорослих.

Показання

Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичні вправи не забезпечують адекватного контролю глікемії:

- як монотерапія у разі непереносимості метформіну;
- у комбінації з іншими гіпоглікемізуючими лікарськими засобами.

Щодо результатів дослідження комбінованої терапії, зокрема контролю глікемії та серцево-судинних ускладнень, див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості».

Протипоказання

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Фармакодинамічні взаємодії

Діуретики

Емплагліфлозин може посилювати сечогінний ефект тіазидних та петльових діуретиків і може збільшити ризик зневоднення і гіпотонії (див. розділ «Особливості застосування»).

Інсулін та стимулятори секреції інсуліну

Інсулін та стимулятори секреції інсуліну, такі як сульфонілсечовина, можуть збільшити ризик гіпоглікемії. Для зниження ризику гіпоглікемії може бути рекомендоване зниження дози інсуліну або стимулятора секреції інсуліну при застосуванні в комбінації з емпагліфлозином (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Фармакокінетичні взаємодії

Вплив інших лікарських засобів на емпагліфлозин

Дані *in vitro* вказують на те, що основним шляхом метаболізму емпагліфлозину у людини є глюкуронідація уридин-5'-дифосфоглюкуроносилтрансферазами UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 і UGT2B7. Емпагліфлозин є субстратом транспортерів поглинання у людини OAT3, OATP1B1 і OATP1B3, але не OAT1 і OCT2. Емпагліфлозин транспортується за участю Р-глікопротеїну (Р-гр) та білка резистентності раку молочної залози (BCRP).

Супутнє застосування емпагліфлозину з пробенецидом, інгібітором ферментів уридин-дифосфоглюкуроносилтрансферази (UGT) і OAT3, призвело до підвищення піка концентрації емпагліфлозину в плазмі крові на 26 % і збільшення AUC на 53 %. Ці зміни не вважались клінічно значущими.

Вплив індукції UGT (в тому числі індукції рифампіцином або фенітоїном) на емпагліфлозин не вивчався. Супутнє лікування з відомими індукторами ферментів UGT не рекомендується через потенційний ризик зменшення ефективності. Якщо індуктор ферментів UGT повинен бути одночасно введений, моніторинг глікемічного контролю для оцінки реакції на ДЖАРДІНС є доцільним.

Дослідження взаємодії з гемфіброзилом, інгібітором транспортерів OAT3 та OATP1B1/1B3 *in vitro*, показало, що після супутнього застосування $C_{\max}$ емпагліфлозину підвищувалася на 15 %, а AUC зменшувалась на 59 %. Ці зміни не вважались клінічно значущими.

Інгібування транспортерів OATP1B1/1B3 при супутньому застосуванні з рифампіцином обумовило підвищення на $C_{\max}$ 75 % на зменшення AUC емпагліфлозину на 35 %. Ці зміни не вважались клінічно значущими.

Вплив емпагліфлозину при супутньому застосуванні з верапамілом, інгібітором Р-гр, та окремо був подібним. Це вказує на те, що інгібування Р-гр не має клінічно значущого впливу на емпагліфлозин.

Дослідження взаємодії, проведені за участю здорових добровольців, вказують на те, що на фармакокінетику емпагліфлозину не впливає супутнє введення метформіну, глімепіриду, піоглітазону, ситагліптину, лінагліптину, варфарину,

верапамілу, раміприлу, симвастатину, торасеміду і гідрохлоротіазиду.

Вплив емпагліфлозину на інші лікарські засоби

За даними досліджень *in vitro*, емпагліфлозин не інгібує, не інактивує та не індукує ізоформи CYP450. Емпагліфлозин не інгібує UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 або UGT2B7. Міжлікарські взаємодії за участю основних ізоформ CYP450 або UGT з емпагліфлозином і супутньо введеними субстратами цих ферментів вважаються малоймовірними.

Емпагліфлозин не інгібує P-гр у терапевтичних дозах. За даними досліджень *in vitro*, малоймовірно, що емпагліфлозин спричинить взаємодію з діючими речовинами, що є субстратами P-гр. Супутнє застосування дигоксину, субстрату P-гр, і емпагліфлозину обумовило до 6 % збільшення AUC та 14 % збільшення C_{max} дигоксину. Ці зміни не вважалися клінічно значущими.

Емпагліфлозин не інгібує транспортери поглинання у людини, такі як OAT3, OATP1B1 і OATP1B3 *in vitro* у клінічно значущих концентраціях, тобто міжлікарська взаємодія з субстратами цих транспортерів поглинання вважається малоймовірною.

Дослідження взаємодії, проведені за участю здорових добровольців, вказують на те, що емпагліфлозин не має клінічно значущого впливу на фармакокінетику метформіну, гліметпіриду, піоглітазону, ситагліптину, лінагліптину, симвастатину, варфарину, раміприлу, дигоксину, діуретиків та пероральних контрацептивів.

Особливості застосування

Діабетичний кетоацидоз

Під час клінічних досліджень та постмаркетингового застосування інгібіторів SGLT2 (включаючи емпагліфлозин) повідомляли про рідкісні випадки діабетичного кетоацидозу (ДКА), зокрема про випадки із загрозою для життя та летальні випадки. У кількох випадках ДКА проявлявся атипово, з лише помірним збільшенням рівня глюкози в крові (нижче 14 ммоль/л (250 мг/дл)). Невідомо, чи впливає підвищення дози емпагліфлозину на ймовірність виникнення ДКА.

Необхідно враховувати ризик ДКА у разі таких неспецифічних симптомів, як нудота, блювання, відсутність апетиту, біль у животі, надмірна спрага, ускладнення дихання, сплутаність свідомості, незвичайна втома або сонливість. При виникненні цих симптомів пацієнтів потрібно негайно перевірити щодо розвитку кетоацидозу незалежно від рівня глюкози в крові.

Якщо у пацієнта підозрюється або діагностовано ДКА, слід негайно припинити застосування емпагліфлозину.

У разі госпіталізації пацієнта для значних хірургічних процедур або у разі виникнення серйозних гострих хвороб лікування потрібно перервати. У цих пацієнтів рекомендується моніторинг кетонів. Вимірювання рівня кетонів в сечі є пріоритетнішим ніж визначення їх у крові. Лікування емпагліфлозином можна відновити, коли рівень кетонів нормалізується і стан пацієнта стабілізується.

Перед початком застосування емпагліфлозину в анамнезі пацієнта слід розглянути чинники, які можуть свідчити про схильність до кетоацидозу.

Високий ризик кетоацидозу можуть мати пацієнти з низькою функцією бета-клітин (наприклад, у випадку цукрового діабету 2 типу з низьким рівнем С-пептиду, латентного аутоімунного діабету у дорослих або панкреатиту в анамнезі); пацієнти зі станами, які призводять до обмеження прийому їжі або сильного зневоднення; пацієнти, для яких дозу інсуліну знижують, та пацієнти з підвищеною потребою в інсуліні у зв'язку з гострою хворобою, хірургічним втручанням або зловживанням алкоголем. Цим пацієнтам інгібітори SGLT2 слід застосовувати з обережністю.

Відновлення терапії інгібіторами SGLT2 для пацієнтів з ДКА, який спостерігався раніше під час лікування інгібіторами SGLT2, не рекомендується, якщо точно не встановлено та не усунено інший фактор, що провокує ДКА.

ДЖАРДІНС не слід застосовувати для лікування пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу. Дані з програми клінічного дослідження у пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу показали збільшення частоти ДКА у разі застосування емпагліфлозину у дозах 10 мг та 25 мг як доповнення до інсуліну порівняно з плацебо.

Застосування пацієнтам з нирковою недостатністю

Препарат ДЖАРДІНС не слід застосовувати пацієнтам з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації нижче 60 мл/хв/1,73 м² або кліренсом креатиніну (КК) нижче 60 мл/хв. Для пацієнтів, які добре переносять емпагліфлозин та в яких рШКФ стабільно нижче 60 мл/хв/1,73 м² або КК нижче 60 мл/хв, дозу емпагліфлозину слід скоригувати або підтримувати на рівні 10 мг 1 раз на добу. Емпагліфлозин слід відмінити, якщо рШКФ стабільно нижче 45 мл/хв/1,73 м² або КК нижче 45 мл/хв.

Емпагліфлозин не слід застосовувати пацієнтам з ТСХНН або пацієнтам на діалізі, оскільки очікується, що препарат не буде ефективним у таких пацієнтів (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

Моніторинг функцій нирок

Зважаючи на механізм дії, глікемічна ефективність емпагліфлозину залежить від функцій нирок.

Рекомендується провести оцінку функцій нирок таким чином:

- до початку застосування емпагліфлозину та періодично під час лікування, тобто принаймні 1 раз на рік (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»);
- до початку застосування будь-якого супутнього лікарського засобу, що може мати несприятливий вплив на функції нирок.

Ураження печінки

Під час клінічних досліджень були повідомлення про ураження печінки при застосуванні емпагліфлозину. Причинно-наслідковий зв'язок між емпагліфлозином і ураженням печінки не встановлений.

Підвищений гематокрит

Підвищення гематокриту спостерігається під час лікування емпагліфлозину (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування пацієнтам із ризиком зменшення об'єму міжклітинної рідини

Зважаючи на механізм дії інгібіторів SGLT2, осмотичний діурез, що супроводжує лікувальну глюкозурію, може призвести до незначного зниження артеріального тиску (див. розділ «Фармакодинаміка»). Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам, для яких зниження артеріального тиску, обумовлене емпагліфлозином, може становити небезпеку, наприклад пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями, пацієнтам, які застосовують антигіпертензивні лікарські засоби та мають гіпотонію в анамнезі, або пацієнтам віком від 75 років.

У разі розвитку станів, що можуть призвести до втрати рідини (таких як шлунково-кишкові захворювання), пацієнтам, які отримують емпагліфлозин, рекомендується ретельний моніторинг ступеня зменшення об'єму міжклітинної рідини (наприклад фізичний огляд, вимірювання артеріального тиску, лабораторні тести, включаючи рівень гематокриту) і застосування електролітів. Слід розглянути необхідність тимчасового припинення лікування емпагліфлозином до усунення втрати рідини.

Пацієнти літнього віку

Вплив емплагліфлозину на виведення глюкози з сечею пов'язаний з осмотичним діурезом, що може вплинути на стан гідrataції. Пацієнти віком від 75 років мають підвищений ризик зменшення об'єму міжклітинної рідини. Більшість таких пацієнтів, які отримували емплагліфлозин, мали побічні реакції, пов'язані зі зменшенням об'єму міжклітинної рідини, у порівнянні з пацієнтами групи плацебо (див. розділ «Побічні реакції»). Тому необхідна спеціальна увага до об'єму міжклітинної рідини у разі одночасного застосування лікарських засобів, які можуть призвести до його зменшення (наприклад діуретиків, АПФ-інгібіторів).

Досвід застосування пацієнтам віком від 85 років обмежений. Застосування емплагліфлозину цій категорії пацієнтів не рекомендується (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Інфекції сечовивідних шляхів

Згідно з даними об'єднаних плацебо контрольованих досліджень, що тривали від 18 до 24 тижнів, загальна частота інфекцій сечових шляхів, зареєстрованих як небажані явища, була подібною у пацієнтів, які отримували емплагліфлозин у дозі 25 мг і плацебо, і вищою у пацієнтів, які отримували емплагліфлозин 10 мг (див. розділ «Побічні реакції»). У постмаркетингових дослідженнях спостерігались випадки ускладнень у вигляді інфекцій сечостатевого шляху, включаючи пієлонефрит та уросепсис, у пацієнтів, які отримували лікування емплагліфлозином. Слід розглянути необхідність тимчасового припинення лікування емплагліфлозином пацієнтів з ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів.

Некротизуючий фасциїт промежини (гангрена Фурн'є)

Під час післяреєстраційних спостережень були виявлені випадки некротизуючого фасциїту промежини (також відомої як гангрена Фурн'є) у жінок та чоловіків, які приймали інгібітори SGLT2. Гангрена Фурн'є - це рідкісна, але серйозна та потенційно небезпечна для життя інфекція, яка вимагає невідкладного хірургічного втручання та призначення антибіотиків.

Пацієнтів слід повідомляти про необхідність терміново звернутись до лікаря, якщо у них виникають такі симптоми, як біль, чутливість, еритема чи набряк в ділянці статевих органів або промежини, що супроводжуються лихоманкою або нездужанням. Слід відмітити, що уrogenітальна інфекція або абсцес промежини може передувати некротичному фасциїту. У разі підозри на гангрену Фурн'є препарат ДЖАРДІНС слід відмінити та швидко розпочати лікування (включаючи призначення антибіотиків та хірургічну обробку ураженої зони).

Ампутація нижніх кінцівок

В дослідженні з іншим інгібітором SGLT2 спостерігалось збільшення випадків ампутації нижніх кінцівок (в першу чергу пальця ноги). Невідомо, чи є цей ефект загальним для відповідного класу лікарських засобів. Необхідно порадити пацієнтам з цукровим діабетом проводити профілактичне лікування захворювань стоп.

Серцева недостатність

Досвід застосування емпагліфлозину пацієнтам із серцевою недостатністю класу I-II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA) обмежений; та немає досвіду клінічних досліджень застосування емпагліфлозину пацієнтам із серцевою недостатністю класу III-IV за NYHA. Протягом EMPA-REG OUTCOME досліджень було повідомлено про 10,1% пацієнтів із серцевою недостатністю початкового рівня. Зниження кардіоваскулярної смертності у цих пацієнтів було порівняним з таким у загальній популяції.

Лабораторні аналізи сечі

У пацієнтів, що приймають ДЖАРДІНС тест на глюкозу в сечі буде позитивним у зв'язку з механізмом дії препарату.

Інтерференція з вмістом 1,5-ангідроглюцитолу (1,5-АГ)

Моніторинг глікемічного контролю з вмістом 1,5-АГ не рекомендується, оскільки вимірювання 1,5-АГ недостовірні при оцінці глікемічного контролю у пацієнтів, які приймають інгібітори SGLT2. Рекомендується використовувати альтернативні методи глікемічного контролю.

Лактоза

Цей лікарський засіб містить лактозу. Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, загальною лактазною недостатністю або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не слід приймати цей лікарський засіб.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Препарат ДЖАРДІНС має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами і працювати з іншими механізмами. Проте пацієнтів слід інформувати про ризик гіпоглікемії, якщо ДЖАРДІНС застосовують у поєднанні з препаратами сульфонілсечовини та/або інсуліном.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Даних щодо застосування емпагліфлозину вагітним жінкам немає. Як запобіжний захід бажано уникати застосування препарату ДЖАРДІНС у період вагітності.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає емпагліфлозин у грудне молоко людини. Препарат ДЖАРДІНС не слід застосовувати під час годування груддю.

Репродуктивна функція

Дослідження впливу препарату ДЖАРДІНС на фертильність людини не проводились.

Спосіб застосування та дози

Дозування

Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапія або у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при цукровому діабеті. Для пацієнтів, які добре переносять емпагліфлозин у дозі 10 мг 1 раз на добу та які мають $\text{pШКФ} \geq 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ і потребують більш суворого глікемічного контролю, дозу можна збільшити до 25 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 25 мг (див. інформацію нижче і розділ «Особливості застосування»).

Коли емпагліфлозин застосовують у комбінації з сульфонілсечовиною або інсуліном, слід розглянути можливість застосування сульфонілсечовини або інсуліну в низьких дозах, для того щоб зменшити ризик гіпоглікемії (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з нирковою недостатністю

Зважаючи на механізм дії, глікемічна ефективність емпагліфлозину залежить від функцій нирок. Коригування дози не потрібне для пацієнтів з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації $\geq 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ або КК $\geq 60 \text{ мл/хв}$.

Емпагліфлозин не слід застосовувати пацієнтам з рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² або КК < 60 мл/хв. Для пацієнтам, які добре переносять емпагліфлозин та в яких рШКФ стабільно нижче 60 мл/хв/1,73 м² або КК нижче 60 мл/хв, дозу емпагліфлозину слід скоригувати або підтримувати на рівні 10 мг 1 раз на добу. Емпагліфлозин слід відмінити, якщо рШКФ стабільно нижче 45 мл/хв/1,73 м² або КК нижче 45 мл/хв (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції», «Фармакологічні властивості»).

Емпагліфлозин не слід застосовувати пацієнтам з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності або пацієнтам на діалізі, оскільки передбачається, що препарат не буде ефективним у таких пацієнтів (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»).

Пацієнти з печінковою недостатністю

Пацієнтам з печінковою недостатністю коригування дози не потрібне. Дія емпагліфлозину підсилюється у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю. Досвід застосування емпагліфлозину пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю обмежений, тому цей препарат не рекомендується застосовувати цій категорії пацієнтів (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Пацієнти літнього віку

Коригування дози, обумовлене віком пацієнта, не потрібне. У пацієнтів віком від 75 років слід враховувати підвищений ризик зменшення об'єму міжклітинної рідини (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції»). Пацієнтам віком від 85 років застосування емпагліфлозину не рекомендується через обмежений досвід застосування (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування

Таблетки можна приймати з їжею або без їжі, запиваючи водою, не розжовуючи. У разі пропуску дози її слід прийняти, як тільки пацієнт згадає проте не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день.

Діти

Безпека та ефективність застосування емпагліфлозину дітям (віком до 18 років) не вивчалися, препарат не застосовують цій категорії пацієнтів.

Передозування

Симптоми

В ході контрольованих клінічних досліджень разові дози до 800 мг емпагліфлозину (еквівалентно 32-кратній найвищій рекомендованій добовій дозі) у здорових добровольців і декілька щоденних доз до 100 мг емпагліфлозину (еквівалентно 4-кратній найвищій рекомендованій добовій дозі) у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу не обумовили жодної токсичності. Емпагліфлозин збільшував виведення глюкози з сечею, що призводило до збільшення об'єму сечі. Виявлене збільшення об'єму сечі не залежало від дози і не було клінічно значущим. Досвіду застосування людині доз вище 800 мг немає.

Лікування

У разі передозування слід розпочати лікування відповідно до клінічного стану пацієнта. Виведення емпагліфлозину шляхом гемодіалізу не вивчалось.

Побічні реакції

Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія при застосуванні з сульфонілсечовиною або інсуліном.

Побічні реакції, що виникали у пацієнтів, які отримували емпагліфлозин в ході плацебо-контрольованих досліджень, представлені у таблиці 2.

Побічні реакції класифіковані за системами органів (згідно з MedDRA) та частотою виникнення. Частота виникнення визначається як дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$) або рідкісні ($< 1/10\ 000$) та невідомі (не можна оцінити на основі наявних даних).

Таблиця 2

Побічні реакції (за даними плацебо-контрольованих досліджень)

Клас системи органів	Дуже часті	Часті	Нечасті	Поодинокі	Невідомі

Інфекції та інвазії		Вагінальний кандидоз, вульвовагініт, баланіт та інші інфекції статевих органів ^а Інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрити та уросепсис) ^а			Некротизуючий фасциїт промежини (гангрена Фурн'є) ^а
Порушення обміну речовин і системи травлення	Гіпоглікемія (при застосуванні з препаратами сульфонілсечовини або інсуліном) ^а	Відчуття спраги		Діабетичний кетоацидоз [*]	
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини		Свербіж (загальний) Висип	Кропив'янка		Ангіоедема
Розлади з боку судин			Зменшення об'єму міжклітинної рідини ^а		
Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів		Підвищене виділення сечі ^а	Дизурія		

Дослідження		Збільшення ліпідів сироватки крові ^b	Підвищення рівня креатиніну в крові/ зниження швидкості клубочкової фільтрації ^a Збільшення гематокриту ^c -		
-------------	--	---	--	--	--

^a Додаткову інформацію див. у підрозділах нижче.

^b Збільшення середнього відсотку від вихідного рівня холестерину 4,9 % та 5,7 % для емплагліфлозину 10 мг та 25 мг відповідно порівняно з показником до 3,5 % для плацебо; холестерин ЛПВЩ 3,3% та 3,6 % порівняно з показником до 0,4%; холестерин ЛПНЩ 9,5 % та 10,0 % порівняно з показником до 7,5 %; тригліцериди 9,2 % та 9,9 % порівняно з показником до 10,5 %.

^c Зміна середнього значення від базового рівня гематокриту була 3,4% та 3,6% для емплагліфлозину 10 мг та 25 мг відповідно порівняно з 0,1% для плацебо. У ході клінічних досліджень значення гематокриту поверталось до базового значення через 30 днів після припинення лікування.

* Див. розділ «Особливості застосування».

Опис деяких побічних реакцій

Гіпоглікемія

Частота гіпоглікемії залежала від фонові терапії під час відповідних досліджень та була подібною у разі застосування емплагліфлозину і плацебо як монотерапії, як доповнення до метформіну, як доповнення до піоглітазону з метформіном або без нього, як доповнення до лінагліптину та метформіну, а також у разі застосування комбінації емплагліфлозину з метформіном пацієнтам, що вперше отримували лікування, порівняно з пацієнтами, які застосовували емплагліфлозин і метформін як окремі компоненти раніше. Підвищення частоти легкої

гіпоглікемії спостерігалось при введенні емпагліфлозину і плацебо як доповнення до метформіну та сульфонілсечовини (емпагліфлозин у дозі 10 мг - 16,1 %, емпагліфлозин у дозі 25 мг - 11,5 %, плацебо - 8,4 %) та як доповнення до базального інсуліну з метформіном або без нього та з препаратом сульфонілсечовини або без нього (емпагліфлозин у дозі 10 мг - 19,5 %, емпагліфлозин у дозі 25 мг - 28,4 %, плацебо - 20,6 % під час перших 18 тижнів лікування, коли дозу інсуліну не можна було скоригувати, емпагліфлозин у дозі 10 мг - 36,1 %, емпагліфлозин у дозі 25 мг - 36,1 %, плацебо - 35,3 % у ході 78-тижневого дослідження), а також як доповнення до інсуліну у дозованому шприці з метформіном або без нього (емпагліфлозин у дозі 10 мг - 39,8 %, емпагліфлозин у дозі 25 мг - 41,3 %, плацебо - 37,2 % під час перших 18 тижнів лікування, коли дозу інсуліну не можна було скоригувати, емпагліфлозин у дозі 10 мг - 51,1 %, емпагліфлозин у дозі 25 мг - 57,7 %, плацебо - 58 % у ході 52-тижневого дослідження).

Тяжка гіпоглікемія (гіпоглікемія, що потребує лікування)

Підвищення частоти тяжкої гіпоглікемії не спостерігалось при застосуванні емпагліфлозину порівняно з плацебо як монотерапії, як доповнення до метформіну, як доповнення до метформіну та препарату сульфонілсечовини і доповнення до піоглітазону з метформіном або без нього, як доповнення до лінагліптину та метформіну, а також у разі застосування комбінації емпагліфлозину з метформіном пацієнтам, що вперше отримували лікування, порівняно з пацієнтами, які застосовували емпагліфлозин і метформін як окремі компоненти раніше. Підвищення частоти тяжкої гіпоглікемії спостерігалось при введенні емпагліфлозину і плацебо як доповнення до базального інсуліну з метформіном або без нього та з препаратом сульфонілсечовини або без нього (емпагліфлозин у дозі 10 мг - 0 %, емпагліфлозин у дозі 25 мг - 1,3 %, плацебо - 0 % під час перших 18 тижнів лікування, коли дозу інсуліну не можна було скоригувати; емпагліфлозин у дозі 10 мг - 0 %, емпагліфлозин у дозі 25 мг - 1,3 %, плацебо - 0 % у ході 78-тижневого дослідження) та як доповнення до інсуліну у дозованому шприці з метформіном або без нього (емпагліфлозин у дозі 10 мг - 0,5 %, емпагліфлозин у дозі 25 мг - 0,5 %, плацебо - 0,5 % під час перших 18 тижнів лікування, коли дозу інсуліну не можна було скоригувати; емпагліфлозин у дозі 10 мг - 1,6 %, емпагліфлозин у дозі 25 мг - 0,5 %, плацебо - 1,6 % у ході 52-тижневого дослідження).

Вагінальний кандидоз, вульвовагініт, баланіт та інші інфекції статевих органів

Вагінальний кандидоз, вульвовагініт, баланіт та інші інфекції статевих органів виникали частіше у разі застосування емпагліфлозину (емпагліфлозин у дозі 10 мг - 4,0 %, емпагліфлозин у дозі 25 мг - 3,9 %) порівняно з плацебо (1,0 %). Ці

інфекції виникали частіше у жінок, що отримували емпaгліфлoзин, порівняно з такими у групі плацебо; у чоловіків різниця у частоті була менш вираженою. Інфекції статевих шляхів були легкими або помірними за інтенсивністю.

Підвищене виділення сечі

Підвищене виділення сечі (включаючи попередньо визначені терміни – полакіурія, поліурія і ніктурія) частіше спостерігалось у пацієнтів, що отримували емпaгліфлoзин (емпaгліфлoзин у дозі 10 мг - 3,5 %, емпaгліфлoзин у дозі 25 мг - 3,3 %), порівняно з пацієнтами групи плацебо (1,4 %). Підвищене виділення сечі було здебільшого легким або помірним за інтенсивністю. Частота випадків ніктурії була схожою при прийомі плацебо та емпaгліфлoзину (< 1 %).

Інфекції сечовивідних шляхів

Загальна частота інфекцій сечовивідних шляхів, про які повідомлялося як про небажані явища, була подібною у пацієнтів, що отримували емпaгліфлoзин у дозі 25 мг та плацебо (7,0 % та 7,2 %), та вищою при застосуванні емпaгліфлoзину у дозі 10 мг (8,8 %). У порівнянні з плацебо, інфекції сечовивідних шляхів частіше виникали при застосуванні емпaгліфлoзину у пацієнтів з хронічними або рецидивуючими інфекціями сечовивідних шляхів в анамнезі. Інтенсивність (легка, помірна, тяжка) інфекцій сечовивідних шляхів була подібною у пацієнтів, що отримували емпaгліфлoзин та плацебо. Інфекції сечовивідних шляхів виникали частіше у жінок, що отримували емпaгліфлoзин, порівняно з плацебо; у чоловіків різниці не було.

Зменшення об'єму міжклітинної рідини

Загальна частота зменшення об'єму міжклітинної рідини (включаючи попередньо визначені терміни – зниження артеріального тиску (амбулаторно), зниження систолічного артеріального тиску, зневоднення, артеріальна гіпотензія, гіповолемія, ортостатична гіпотонія і непритомність) була подібною у пацієнтів, що отримували емпaгліфлoзин (емпaгліфлoзин у дозі 10 мг - 0,6 %, емпaгліфлoзин у дозі 25 мг - 0,4 %) та плацебо (0,3 %). Частота випадків зменшення об'єму міжклітинної рідини була підвищеною у пацієнтів віком від 75 років, що отримували емпaгліфлoзин у дозі 10 мг (2,3 %) або емпaгліфлoзин у дозі 25 мг (4,3 %), порівняно з плацебо (2,1 %).

Підвищення рівня креатиніну в крові/ зниження швидкості клубочкової фільтрації

Загальна частота підвищення рівня креатиніну в крові і зниження швидкості клубочкової фільтрації була подібною у разі застосування емпaгліфлoзину і плацебо (підвищення рівня креатиніну в крові: емпaгліфлoзин в дозі 10 мг - 0,6

%, емпaгліфлoзин в дозі 25 мг - 0,1 %, плацебо - 0,5 %; зниження швидкості клубочкової фільтрації: емпaгліфлoзин в дозі 10 мг - 0,1 %, емпaгліфлoзин в дозі 25 мг - 0 %, плацебо - 0,3 %).

Як правило, у пацієнтів, які отримували емпaгліфлoзин, при тривалому лікуванні початкове підвищення рівня креатиніну і зниження швидкості клубочкової фільтрації були тимчасовими або оборотними після припинення терапії.

У ході дослідження EMPA-REG OUTCOME у пацієнтів, які приймали емпaгліфлoзин, спостерігалось початкове зниження рШКФ (середнє значення - 3 мл/хв/1,73 м²). Таким чином, рШКФ підтримувалась протягом безперервного лікування. Середня рШКФ поверталась до початкових значень після припинення лікування, що свідчить про те, що тяжкі порушення гемодинаміки можуть відігравати певну роль у цих змінах функції нирок.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Працівники закладів охорони здоров'я зобов'язані повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до діючого законодавства.

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 10 таблеток у перфорованому блістері; по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/ Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Бінгер Штрассе 173, 55216, Інгельхайм на Рейні, Німеччина/ Binger Strasse 173, 55216, Ingelheim am Rhein, Germany.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).