

Состав

действующее вещество: эмпаглифлозин;

1 таблетка содержит эмпаглифлозина 10 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза; натрия кроскармеллоза; кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, оболочка Opadry® Yellow 02B38190 (гипромеллоза 2910, титана диоксид (E171), тальк, макрогол 400, железа оксид желтый (E172)).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

таблетки по 10 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, бледно-желтого цвета со скошенными краями, с тиснением символа компании «Boehringer Ingelheim» на одной стороне и тиснением «S10» на другой/

Фармакотерапевтическая группа

Препараты, применяемые при сахарном диабете. Другие препараты для снижения уровня глюкозы в крови, за исключением инсулинов. Код АТХ А10В К03.

Фармакодинамика

Механизм действия

Эмпаглифлозин является обратимым сильнодействующим (IC₅₀ 1,3 нмоль) и селективным конкурентным ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2). Эмпаглифлозин не ингибирует другие транспортеры глюкозы, которые играют важную роль в доставке глюкозы в периферические ткани, и есть в 5000 раз более селективным по отношению к SGLT2 сравнению с SGLT1, основным транспортером, ответственным за поглощение глюкозы в кишечнике.

SGLT2 экспрессируется на высоком уровне в почках, тогда как экспрессия в других тканях отсутствует или очень низкая. Он отвечает как основной транспортер с реабсорбцию глюкозы из просвета канальцев обратно в кровоток.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и гипергликемией фильтруется и поглощается большее количество глюкозы.

Эмпаглифлозин улучшает гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа за счет снижения реабсорбции глюкозы почками. Количество глюкозы, выводится почками путем этого глюкоуретичного механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Ингибирование SGLT2 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и гипергликемией приводит к повышенной экскреции глюкозы с мочой. Кроме того, эмпаглифлозин увеличивает выведение натрия, приводит к осмотического диуреза и уменьшает интраваскулярный объем.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа экскреция глюкозы увеличивалась сразу после первой дозы эмпаглифлозина и сохранялась в течение 24-часового интервала дозирования. Увеличение экскреции глюкозы с мочой хранилось в конце 4-недельного периода лечения и в среднем составляло около 78 г / сут. Увеличение экскреции глюкозы с мочой приводило к немедленному снижению уровня глюкозы в плазме крови у пациентов с диабетом 2 типа.

Эмпаглифлозин улучшает уровень глюкозы в плазме крови как натощак, так и после приема пищи. Механизм действия эмпаглифлозину не зависит от функции бета-клеток и пути действия инсулина, что способствует снижению риска гипогликемии. Было отмечено улучшение маркеров функции бета-клеток, в том числе гомеостатической модели оценки функции β -клеток (НОМА- β). Кроме того, выделение глюкозы с мочой вызывает потерю калорий, связанную со снижением жиров и уменьшением массы тела.

Глюкозурия, которая наблюдалась при применении эмпаглифлозину, сопровождается диурезом, что может способствовать долговременному и умеренному снижению артериального давления. Глюкозурия, натрийурезу и осмотический диурез, что наблюдаются при применении эмпаглифлозину, могут способствовать улучшению сердечно-сосудистых прогнозов.

Клиническая эффективность и безопасность

Улучшение гликемического контроля и снижения уровня сердечно-сосудистых заболеваний и смертности является неотъемлемой частью лечения диабета 2 типа.

Лечение эмпаглифлозином отдельно и в комбинации с метформином, пиоглитазоном, сульфонилмочевины, ингибиторами DPP-4 и инсулином приводило к клинически значимого улучшения уровней HbA_{1c}, глюкозы в плазме крови натощак (FPG), массы тела, систолического и диастолического

артериального давления.

При применении эмпаглифлозина в дозе 25 мг повысилась доля пациентов, достигших целевого уровня HbA1c менее 7%, и снизилось количество пациентов, нуждающихся гликемической терапии, по сравнению с применением эмпаглифлозину в дозе 10 мг и плацебо. Чем выше был уровень HbA1c на исходном уровне, тем больше было его снижение под действием препарата.

Кроме того, эмпаглифлозин как дополнение к стандартной терапии снижает уровень сердечно-сосудистой смертности и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с диабетом 2 типа.

Сердечно-сосудистые прогнозы

Плацебо-контролируемое исследование двойной анонимности EMPA-REG OUTCOME сравнивали эффективность применения эмпаглифлозина в дозах 10 мг и 25 мг и применения плацебо, как дополнение к стандартной терапии пациентам с диабетом 2 типа и установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Эмпаглифлозин преобладал плацебо в предотвращении смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нелетального инфаркта миокарда или нелетального инсульта. Эффект был обусловлен значительным сокращением сердечно-сосудистой смертности без существенных изменений по нелетального инфаркта миокарда или нелетального инсульта. Снижение смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях было сопоставимым для эмпаглифлозину 10 мг и 25 мг (см. График ниже) и подтверждено улучшением общей выживаемости (табл. 1).

Эффективность предотвращения сердечно-сосудистой смертности ни была окончательно установлена у пациентов, получавших эмпаглифлозин одновременно с ингибиторами DPP-4, и у пациентов негроидной расы, поскольку представление этих групп в исследовании EMPA-REG OUTCOME было ограниченным.

Таблица 1. Эффект лечения по основным критериям оценки, их компонентами и смертностью

	Плацебо	Эмпаглифлозин b
N	2333	4687

Время до возникновения первого летального исхода вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, нелетального инфаркта миокарда или нелетального инсульта), N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Соотношение рисков по сравнению с плацебо (95,02% доверительный интервал (ДИ))*		0,86 (0,74; 0,99)
p-значение для преимущества		0,0382
Смерть в результате сердечно-сосудистых заболеваний, N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Соотношение рисков по сравнению с плацебо (95% ДИ)		0,62 (0,49; 0,77)
p-значение		<0.0001
Нелетального инфаркта миокарда, N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Соотношение рисков по сравнению с плацебо (95% ДИ)		0,87 (0,70; 1,09)
p-значение		0,2189
Нелетальный инсульт, N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Соотношение рисков по сравнению с плацебо (95% ДИ)		1,24 (0,92; 1,67)
p-значение		0,1638
Общая смертность, N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)

Соотношение рисков по сравнению с плацебо (95% ДИ)		0,68 (0,57; 0,82)
p-значение		<0.0001
Смертность, не связанная с сердечно-сосудистыми заболеваниями, N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Соотношение рисков по сравнению с плацебо (95% ДИ)		0,84 (0,60; 1,16)

^a Данные, полученные у пациентов, проходивших лечение (TS) (т.е. пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого лекарственного средства).

^b Объединенные дозы эмпаглифлозина 10 мг и 25 мг.

* Поскольку результаты исследования были включены в промежуточный анализ, применяется двусторонний доверительный интервал 95,02%, который соответствует значению $p < 0,0498$ для значимости.

Сердечная недостаточность, требующая госпитализации

В ходе исследования EMPA-REG OUTCOME эмпаглифлозин снижал риск развития сердечной недостаточности, которая требовала госпитализации по сравнению с плацебо (группа эмпаглифлозина 2,7%; группа плацебо - 4,1%; ВР 0,65, 95% ДИ 0,50; 0,85).

Нефропатия

В ходе исследования EMPA-REG OUTCOME при определении времени до наступления первого эпизода нефропатии ВР составил 0,61 (95% ДИ 0,53; 0,70) в группе эмпаглифлозина (12,7%) по сравнению с группой плацебо (18,8%).

Кроме этого, эмпаглифлозин повышал риск (ОР 1,82; 95% ДИ 1,40; 2,37) развития устойчивой нормо или микроальбуминурии (49,7%) у пациентов с макроальбуминурией в начале исследования по сравнению с плацебо (28,8%).

Фармакокинетика

Абсорбция

Фармакокинетика эмпаглифлозина широко описана у здоровых добровольцев и пациентов с диабетом 2 типа. После приема внутрь эмпаглифлозин быстро поглощался, максимальная концентрация в плазме крови отмечалась при среднем t_{max} 1,5 часа после приема препарата. После этого концентрация в плазме снижалась 2-фазно, с быстрой фазой распределения и относительно медленной конечной фазой.

Средние показатели площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и максимальной концентрации (C_{max}) в плазме крови в состоянии покоя составляли 1870 нмоль / ч и 259 нмоль / л для эмпаглифлозина 10 мг и 4740 нмоль / ч и 687 нмоль / л для эмпаглифлозина 25 мг 1 раз в сутки. Системное действие эмпаглифлозина увеличивалась пропорционально дозе.

Фармакокинетические параметры эмпаглифлозина в состоянии покоя после введения однократной дозы были подобными, что указывает на линейную фармакокинетику отношению к времени. Клинически достоверной разницы фармакокинетики эмпаглифлозина между здоровыми добровольцами и пациентами с диабетом 2 типа не было.

Введение эмпаглифлозина 25 мг после приема высококалорийной пищи с высоким содержанием жиров обусловило некоторое снижение его влияния: AUC снизилась примерно на 16%, а C_{max} - примерно на 37% по сравнению с приемом натощак. Это влияние приема пищи на фармакокинетику эмпаглифлозина нельзя считать клинически значимым. Эмпаглифлозин можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Объем распределения в состоянии покоя составляет 73,8 л. После введения перорального раствора [14С] -эмпаглифлозина здоровым добровольцам распределение эритроцитов составлял примерно 37%, а связывание с белками плазмы - 86%.

Метаболизм

Существенные метаболиты эмпаглифлозина в плазме крови человека не выявлялись. Наиболее распространенными метаболитами были три конъюгаты глюкуронида (2-, 3- и 6-О глюкуронид). Системная экспозиция каждого метаболита составляла менее 10% от общей экспозиции препарата.

Исследования *in vitro* указывают на то, что основным путем метаболизма эмпаглифлозину у человека есть глюкуронизация уридин-5-дифосфоглюкуроносилтрансферазами UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 и UGT1A9.

Выведение

Терминальный период полувыведения эмпаглифлозина составляет 12,4 часа, а очевидный пероральный клиренс - 10,6 л / час. Межсубъектных и остаточная вариабельность для клиренса приема эмпаглифлозина составляла 39,1% и 35,8% соответственно. При применении один раз в сутки концентрации эмпаглифлозина в плазме крови в состоянии покоя достигались в 5-ю дозы.

Согласуется с периодом полувыведения до 22% накопления (относительно AUC в плазме крови) наблюдалось в состоянии покоя. После введения перорального раствора [14C] -эмпаглифлозина здоровым добровольцам примерно 96% меченого вещества выводилось с калом (41%) или мочой (54%). Большая часть меченого вещества в неизмененном виде выводилась с калом и около половины меченого вещества в неизмененном виде выводилось с мочой.

Специальные категории пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с легкими, умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (рШКФ <30- <90 мл / мин / 1,73 м²) и пациентов с почечной недостаточностью / терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТСХНН) AUC эмпаглифлозина увеличилась примерно на 18%, 20 %, 66% и 48% соответственно по сравнению с субъектами с нормальной функцией почек.

Пиковые уровни эмпаглифлозина в плазме крови были подобными у пациентов с умеренными нарушениями функции почек и почечной недостаточностью / ТСХНН по сравнению с субъектами с нормальной функцией почек. Пиковые уровни эмпаглифлозина в плазме крови были примерно на 20% выше у пациентов с легкими и тяжелыми нарушениями функции почек по сравнению с субъектами с нормальной функцией почек. Исходя из анализа фармакокинетики у субъектов, очевиден пероральный клиренс эмпаглифлозина уменьшался со снижением рШКФ, что обуславливает усиление действия препарата.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с легкой, умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью согласно классификации Чайлд-Пью AUC эмпаглифлозина увеличилась примерно на 23%, 47% и 75%, а C_{max} - примерно на 4%, 23% и 48% соответственно по сравнению с суб объектами с нормальной функцией печени.

Индекс массы тела

Индекс массы тела не имел клинически значимого влияния на фармакокинетику эмпаглифлозина. AUC была на 5,82%, 10,4% и 17,3% меньше у пациентов с ИМТ

30, 35 и 45 кг / м² соответственно по сравнению с пациентами с индексом массы тела 25 кг / м².

Пол

Пол не было клинически значимого влияния на фармакокинетику эмпаглифлозина.

Раса

AUC была на 13,5% больше у пациентов монголоидной расы с индексом массы тела 25 кг / м² по сравнению с пациентами других рас с индексом массы тела 25 кг / м².

Пациенты пожилого возраста

Возраст не имел клинически значимого влияния на фармакокинетику эмпаглифлозина.

Дети

Начато клинические исследования применения эмпаглифлозина детям 10-18 лет с сахарным диабетом 2 типа. Полученные на сегодняшний день данные с фармакокинетики и фармакодинамики сопоставимы с таковыми у взрослых.

Показания

Лечение сахарного диабета 2 типа у взрослых, если соблюдение диеты и физические упражнения не обеспечивают адекватного контроля гликемии:

- в качестве монотерапии при непереносимости метформина.
- в комбинации с другими гипогликемическими лекарственными средствами.

По результатам исследования комбинированной терапии, контроля гликемии и сердечно-сосудистых осложнений, см. разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакологические свойства».

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Фармакодинамические взаимодействия

Диуретики

Эмпаглифлозин может усиливать мочегонный эффект тиазидных и петлевых диуретиков и может увеличить риск обезвоживания и гипотонии (см. Раздел «Особенности применения»).

Инсулин и стимуляторы секреции инсулина

Инсулин и стимуляторы секреции инсулина, такие как сульфонилмочевина, могут увеличить риск гипогликемии. Для снижения риска гипогликемии может быть рекомендовано снижение дозы инсулина или стимулятора секреции инсулина при применении в комбинации с эмпаглифлозина (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Побочные реакции»).

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на эмпаглифлозин

Данные *in vitro* указывают на то, что основным путем метаболизма эмпаглифлозина у человека есть глюкуронидация уридин 5'-дифосфоглюкуроносилтрансферазами UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 и UGT2B7. Эмпаглифлозин является субстратом транспортеров поглощения у человека OAT3, OATP1B1 и OATP1B3, но не OAT1 и OAT2. Эмпаглифлозин транспортируется с участием Р-гликопротеина (P-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

Одновременное применение эмпаглифлозина с пробенецидом, ингибитором ферментов уридин-дифосфоглюкуроносилтрансферазы (UGT) и OAT3, привело к повышению пика концентрации эмпаглифлозина в плазме крови на 26% и увеличение AUC на 53%. Эти изменения не считались клинически значимыми.

Влияние индукции UGT на эмпаглифлозин не изучали. Сопутствующее лечение с известными индукторами ферментов UGT не рекомендуется из потенциальный риск снижения эффективности.

Исследование взаимодействия с гемфиброзилом, ингибитором транспортеров OAT3 и OATP1B1 / 1B3 *in vitro*, показало, что после совместного применения C_{max} эмпаглифлозина повышался на 15%, а AUC уменьшалась на 59%. Эти изменения не считались клинически значимыми.

Ингибирования транспортеров OATP1B1 / 1B3 при одновременном применении с рифампицином обусловило повышение на C_{max} 75% уменьшение AUC эмпаглифлозина на 35%. Эти изменения не считались клинически значимыми.

Влияние эмпаглифлозина при одновременном применении с верапамилом, ингибитором P-гр, и отдельно был подобным. Это указывает на то, что ингибирование P-гр не имеет клинически значимого влияния на эмпаглифлозин.

Исследование взаимодействия, проведенные с участием здоровых добровольцев, указывают на то, что на фармакокинетику эмпаглифлозина не влияет сопутствующее введение метформина, глимепирида, пиоглитазона, ситаглиптину, линаглиптину, варфарина, верапамила, рамиприла, симвастатина, торасемида и гидрохлоротиазида.

Влияние эмпаглифлозина на другие лекарственные средства

По данным исследований *in vitro*, эмпаглифлозин не ингибируется, а не инактивирует но не индуцирует изоформы CYP450. Эмпаглифлозин не ингибируется UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 или UGT2B7.

Межлекарственного взаимодействия с участием основных изоформ CYP450 или UGT с эмпаглифлозином и сопутствующее введенными субстратами этих ферментов считаются маловероятными.

Эмпаглифлозин не ингибируется P-гр в терапевтических дозах. По данным исследований *in vitro*, маловероятно, что эмпаглифлозин повлечет взаимодействие с действующими веществами, являющимися субстратами P-гр. Одновременное применение дигоксина, субстрата P-гр, и эмпаглифлозина обусловило до 6% увеличение AUC и 14% увеличение C_{max} дигоксина. Эти изменения не считались клинически значимыми.

Эмпаглифлозин не ингибируется транспортеры поглощения в человека, такие как OAT3, OATP1B1 и OATP1B3 *in vitro* в клинически значимых концентрациях, то есть межлекарственного взаимодействия с субстратами этих транспортеров поглощения считается маловероятной.

Исследование взаимодействия, проведенные с участием здоровых добровольцев, указывают на то, что эмпаглифлозин не имеет клинически значимого эффекта на фармакокинетику метформина, глимепирида, пиоглитазона, ситаглиптину, линаглиптину, симвастатина, варфарина, рамиприла, дигоксина, диуретиков и пероральных контрацептивов.

Особенности применения

Диабетический кетоацидоз

Во время клинических исследований и постмаркетингового применения ингибиторов SGLT2 (включая эмпаглифлозин) сообщали о редких случаях диабетического кетоацидоза (ДКА), в том числе о случаях с угрозой для жизни и

летальные исходы. В случаях ДКА проявлялся атипично, с только умеренным увеличением уровня глюкозы в крови (ниже 14 ммоль / л (250 мг / дл)). Неизвестно, повышение дозы эмпаглифлозина влияет на вероятность возникновения ДКА.

Необходимо учитывать риск ДКА в случае 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 проверить на предмет кетоацидоза независимо от уровня глюкозы в крови.

Если у пациента подозревается или диагностирована ГКА, следует немедленно прекратить применение эмпаглифлозина.

В случае госпитализации пациента для обширных хирургических процедур или в случае возникновения серьезных острых болезней лечение нужно прервать. У этих пациентов рекомендуется мониторинг кетонов. Измерение уровня кетонов в крови предпочитают мочи. Лечение эмпаглифлозина можно восстановить когда уровень кетонов нормализуется и состояние пациента стабилизируется.

Перед началом применения эмпаглифлозина в анамнезе пациента следует рассмотреть факторы, которые могут свидетельствовать о склонности к кетоацидозу.

Высокий риск кетоацидоза могут иметь пациенты с низкой функцией бета-клеток (например, в случае сахарного диабета 2 типа с низким уровнем С-пептида, латентного аутоиммунного диабета у взрослых или панкреатита в анамнезе); пациенты с состояниями, которые приводят к ограничению приема пищи или сильного обезвоживания; пациенты, для которых дозу инсулина снижают, и пациенты с повышенной потребностью инсулина в связи с острой болезнью, хирургическим вмешательством или злоупотреблением алкоголем. Этим пациентам ингибиторы SGLT2 следует применять с осторожностью.

Восстановление терапии ингибиторами SGLT2 для пациентов с ДКА, который наблюдался ранее во время лечения ингибиторами SGLT2, не рекомендуется, если точно не установлено и не устранены другой фактор, провоцирующий ДКА.

Безопасность и эффективность применения эмпаглифлозина пациентам с диабетом 1 типа не были установлены. Эмпаглифлозин не следует применять для лечения пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Ограниченные данные клинических исследований позволяют предположить, что ДКА часто возникает при лечении ингибиторами SGLT2 пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Применение пациентам с почечной недостаточностью

Препарат ДЖАРДИНС не следует применять пациентам с расчетной скоростью клубочковой фильтрации ниже 60 мл / мин / 1,73 м² или клиренс креатинина (КК) ниже 60 мл / мин. У пациентов, которые хорошо переносят эмпаглифлозин и в которых рШКФ стабильно ниже 60 мл / мин / 1,73 м² или УК - ниже 60 мл / мин дозу эмпаглифлозина следует скорректировать или поддерживать на уровне 10 мг 1 раз в сутки. Эмпаглифлозин следует отменить, если рШКФ стабильно ниже 45 мл / мин / 1,73 м² или УК - ниже 45 мл / мин.

Эмпаглифлозин не следует применять пациентам с ТСХНН или пациентам на диализе, поскольку ожидается, что препарат не будет эффективным в таких пациентах (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Мониторинг функции почек

Учитывая механизм действия, эффективность эмпаглифлозину зависит от функции почек.

Рекомендуется провести оценку функции почек следующим образом:

- до начала применения эмпаглифлозина и периодически во время лечения, то есть по крайней мере 1 раз в год (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Фармакологические» и «Фармакокинетика»);
- до начала применения любого сопутствующего лекарственного средства, которое может оказать неблагоприятное влияние на функции почек.

Поражение печени

Во время клинических исследований были сообщения о поражении печени при применении эмпаглифлозина. Причинно-следственная связь между эмпаглифлозином и поражением печени не установлена.

Повышенный гематокрит

Повышение гематокрита наблюдается при лечении эмпаглифлозина (см. Раздел «Побочные реакции»).

Применение пациентам с риском уменьшения объема межклеточной жидкости

Пациенты пожилого возраста

Влияние эмпаглифлозина на вывод глюкозы с мочой связан с осмотическим диурезом, что может повлиять на состояние гидратации. Пациенты в возрасте от 75 лет имеют повышенный риск уменьшения объема межклеточной жидкости. Большинство таких пациентов, получавших эмпаглифлозин, имели побочные реакции, связанные с уменьшением объема межклеточной жидкости, по

сравнению с плацебо (см. Раздел «Побочные реакции»). Поэтому необходима специальная внимание к объему межклеточной жидкости в случае одновременного применения лекарственных средств, которые могут привести к его уменьшению (например диуретиков, АПФ-ингибиторов).

Опыт применения пациентам в возрасте от 85 лет ограничен. Применение эмпаглифлозина этой категории пациентов не рекомендуется (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Инфекции мочевыводящих путей

Согласно данным объединенных плацебо контролируемых исследований, продолжавшихся от 18 до 24 недель, общая частота инфекций мочевых путей, зарегистрированных как нежелательные явления, была подобной у пациентов, получавших эмпаглифлозин 25 мг и плацебо, и выше у пациентов, получавших эмпаглифлозин 10 мг (см. раздел «Побочные реакции»). В постмаркетинговых исследованиях наблюдались случаи осложнений в виде инфекций мочеполовых путей, включая пиелонефрит и уросепсис, у пациентов, получавших лечение эмпаглифлозином. Должны рассмотреть необходимость временного прекращения лечения эмпаглифлозином у пациентов с осложненными инфекциями мочевыводящих путей.

Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)

Во время послерегистрационных наблюдений были выявлены случаи некротизирующего фасциита промежности (также известной как гангрена Фурнье) у женщин и мужчин, которые принимали ингибиторы SGLT2. Гангрена Фурнье - это редкая, но серьезная и потенциально опасна для жизни инфекция, которая требует неотложного хирургического вмешательства и назначение антибиотиков.

Пациентов следует сообщать о необходимости срочно обратиться к врачу, если у них возникают такие симптомы, как боль, чувствительность, эритема или отек в области половых органов или промежности, сопровождающихся лихорадкой или недомоганием. Следует отметить, что урогенитальная инфекция или абсцесс промежности может предшествовать некротический фасциит. В случае подозрения на гангрену Фурнье препарат ДЖАРДИНС следует отменить и быстро начать лечение (включая назначение антибиотиков и хирургическую обработку пораженной зоны).

Ампутация нижних конечностей

В исследовании с другим ингибитором SGLT2 наблюдалось увеличение случаев ампутации нижних конечностей (в первую очередь пальца ноги). Неизвестно, это

классовый эффект. Необходимо посоветовать пациентам с сахарным диабетом проводить профилактическое лечение заболеваний стоп.

Сердечная недостаточность

Опыт применения эмпаглифлозина пациентам с сердечной недостаточностью класса I-II по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) ограничен, и нет опыта клинических исследований применения эмпаглифлозина пациентам с сердечной недостаточностью класса III-IV NYHA. В течение EMPA-REG OUTCOME исследований было сообщено о 10,1% пациентов с сердечной недостаточностью начального уровня. Снижение кардиоваскулярной смертности у этих пациентов было сопоставимым с таковым у общей популяции.

Лабораторные анализы мочи

У пациентов, принимающих ДЖАРДИНС тест на глюкозу в моче будет положительным в связи с механизмом действия препарата.

Лактоза

Это лекарственное средство содержит лактозу. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, общей лактазной недостаточности или глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать этот препарат.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Препарат ДЖАРДИНС имеет незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами. Однако пациентов следует информировать о риске гипогликемии, если ДЖАРДИНС применяют в сочетании с препаратами сульфонилмочевины и / или инсулином.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Данных по применению эмпаглифлозина беременным женщинам нет. В качестве меры пресечения желательно избегать применения препарата ДЖАРДИНС в период беременности.

Период кормления грудью

Неизвестно, проникает эмпаглифлозин в грудное молоко. Препарат ДЖАРДИНС не следует применять во время кормления грудью.

Репродуктивная функция

Исследование влияния препарата ДЖАРДИНС на фертильность человека не проводились.

Способ применения и дозы

Дозировка

Рекомендованная начальная доза составляет 10 мг эмпаглифлозина 1 раз в сутки в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с другими лекарственными средствами, применяемыми при сахарном диабете. У пациентов, которые хорошо переносят эмпаглифлозин 10 мг 1 раз в сутки и которые имеют рШКФ ≥ 60 мл / мин / 1,73 м² и требуют более строгого гликемического контроля, доза может быть увеличена до 25 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 25 мг (см. Ниже и раздел «Особенности применения»).

Когда эмпаглифлозин применяют в сочетании с сульфонилмочевины или инсулином, следует рассмотреть возможность применения сульфонилмочевины или инсулина в низких дозах, для того чтобы уменьшить риск гипогликемии (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Побочные реакции»).

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Учитывая механизм действия, эффективность эмпаглифлозина зависит от функции почек. Корректировка дозы не требуется для пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации ≥ 60 мл / мин / 1,73 м² или УК ≥ 60 мл / мин.

Эмпаглифлозин не следует применять пациентам с рШКФ < 60 мл / мин / 1,73 м² или КК < 60 мл / мин. Пациентам, которые хорошо переносят эмпаглифлозин и в которых рШКФ стабильно ниже 60 мл / мин / 1,73 м² или УК - ниже 60 мл / мин дозу эмпаглифлозина следует скорректировать или поддерживать на уровне 10 мг 1 раз в сутки. Эмпаглифлозин следует отменить, если рШКФ стабильно ниже 45 мл / мин / 1,73 м² или УК - ниже 45 мл / мин (см. Разделы «Особенности применения», «Побочные реакции», «Фармакологические свойства»).

Эмпаглифлозин не следует применять пациентам с терминальной стадией хронической почечной недостаточности или пациентам на диализе, поскольку предполагается, что препарат не будет эффективным в таких пациентов (см. Разделы «Особенности применения», «Фармакологические свойства»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Пациентам с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Действие эмпаглифлозина усиливается у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью. Опыт применения эмпаглифлозина пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью ограничен, поэтому препарат не рекомендуется применять этой категории пациентов (см. Раздел «Фармакологические свойства»).

Пациенты пожилого возраста

Корректировка дозы обусловлено возрастом пациента, не требуется. У пациентов в возрасте от 75 лет следует учитывать повышенный риск уменьшения объема межклеточной жидкости (см. Разделы «Особенности применения», «Побочные реакции»). Пациентам в возрасте от 85 лет применения эмпаглифлозин не рекомендуется из-за ограниченного опыта применения (см. Раздел «Особенности применения»).

Способ применения

Таблетки можно принимать с пищей или без еды, запивая водой, не разжевывая. В случае пропуска дозы ее следует принять, как только пациент вспомнит однако не следует принимать двойную дозу препарата в один и тот же день.

Дети

Безопасность и эффективность применения эмпаглифлозина детям (в возрасте до 18 лет) не изучалась, препарат не применяют этой категории пациентов.

Передозировка

Симптомы

В ходе контролируемых клинических исследований разовые дозы до 800 мг эмпаглифлозина (эквивалентно 32-кратной самой рекомендуемой суточной дозе) у здоровых добровольцев и несколько ежедневных доз до 100 мг эмпаглифлозина (эквивалентно 4-кратной самой рекомендуемой суточной дозе) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа не обусловили ни токсичности.

Эмпаглифлозин увеличивал вывода глюкозы с мочой, что приводит к увеличению объема мочи. Выявлено увеличение объема мочи не зависело от дозы и не было клинически значимым. Опыта применения человеку доз 800 мг нет.

Лечение

В случае передозировки следует начать лечение в соответствии с клиническим состоянием пациента. Вывод эмпаглифлозина путем гемодиализа не изучалось.

Побочные реакции

Наиболее частой побочной реакцией была гипогликемия при применении с сульфонилмочевины или инсулином.

Побочные реакции, возникавшие у пациентов, получавших эмпаглифлозин в ходе плацебо-контролируемых исследований, представлены в таблице ниже.

Побочные реакции классифицированы по системам органов (согласно MedDRA) и частотой возникновения. Частота возникновения определяется как очень часто (> 1/10), часто (> 1/100-<1/10), нечастые (> 1 / 1000- <1/100), редкие (> 1/10 000-<1 / 1000) или редкие (<1/10 000) и неизвестные (нельзя оценить на основе имеющихся данных).

Табл. 2. Побочные реакции (по данным плацебо-контролируемых исследований)

Класс системы органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Единичные	Неизвестные
-----------------------	-------------	-------	---------	-----------	-------------

Инфекции и инвазии		Вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие инфекции половых органов; Инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит и уросепсис)			Некрофасциит промежности (Гангрена)
Нарушения обмена веществ и системы пищеварения	Гипогликемия (при применении с препаратами сульфонилмочевины или инсулином) ^а	Ощущение жажды	Диабетический кетоацидоз *		
Со стороны кожи и подкожной клетчатки		Зуд(общий) Высыпание	Крапивница		Ангидроз Отек
Сосудистые расстройства			Уменьшение объема межклеточной жидкости ^а		
Со стороны почек и мочевыводящих путей		Повышенное выделение мочи ^а	Дизурия		

Исследование		Увеличение липидов сыворотки крови ^b	Повышение уровня креатинина в крови / снижение скорости клубочковой фильтрации; увеличение гематокрита		
--------------	--	---	--	--	--

^a Дополнительную информацию см. в следующих подразделениях ниже.

^b Увеличение среднего процента от исходного уровня холестерина 4,9% и 5,7% для эмпаглифлозина 10 мг и 25 мг соответственно по сравнению с 3,5% для плацебо; холестерин ЛПВП 3,3% и 3,6% по сравнению с 0,4%; холестерин ЛПНП 9,5% и 10,0% по сравнению с 7,5%; триглицериды 9,2% и 9,9% по сравнению с 10,5%.

^c Изменение среднего значения от базового уровня гематокрита была 3,4% и 3,6% для эмпаглифлозина 10 мг и 25 мг соответственно по сравнению с 0,1% для плацебо. В ходе клинических исследований значения гематокрита возвращалось к базовому значению через 30 дней после прекращения.

* См. «Особенности применения».

Описание некоторых побочных реакций

Гипогликемия

Частота гипогликемии зависела от фоновой терапии при соответствующих исследованиях и была подобной при применении эмпаглифлозина и плацебо в качестве монотерапии, как дополнение к метформина, как дополнение к пиоглитазона с метформинном или без него, как дополнение к линаглиптину и метформина, а также в случае применения комбинации эмпаглифлозина с метформинном пациентам, впервые получавших лечение по сравнению с пациентами, которые применяли эмпаглифлозин и метформин как отдельные компоненты раньше.

Повышение частоты легкой гипогликемии наблюдалось при введении эмпаглифлозина и плацебо в дополнение к метформину и сульфонилмочевины (эмпаглифлозин 10 мг 16,1%, эмпаглифлозин 25 мг 11,5%, плацебо 8,4%) и в качестве дополнения к базального инсулина с метформинном или без него и с препаратом сульфонилмочевины или без него (эмпаглифлозин 10 мг 19,5%, эмпаглифлозин 25 мг 28,4%, плацебо 20,6% при первых 18 недель лечения, когда дозу инсулина нельзя было скорректировать, эмпаглифлозин 10 мг 36,1%, эмпаглифлозин 25 мг 36,1%, плацебо 35,3% в ходе 78-недельного исследования), а также как дополнение к инсулину в дозированном шприце с метформинном или без него (эмпаглифлозин 10 мг 39,8%, эмпаглифлозина 25 мг 41,3%, плацебо 37,2% при первых 18 недель лечения, когда дозу инсулина нельзя было скорректировать, эмпаглифлозин 10 мг 51,1%, эмпаглифлозин 25 мг 57,7%, плацебо: 58% в ходе 52-недельного исследования).

Тяжелая гипогликемия (гипогликемия, что требует лечения)

Повышение частоты тяжелой гипогликемии не наблюдалось при применении эмпаглифлозина по сравнению с плацебо в форме монотерапии, как дополнение к метформина, как дополнение к метформина и препарата сульфонилмочевины и дополнения к пиоглитазона с метформинном или без него, как дополнение к линаглиптину и метформина, а также в случае применения комбинации эмпаглифлозина с метформинном пациентам, впервые получавших лечение по сравнению с пациентами, которые применяли эмпаглифлозин и метформин как отдельные компоненты раньше.

Повышение частоты тяжелой гипогликемии наблюдалось при введении эмпаглифлозина и плацебо в дополнение к базального инсулина с метформинном или без него и с препаратом сульфонилмочевины или без него (эмпаглифлозин 10 мг 0%, эмпаглифлозин 25 мг 1,3%, плацебо: 0% при первых 18 недель лечения, когда дозу инсулина нельзя было скорректировать; эмпаглифлозин 10 мг 0%, эмпаглифлозин 25 мг 1,3%, плацебо: 0% в ходе 78-недельного исследования) и как дополнение к инсулину в дозированном шприце с метформинном или без него (эмпаглифлозин 10 мг 0,5%, эмпаглифлозин 25 мг 0,5%, плацебо 0,5% при первых 18 недель лечения, когда дозу инсулина нельзя было скорректировать; эмпаглифлозин 10 мг 1,6%, эмпаглифлозин 25 мг 0,5%, плацебо 1,6% в ходе 52-недельного исследования).

Вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие инфекции половых органов

Вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие инфекции половых органов возникали чаще у пациентов, получавших эмпаглифлозин

(эмпаглифлозин 10 мг 4,0%, эмпаглифлозин 25 мг 3,9%) по сравнению с плацебо (1,0%). Эти инфекции возникали чаще у женщин, получавших эмпаглифлозин по сравнению с плацебо; у мужчин разница в частоте была менее выраженной. Инфекции половых путей были легкими или умеренными по интенсивности.

Повышенное выделение мочи

Повышенное выделение мочи (включая предварительно определенные сроки - поллакиурия, полиурия и никтурия) чаще наблюдалось у пациентов, получавших эмпаглифлозин (эмпаглифлозин 10 мг 3,5%, эмпаглифлозин 25 мг 3,3%) по сравнению с плацебо (1,4 %). Повышенное выделение мочи было частью легкой или умеренной по интенсивности. Частота случаев никтурия походила для плацебо и эмпаглифлозина (<1%).

Инфекции мочевыводящих путей

Общая частота инфекций мочевыводящих путей, сообщались как нежелательные явления, была подобной у пациентов, получавших эмпаглифлозин 25 мг и плацебо (7,0% и 7,2%), и выше при применении эмпаглифлозина 10 мг (8,8%). Подобно плацебо, инфекции мочевыводящих путей чаще возникали при применении эмпаглифлозина у пациентов с хроническими или рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей в анамнезе.

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

Уменьшение объема межклеточной жидкости

Общая частота уменьшения объема межклеточной жидкости (включая предварительно определенные сроки - снижение артериального давления (амбулаторно), снижение систолического артериального давления, обезвоживание, артериальная гипотензия, гиповолемия, ортостатическая гипотония и обмороки) была подобной у пациентов, получавших эмпаглифлозин (эмпаглифлозин 10 мг : 0,6%, эмпаглифлозин 25 мг 0,4%) и плацебо (0,3%). Частота случаев уменьшения объема межклеточной жидкости была повышенной у пациентов в возрасте от 75 лет, получавших эмпаглифлозин 10 мг (2,3%) или эмпаглифлозин 25 мг (4,3%) по сравнению с плацебо (2,1%).

Повышение уровня креатинина в крови / снижение скорости клубочковой фильтрации

Общая частота повышение уровня креатинина в крови и снижение скорости клубочковой фильтрации была подобной при применении эмпаглифлозина и плацебо (повышение уровня креатинина в крови: эмпаглифлозин в дозе 10 мг 0,6%, эмпаглифлозин в дозе 25 мг 0,1%, плацебо : 0,5%, снижение скорости клубочковой фильтрации: эмпаглифлозин в дозе 10 мг 0,1%, эмпаглифлозин в дозе 25 мг 0%, плацебо 0,3%).

Как правило, у пациентов, получавших эмпаглифлозин, при длительном лечении первоначальное повышение уровня креатинина и снижение скорости клубочковой фильтрации были временными или обратимыми после прекращения терапии.

В ходе исследования EMPA-REG OUTCOME у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, наблюдалось первоначальное снижение рШКФ (среднее значение 3 мл / мин. / 1,73 м²). Таким образом, рШКФ поддерживалось течение непрерывного лечения. Средняя рШКФ возвращалась к исходным значениям после прекращения лечения, что свидетельствует о том, что тяжелые нарушения гемодинамики могут играть определенную роль в этих изменениях функции почек.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства важны. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза / риск применения лекарственного средства. Работники учреждений здравоохранения обязаны сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях в соответствии с действующим законодательством.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° С в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в перфорированном блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия / Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Бингер Штрассе 173, 55216, Ингельхайм на Рейне, Германия / Binger Strasse 173, 55216, Ingelheim am Rhein, Germany.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).