

## **Состав**

*действующее вещество:* емпаглифлозин, метформина гидрохлорид;

1 таблетка содержит 12,5 мг емпаглифлозину и 1000 мг метформина гидрохлорида;

*вспомогательные вещества:* крахмал кукурузный, кополивидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, пленочная оболочка Opadry® Purple 02B200006;

*состав пленочной оболочки Opadry® Purple 02B200006:* гипромеллоза 2910, макрогол 400, титана диоксид (E 171), железа оксид черный (E172), железа оксид красный (E172), тальк

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, фиолетово-коричневого цвета, с гравировкой символа компании «Берингер Ингельхайм» и «S12» с одной стороны и гравировкой «1000» с другой стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства, применяемые при сахарном диабете. Комбинация пероральных противодиабетических препаратов.

Код АТХ А10В D20.

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия.

В препарате Синджарди объединены два гипогликемические лекарственные средства, предназначенные для улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, механизм действия которых дополняет друг друга: емпаглифлозин, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го (SGLT2), и метформина гидрохлорид, представитель класса бигуанидов.

### Емпаглифлозин

Емпаглифлозин является обратимым сильнодействующим (IC<sub>50</sub> 1,3 нмоль) и селективным конкурентным ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2). Емпаглифлозин не ингибируется другие транспортеры глюкозы, которые играют важную роль в доставке глюкозы в периферические ткани, и есть в 5000 раз более селективным относительно 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, по реабсорбцию глюкозы из просвета канальцев обратно в кровотоки. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и гипергликемией фильтруется и поглощается большее количество глюкозы.

Емпаглифлозин улучшает гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа за счет снижения реабсорбции глюкозы почками. Количество глюкозы, выводится почками путем этого глюкоуретического механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Ингибирование SGLT2 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и гипергликемией приводит к избыточной экскреции глюкозы с мочой.

У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа экскреция глюкозы увеличивалась сразу после первой дозы емпаглифлозину и сохранялась в течение 24-часового интервала дозирования. Увеличение экскреции глюкозы с мочой хранилось в конце 4-недельного периода лечения и в среднем составил около 78 г/сутки на фоне приема емпаглифлозину в дозе 25 мг. Увеличение экскреции глюкозы с мочой приводило к немедленному снижению уровня глюкозы в плазме крови у пациентов с диабетом 2-го типа. Кроме того, емпаглифлозин увеличивает выведение натрия, приводит к осмотического диуреза и уменьшает интраваскулярный объем.

Емпаглифлозин улучшает уровень глюкозы в плазме крови как натощак, так и после приема пищи. Механизм действия емпаглифлозину 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 емпаглифлозину, сопровождается умеренным диурезом, что может способствовать долговременному и умеренному снижению артериального давления. Глюкозурия, натрийурезу и осмотический диурез, что наблюдаются при применении емпаглифлозину, могут способствовать улучшению сердечно-сосудистых прогнозов.

## Метформин

Метформин относится к группе бигуанидов, имеют гипогликемическое свойство и способствуют снижению уровня глюкозы в крови как натощак, так и после приема пищи. Он не стимулирует выработку инсулина, поэтому не приводит к развитию гипогликемии.

Действие метформина обусловлена тремя механизмами:

- сокращение продукции глюкозы в печени за счет угнетения глюконеогенеза и гликогенолиза;
- повышение чувствительности мышц к инсулину, улучшение захвата глюкозы периферическими тканями и ее утилизации;
- замедление всасывания глюкозы в кишечнике.

Метформин стимулирует внутриклеточный синтез гликогена за счет воздействия на гликогенсинтазы. Метформин улучшает функциональную активность всех известных на сегодняшний день видов транспортеров глюкозы.

Независимо от его влияния на уровень глюкозы в крови, метформин оказывает благоприятное действие на обмен жиров у человека. Это было продемонстрировано в ходе контролируемых среднесрочных и долгосрочных клинических исследований при применении метформина в терапевтических дозах: метформин снижает уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов.

## Клиническая эффективность и безопасность

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

Лечение эмпаглифлозином в комбинации с метформин и другими гипогликемическими препаратами (пиоглитазоном, сульфонилмочевины, ингибиторами DPP-4 и инсулином) или без них приводило к клинически значимого улучшения уровней HbA1c, глюкозы в плазме крови натощак (FPG), массы тела, систолического и диастолического артериального давления. При применении эмпаглифлозину 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 эмпаглифлозину 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 а

	<b>Плацебо</b>	<b>Эмпаглифлозин b</b>
N	2333	4687
<i>Время до возникновения первого летального исхода вследствие сердечно-сосудистых заболеваний, нелетального инфаркта миокарда или нелетального инсульта, N (%)</i>	282 (12,1)	490 (10,5)

Соотношение рисков по сравнению с плацебо (95,02% доверительный интервал ДИ)*		0,86 (0,74; 0,99)
р-значение для преваги		0,0382
<i>Смерть в результате сердечно-сосудистых заболеваний, N (%)</i>	137 (5,9)	172 (3,7)
Соотношение рисков по сравнению с плацебо (95% ДИ)		0,62 (0,49; 0,77)
р-значение		<0.0001
<i>Нелетального инфаркта миокарда, N (%)</i>	121 (5,2)	213 (4,5)
Соотношение рисков по сравнению с плацебо (95% ДИ)		0,87 (0,70; 1,09)
р-значение		0.2189
<i>Нелетальный инсульт, N (%)</i>	60 (2,6)	150 (3,2)
Соотношение рисков по сравнению с плацебо (95% ДИ)		1,24 (0,92; 1,67)
р-значение		0,1638
<i>Общая смертность, N (%)</i>	194 (8,3)	269 (5,7)
Соотношение рисков по сравнению с плацебо (95% ДИ)		0,68 (0,57; 0,82)
р-значение		<0.0001
<i>Смертность, не связанная с сердечно-сосудистыми заболеваниями, N (%)</i>	57 (2,4)	97 (2,1)
Соотношение рисков по сравнению с плацебо (95% ДИ)		0,84 (0,60; 1,16)

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

в Объединенные дозы эмпаглифлозину 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 эмпаглифлозину - 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 эмпаглифлозину (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 макро- альбуминурией в начале исследования по сравнению с плацебо (28 8%).

## **Фармакокинетика**

### Препарат Синджарди

Результаты исследований биоэквивалентности с участием здоровых добровольцев свидетельствуют о том, что таблетки комбинированного препарата Синджарди (емпаглифлозин/метформина гидрохлорид) в дозе 12,5 мг/1000 мг является биоэквивалентными в соответствующие доз эмпаглифлозину и метформина в виде отдельных таблеток, которые принимают одновременно.

Применение эмпаглифлозину/метформина в дозе 12,5 мг/1000 мг после приема пищи приводило к снижению AUC на 9% и снижение максимальной концентрации на 28% в группе приема эмпаглифлозину сравнению с приемом натошак. В группе приема метформина AUC уменьшалась на 12%, C<sub>max</sub> уменьшалось на 26% по сравнению с приемом натошак. Наблюдаемый влияние пищи на эмпаглифлозин и метформин нельзя считать клинически значимым. Однако, поскольку метформин рекомендуется применять вместе с пищей, препарат

Синджарди также предлагается принимать вместе с пищей.

### Емпаглифлозин

## Абсорбция

Фармакокинетика эмпаглифлозину подробно описана у здоровых добровольцев и пациентов с диабетом 2-го типа. После приема внутрь эмпаглифлозин быстро поглощался, пиковые концентрации в плазме крови отмечались при среднем  $t_{max}$  1,5 часа после приема. После этого концентрации в плазме снижались двухфазно, с быстрой фазой распределения и относительно медленной конечной фазой. Средние AUC и  $C_{max}$  в плазме крови в состоянии покоя составляли 1870 нмоль/ч и 259 нмоль/л в случае применения эмпаглифлозину 10 мг и 4740 нмоль/ч и 687 нмоль/л в случае применения эмпаглифлозину 25 мг один раз в сутки. Системное действие эмпаглифлозину увеличивалась пропорционально дозе. Фармакокинетические параметры эмпаглифлозину в состоянии покоя после введения однократной дозы были подобными, что указывает на линейную фармакокинетику по времени. Клинически достоверной разницы в фармакокинетике эмпаглифлозину между здоровыми добровольцами и пациентами с диабетом 2-го типа не было.

Фармакокинетика эмпаглифлозину в дозе 5 мг дважды в сутки и эмпаглифлозину в дозе 10 мг один раз в сутки сравнивалась с таковой у здоровых добровольцев. Общая экспозиция (AUCSS) эмпаглифлозину течение 24 часов при приеме эмпаглифлозину в дозе 5 мг дважды в сутки была подобна общей экспозиции при введении эмпаглифлозину в дозе 10 мг один раз в сутки. Как и ожидалось, прием эмпаглифлозину в дозе 5 мг дважды в сутки по сравнению с приемом эмпаглифлозину в дозе 10 мг один раз в сутки приводил к низкому  $C_{max}$  и высоким минимальных концентраций эмпаглифлозину в плазме крови ( $C_{min}$ ).

Введение эмпаглифлозину 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 эмпаглифлозину нельзя считать клинически значимым. Эмпаглифлозин можно принимать независимо от приема пищи. Аналогичные результаты были получены при приеме комбинированных таблеток препарата Синджарди (емпаглифлозину/метформина) с высококалорийной пищей и пищей с высоким содержанием жира.

## Распределение

Очевидный объем распределения в состоянии покоя составляет 73,8 л, исходя из анализа фармакокинетики у субъектов. После введения перорального раствора [ $^{14}C$ ] -емпаглифлозину здоровым добровольцам распределение эритроцитов составляло примерно 37%, а связывание с белками плазмы - 86%.

## Метаболизм

Существенные метаболиты емпаглифлозину в плазме крови человека не выявлялись. Наиболее распространенными метаболитами были три конъюгаты глюкуронида (2-, 3- и 6-О-глюкуроид). Системное действие каждого метаболита составляла менее 10% от всего материала, связанного с препаратом.

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

## Выведение

Исходя из анализа фармакокинетики у субъектов, очевиден терминальный период полувыведения емпаглифлозину составляет 12,4 часа, а очевидный пероральный клиренс - 10,6 л/час. Вариации между субъектами и окончательные изменения перорального клиренса емпаглифлозину составляли 39,1% и 35,8% соответственно. При применении один раз в сутки концентрации емпаглифлозину в плазме крови в состоянии покоя достигались в 5-ю дозы. Согласно периода полувыведения до 22% накопления (по AUC в плазме крови) наблюдалось в состоянии покоя. После введения перорального раствора [14C] - емпаглифлозину здоровым добровольцам примерно 96% радиоактивности, связанной с препаратом, выводилось с калом (41%) или мочой (54%). Выходной препарат в неизменном виде составлял большую часть связанной с препаратом радиоактивности, выведенной с калом. Выходной препарат в неизменном виде составлял примерно половину связанной с препаратом радиоактивности, выведенной с мочой.

## Особые группы пациентов

### *Нарушение функции почек*

У пациентов с легким, умеренным или тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 - <90 мл/мин) и пациентов с почечной недостаточностью/терминальной стадией почечной недостаточности (ТСНН) AUC емпаглифлозину увеличилась примерно на 18%, 20%, 66% и 48% соответственно по сравнению с субъектами с нормальной функцией почек. Пиковые уровни емпаглифлозину в плазме крови были подобными у пациентов с умеренным нарушением функции почек и почечной недостаточностью/ТСНН по сравнению с субъектами с нормальной функцией почек. Пиковые уровни емпаглифлозину в плазме крови были примерно на 20% выше у пациентов с легкой и тяжелой расстройством функции почек по сравнению с субъектами с нормальной функцией почек. Исходя из анализа фармакокинетики у субъектов, очевиден пероральный клиренс емпаглифлозину уменьшался со снижением

клиренса креатинина, обуславливая усиления действия препарата.

### *Нарушение функции печени*

У пациентов с нарушением функции печени легкой, умеренной и тяжелой степени в соответствии с классификацией Чайльд-Пью AUC эмпаглифлозину увеличилась примерно на 23%, 47% и 75%, а C<sub>max</sub> - примерно на 4%, 23% и 48% соответственно по сравнению с субъектами с нормальной функцией печени.

### *Индекс массы тела*

Индекс массы тела (ИМТ) не имел клинически значимого влияния на фармакокинетику эмпаглифлозину. AUC была на 5,82%, 10,4% и 17,3% меньше у пациентов с ИМТ 30, 35 и 45 кг/м<sup>2</sup> соответственно по сравнению с пациентами с индексом массы тела 25 кг/м<sup>2</sup>.

### *Пол*

Пол не было клинически значимого влияния на фармакокинетику эмпаглифлозину.

### *Раса*

AUC была на 13,5% больше у пациентов монголоидной расы с индексом массы тела 25 кг/м<sup>2</sup> по сравнению с пациентами других рас с индексом массы тела 25 кг/м<sup>2</sup>.

### *Пациенты пожилого возраста*

Возраст не имел клинически значимого влияния на фармакокинетику эмпаглифлозину.

### *Дети*

В педиатрическом исследовании изучали фармакокинетику и фармакодинамику эмпаглифлозину (5 мг, 10 мг и 25 мг) у детей и подростков  $\geq 10$  - <18 лет с сахарным диабетом 2 типа. Полученные фармакокинетические и фармакодинамические данные соответствовали таковым у взрослых.

## Метформин

### Абсорбция

После приема дозы метформина максимальная концентрация (T<sub>max</sub>) достигается через 2,5 часа. Биодоступность таблеток метформина гидрохлорида 500 мг или 850 мг у здоровых добровольцев составляет примерно 50-60%. После приема

неабсорбированная доля, вышла с калом, составляла 20-30%. После приема абсорбция метформина гидрохлорида является насыщаемая и неполной. Фармакокинетика абсорбции метформина гидрохлорида считается нелинейной. При соблюдении рекомендуемых доз и режима приема метформина концентрации в плазме крови в состоянии покоя достигается в течение 24-48 часов и в целом составляют менее 1 мкг/мл. По данным контролируемых клинических исследований максимальные уровни метформина в плазме крови (C<sub>max</sub>) не превышали 5 мкг/мл, даже при приеме максимальных доз.

Еда уменьшает степень и несколько задерживает абсорбцию метформина. После приема дозы 850 мг метформина гидрохлорида наблюдалось уменьшение максимальной концентрации в плазме крови на 40%, уменьшение AUC (площади под кривой) на 25% и задержка во времени достижения максимальной концентрации в плазме крови на 35 минут. Клиническая значимость этих изменений неизвестна.

### Распределение

Связывание с белками плазмы крови незначительно. Метформин переходит в эритроциты. Пик в крови является меньше пик в плазме, и достигается за одинаковое время. Эритроциты, вероятнее всего, представляют собой вторичный отдел распределения. Средний объем распределения (V<sub>d</sub>) варьировался от 63 до 276 литров.

### Метаболизм

Метформин выводится с мочой в неизмененном виде. Метаболиты у людей обнаружены не были.

### Выведение

Почечный клиренс метформина составляет > 400 мл/мин, что указывает на то, что метформин выводится путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После приема дозы явный конечный элиминационный период полувыведения составляет примерно 6,5 часа.

При ухудшении функции почек почечный клиренс уменьшается пропорционально клиренсу креатинина, и таким образом конечный элиминационный период полувыведения продолжается, что приводит к увеличению уровня метформина в плазме крови.

### Особые группы пациентов

#### Дети

Исследование разовых доз После приема разовых доз метформина гидрохлорида 500 мг фармакокинетический профиль у детей был сопоставимым с тем, который наблюдался у здоровых взрослых пациентов.

Исследования многократных доз: после приема повторных доз по 500 мг дважды в сутки в течение 7 дней максимальная концентрация в плазме крови (C<sub>max</sub>) и системное воздействие (AUC<sub>0-t</sub>) у детей уменьшались примерно на 33% и 40% соответственно по сравнению со взрослыми больными диабетом получавших повторные дозы 500 мг дважды в сутки в течение 14 дней. Поскольку доза определяется индивидуально на основе гликемического контроля, клиническая значимость этих данных считается ограниченной.

## **Показания**

Лечение сахарного диабета 2-го типа у взрослых в качестве дополнения к диетотерапии и режима физических нагрузок:

- если применение максимально переносимой дозы одного только метформина недостаточно;
- если применение метформина в комбинации с другими лекарственными средствами для лечения диабета не обеспечивает достаточного гликемического контроля;
- если пациенты уже получают терапию с применением комбинации эмпаглифлозину и метформина в виде отдельных препаратов.

По результатам исследования применения комбинаций, влияния на гликемический контроль и сердечно-сосудистые заболевания см. разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакологические свойства».

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ;
- любой тип метаболического ацидоза (лактоацидоз, диабетический кетоацидоз) (см. раздел «Особенности применения»);
- диабетическая кома;
- тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30 мл/мин) (см. разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»);
- острые состояния, которые могут изменять функцию почек, такие как обезвоживание, тяжелая инфекция, шок (см. разделы «Побочные реакции» и «Особенности применения»);

- острые или хронические заболевания, которые могут вызывать тканевую гипоксию: сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок (см. раздел «Особенности применения»);
- печеночная недостаточность, острая алкогольная интоксикация, алкоголизм (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Одновременное применение многократных доз эмпаглифлозину и метформина значительно не меняет как фармакокинетику эмпаглифлозину, так и фармакокинетику метформина у здоровых добровольцев.

Исследование взаимодействия препарата СИНДЖАРДИ с другими препаратами не проводилось. Приведенные данные отражают известную информацию о каждой активное действующее вещество отдельно.

### Емпаглифлозин

#### *Фармакодинамические взаимодействия*

##### *Диуретики*

Емпаглифлозин может усиливать мочегонный эффект тиазидных и петлевых диуретиков и увеличивает риск дегидратации и артериальной гипотензии (см. Раздел «Особенности применения»).

##### *Инсулин и стимуляторы секреции инсулина*

Инсулин и стимуляторы секреции инсулина, такие как сульфонилмочевина, увеличивают риск гипогликемии. Таким образом, может потребоваться снижение дозы инсулина или стимуляторов секреции инсулина для снижения риска гипогликемии при применении в сочетании с эмпаглифлозином (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Побочные реакции»).

#### *Фармакокинетические взаимодействия*

##### *Влияние других лекарственных средств на эмпаглифлозин*

Данные *in vitro* указывают на то, что основным путем метаболизма эмпаглифлозину у человека есть глюкуронидация уридин-5-дифосфоглюкуроносилтрансферазами UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 и UGT2B7. Емпаглифлозин является субстратом транспортеров поглощения человека OAT3,

ОАТР1В1 и ОАТР1В3, но не ОАТ1 и ОСТ2. Емпаглифлозин является субстратом Р-гликопротеина (Р-gp) и белка резистентности рака молочной железы.

Одновременное применение емпаглифлозину с пробенецидом, ингибитором ферментов уридин-дифосфатглюкороносилтрансферазы (UGT) и ОАТ3, привело к повышению пика концентрации емпаглифлозину в плазме (C<sub>max</sub>) на 26% и увеличение площади под кривой концентрация-время (AUC) на 53%. Эти изменения не считались клинически значимыми.

Влияние индукции UGT (индукция рифампицином или фенатоином) на емпаглифлозин не изучали. Применение с известными индукторами ферментов UGT не рекомендуется из потенциальный риск снижения эффективности. Если необходимо одновременное применение с индукторами ферментов UGT, целесообразно мониторинг гликемического контроля для оценки влияния на лекарственное средство СИНДЖАРДИ.

Исследование взаимодействия с гемфиброзилом, ингибитором транспортеров ОАТ3 и ОАТР1В1/1В3 *in vitro*, показало, что после совместного применения C<sub>max</sub> емпаглифлозину повышался на 15%, а AUC уменьшалась на 59%. Эти изменения не считались клинически значимыми.

Ингибирования транспортеров ОАТР1В1/1В3 при одновременном применении с рифампицином обусловило повышение C<sub>max</sub> на 75% и увеличение AUC емпаглифлозину на 35%. Эти изменения не считались клинически значимыми.

Влияние емпаглифлозину при одновременном применении с верапамилом, ингибитором Р-gp, и отдельно был подобным. Это указывает на то, что ингибирование Р-gp не имеет клинически значимого влияния на емпаглифлозин.

Исследование взаимодействия указывают на то, что на фармакокинетику емпаглифлозину не влияет сопутствующее введение метформина, глимепирида, пиоглитазона, ситаглиптину, линаглиптину, варфарина, верапамила, рамиприла, симвастатина, торасемида и гидрохлоротиазида.

#### *Влияние емпаглифлозину на другие лекарственные средства*

По данным исследований *in vitro*, емпаглифлозин не ингибируется, а не инактивирует но не индуцирует изоформы СYP450. Емпаглифлозин не ингибируется UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 или UGT2B7.

Межлекарственного взаимодействия с участием основных изоформ СYP450 или UGT с емпаглифлозином и сопутствующее введенными субстратами этих ферментов считаются маловероятными.

Емпаглифлозин не ингибируется Р-гр в терапевтических дозах. По данным исследований *in vitro*, маловероятно, что емпаглифлозин повлечет взаимодействие с действующими веществами, являющимися субстратами Р-гр. Одновременное применение дигоксина, субстрата Р-гр, и емпаглифлозину обусловило до 6% увеличение AUC и 14% увеличение C<sub>max</sub> дигоксина. Эти изменения не считались клинически значимыми.

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

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

### Метформин

*Комбинации, не рекомендуется применять*

#### *Алкоголь*

Алкогольная интоксикация связана с повышенным риском лактатацидоза (особенно в случаях голодания, недостаточного питания или печеночной недостаточности).

#### *Органические катионные транспортеры (ОКТ)*

Метформин является субстратом двух транспортеров - ОКТ1 и ОКТ2.

Одновременное применение метформина:

- с ингибиторами ОКТ1 (такими как верапамил) может снизить эффективность метформина;
- с индукторами ОКТ1 (такими как рифампицин) может усиливать абсорбцию желудочно-кишечного тракта и эффективность метформина;
- с ингибиторами ОКТ2 (такими как циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, исавуконазол) может снизить элиминацию почками метформина и, следовательно, привести к увеличению концентрации метформина в плазме;
- с ингибиторами ОКТ1 и ОКТ2 (такими как кризотиниб, олапариб) может изменить эффективность и элиминацию почками метформина.

Концентрация метформина в плазме может увеличиваться при одновременном приеме этих препаратов с метформином, поэтому необходима осторожность при применении, особенно пациентам с нарушениями функции почек. Если нужно, дозу метформина можно регулировать, поскольку ингибиторы/индукторы ОКТ могут изменять эффективность метформина (см. Разделы «Особенности применения» и «Способ применения и дозы»).

### *Йодсодержащие контрастные вещества*

Применение метформина следует прекратить до начала или на период исследований. Лечение не следует восстанавливать ранее чем через 48 часов после исследований, если проверка почек установила ее стабильность см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые меры безопасности».

### *Комбинации, следует применять с осторожностью*

Некоторые лекарственные средства могут негативно влиять на функцию почек, что может привести к повышению риска лактатацидоза (например, НПВП, включая ингибиторы циклооксигеназы ИИ, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики, в частности петлевые диуретики). При применении таких препаратов в комбинации с метформином нужно тщательно контролировать функцию почек.

Глюкокортикоиды (что вводились системно и местно), бета-2-агонисты и диуретики имеют собственные гипергликемические свойства. Пациента следует сообщить об этом и чаще проверять уровень глюкозы в крови, особенно в начале лечения такими лекарственными средствами. При необходимости дозу антигипергликемического лекарственного средства следует скорректировать при терапии другим препаратом, а также при его отмене.

### *Инсулин и стимуляторы секреции инсулина*

Инсулин и стимуляторы секреции инсулина, такие как сульфонилмочевина, увеличивают риск гипогликемии. Таким образом, может потребоваться снижение дозы инсулина или стимуляторов секреции инсулина для снижения риска гипогликемии при одновременном применении с метформином (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Побочные реакции»).

## **Особенности применения**

### Лактоацидоз

Лактоацидоз - очень редкое, но серьезное осложнение, связанное с расстройством обмена веществ, чаще всего возникает в случае острого

ухудшения функции почек, кардио-респираторной болезни или сепсиса. Накопление метформина происходит при остром ухудшении функции почек и повышает риск развития лактоацидоза.

В случае обезвоживания (вследствие тяжелой диареи или рвоты, лихорадки или уменьшению употребления жидкости) следует временно прекратить применение метформина и обратиться к врачу.

Лекарственные средства, которые могут вызвать острое нарушение функции почек (антигипертензивные препараты, диуретики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)), нужно применять с осторожностью пациентам, получающим метформин. К другим факторам риска развития лактоацидоза относятся злоупотребление алкоголем, печеночная недостаточность, плохо контролируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание, любые состояния, связанные с гипоксией, а также одновременное применение лекарственных средств, которые могут вызвать лактоацидоз (см. Разделы « Противопоказания » и « Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

Пациентов и/или тех, кто за ними ухаживает, нужно проинформировать о риске развития лактатацидоза. Лактоацидоз характеризуется ацидозной одышкой, болью в животе, мышечными спазмами, астенией и гипотермией с последующей запятой. В случае появления перечисленных выше симптомов пациенты должны прекратить применение метформина и немедленно обратиться к врачу.

Диагностические лабораторные признаки лактоацидоза включают снижение рН крови ( $< 7,35$ ), повышение уровня лактата в плазме ( $> 5$  ммоль/л), а также повышенную анионную разницу и соотношение лактат/пируват.

### Диабетический кетоацидоз

При применении ингибиторов SGLT2 (включая эмпаглифлозин) сообщали о редких случаях диабетического кетоацидоза (ДКА), в том числе с угрозой для жизни и летальные. В случаях ДКА проявлялся атипично, с только умеренным увеличением уровня глюкозы в крови [ниже 14 ммоль/л (250 мг/дл)]. Неизвестно, повышение дозы эмпаглифлозину влияет на вероятность возникновения ДКА.

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

Применение эмпаглифлозину пациентам с подозрением или диагностированным ГКА следует немедленно прекратить.

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

Перед началом применения эмпаглифлозину следует рассмотреть в анамнезе пациента наличие факторов, которые могут свидетельствовать о склонности к кетоацидоза.

Высокий риск кетоацидоза имеют пациенты с низкой функцией бета-клеток (например, в случае сахарного диабета 2-го 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, которым 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 во время предыдущего лечения ингибиторами SGLT2 не рекомендуется, если точно не установлено и не устранены другой фактор, провоцирующий ДКА.

СИНДЖАРДИ не следует применять для лечения пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Данные из программы клинического исследования у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа показали увеличение частоты ДКА у пациентов, получавших эмпаглифлозин 10 мг и 25 мг, в качестве дополнения к инсулину по сравнению с плацебо.

#### Применение йодсодержащих контрастных веществ

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ может вызвать контрастиндуковану нефропатией. Это может привести к кумуляции метформина и повысить риск развития лактоацидоза. Таким образом, лечение метформином следует прекратить до начала или на период проведения исследований. Лечение не следует восстанавливать ранее чем через 48 часов после исследований и только если проверка почек установила ее стабильность (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

#### Почечная функция

Следует оценить СКФ до начала терапии, а затем регулярно (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Препарат СИНДЖАРДИ противопоказан пациентам с СКФ <30 мл/мин.

Применение препарата следует временно прекратить применять при наличии условий, которые изменяют функцию почек (см. Раздел «Противопоказания»).

### Сердечная функция

Пациенты с сердечной недостаточностью имеют более высокий риск развития гипоксии и почечной недостаточности. Пациентам со стабильной хронической сердечной недостаточностью препарат СИНДЖАРДИ можно применять при мониторинге функций сердца и почек. Препарат СИНДЖАРДИ противопоказан пациентам с острой и нестабильной сердечной недостаточностью из-за содержания метформина (см. Раздел «Противопоказания»).

### Операции

Лечение метформином следует прекратить на время операции с применением общей, спинномозговой или эпидуральной анестезии. Лечение препаратом можно возобновить не ранее чем через 48 часов после операции или восстановления перорального питания и только после повторной оценки функции почек и подтверждения ее стабильности.

### Риск уменьшения объема межклеточной жидкости

В результате действия ингибиторов SGLT2, осмотический диурез, что сопровождается лекарственной глюкозурией, может привести к незначительному снижению артериального давления (см. Раздел «Фармакологические свойства. Фармакологические»). Следует применять с осторожностью пациентам, для которых снижение артериального давления, обусловленное эмпаглифлозином, может представлять опасность, например пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, пациентам (с гипотонией в анамнезе), проходящих терапию антигипертензивными препаратами или пациентам в возрасте от 75 лет.

В случае развития состояний, которые могут привести к потере жидкости (например, желудочно-кишечных заболеваний), пациентам, получающим препарат СИНДЖАРДИ, рекомендуется тщательный мониторинг степени уменьшения объема межклеточной жидкости (например, физический осмотр, измерение артериального давления, лабораторные тесты, включая уровень гематокрита) и применения электролитов. Следует рассмотреть необходимость временного прекращения лечения СИНДЖАРДИ к пополнению потери жидкости.

## Пациенты пожилого возраста

Влияние эмпаглифлозину 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. Поэтому необходимо обратить особое внимание на объем межклеточной жидкости в случае одновременного применения лекарственных средств, которые могут привести к его уменьшению (таких как диуретики, ингибиторы АПФ). Терапевтический опыт применения пациентам старше 85 лет ограничен. Применение эмпаглифлозину этой категории пациентов не рекомендуется (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

## Инфекции мочевыводящих путей

В постмаркетинговых исследованиях наблюдались случаи осложнений в виде инфекций мочеполовых путей, включая пиелонефрит и уросепсис, у пациентов, получавших лечение эмпаглифлозином (см. Раздел «Побочные реакции»). Следует рассмотреть необходимость временного прекращения лечения эмпаглифлозином для пациентов с осложненными инфекциями мочевыводящих путей.

## Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)

Во время послерегистрационных наблюдений были выявлены случаи некротизирующего фасциита промежности (также известного 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 СИНДЖАРДИ следует отменить и быстро начать лечение (включая назначение антибиотиков и хирургическую обработку пораженной зоны).

## Ампутации нижних конечностей

Увеличение случаев ампутации нижних конечностей (в первую очередь, пальцев на ноге) наблюдалось в долгосрочных клинических исследованиях с другим ингибитором SGLT2. Неизвестно, характерно для всего класса препаратов. Для

всех пациентов с сахарным диабетом важно проводить консультации по регулярного профилактического ухода за нижними конечностями.

поражение печени

Во время клинических исследований сообщалось о поражении печени при применении эмпаглифлозину. Причинно-следственная связь между применением эмпаглифлозину и поражением печени не установлена.

### Сердечная недостаточность

Существует ограниченный опыт применения эмпаглифлозину пациентам с сердечной недостаточностью класса I-II по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). Опыт клинических исследований применения эмпаглифлозину пациентам с сердечной недостаточностью класса III-IV NYHA отсутствует. В ходе клинических исследований сообщалось о 10,1% пациентов с сердечной недостаточностью на начальном уровне. Снижение сердечно-сосудистой смертности у этих пациентов было сопоставимо с такими в общей популяции исследования.

### Повышенный гематокрит

Повышение гематокрита наблюдалось во время лечения эмпаглифлозином (см. Раздел «Побочные реакции »).

### Лабораторные анализы мочи

Ожидается, что у пациентов, принимающих препарат СИНДЖАРДИ, тест на глюкозу в моче будет положительным.

### Интерференция с содержанием 1,5-ангидроглюцитола (1,5-АГ)

Мониторинг гликемического контроля за содержанием 1,5-АГ не рекомендуется, поскольку результаты измерения 1,5-АГ недостоверные у пациентов, принимающих ингибиторы SGLT2. Рекомендуется использовать альтернативные методы гликемического контроля.

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

Препарат СИНДЖАРДИ оказывает незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами. Пациентам следует посоветовать принимать меры во избежание развития гипогликемии при управлении автотранспортом или работе с другими

механизмами, в частности, при применении препарата СИНДЖАРДИ в комбинации с сульфонилмочевины и/или инсулином.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

### Беременность

Данных по применению лекарственного средства или емпаглифлозину беременным женщинам нет. Некоторые данные указывают на то, что применение метформина беременным женщинам не связано с повышенным риском врожденных аномалий.

Если пациентка планирует забеременеть или забеременела, рекомендуется не применять этот препарат для лечения сахарного диабета. Таких больных необходимо перевести на инсулин для поддержания по возможности близких к норме уровней глюкозы в крови, чтобы снизить риск пороков развития плода, ассоциированных с отклонениями от нормы уровня глюкозы в крови.

### Период кормления грудью

Метформин выводится в грудное молоко. Ни неблагоприятного воздействия на новорожденных/младенцев, матери которых принимали препарат, не выявлено. Нет данных о том, что емпаглифлозин выводится в грудное молоко. Риск для новорожденных/младенцев не может быть исключен.

Это лекарственное средство не следует применять в период кормления грудью.

### Фертильность

Исследование влияния этого лекарственного средства или емпаглифлозину на фертильность у людей не проводились.

## **Способ применения и дозы**

### Дозы

#### Взрослые с нормальной функцией почек (СКФ $\geq$ 90 мл/мин)

Рекомендуемая доза составляет 1 таблетка два раза в сутки. Дозу подбирают индивидуально на основе текущего режима пациента, эффективности и переносимости рекомендованной суточной дозы 10 мг или 25 мг емпаглифлозину, при этом не превышая максимальную рекомендованную суточную дозу метформина.

*Для пациентов, у которых не обеспечивается достаточный контроль при применении одного только метформина или метформина в комбинации с другими лекарственными средствами для лечения диабета*

Для пациентов, у которых не обеспечивается достаточный контроль при применении одного только метформина или метформина в комбинации с другими лекарственными средствами для лечения диабета рекомендуемая доза СИНДЖАРДИ составляет 5 мг емпаглифлозину раза в сутки (суточная доза 10 мг) и текущую дозу метформина. Для пациентов, которые хорошо переносят общую суточную дозу емпаглифлозину 10 мг и которые требуют более строгого гликемического контроля, дозу можно увеличить до 25 мг емпаглифлозину в сутки (максимальная суточная доза емпаглифлозину 25 мг).

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

*Для пациентов, которые переходят с комбинированной терапии емпаглифлозином и метформином как отдельными препаратами*

Для пациентов, переходят из отдельных препаратов емпаглифлозину (общая суточная доза 10 мг или 25 мг) и метформина на препарат СИНДЖАРДИ рекомендуется начинать с текущей суточной дозы емпаглифлозину и метформина, которую они сейчас принимают, или начать с ближайшей соответствующей терапевтической дозы метформина (см . раздел «Состав» о наличии дозировки лекарственного средства).

### Пропущенная доза

В случае пропуска приема дозы ее следует принять как можно скорее. Не следует принимать двойную дозу препарата в один и тот же день.

### Особые группы пациентов

#### *Почечная недостаточность*

Коррекция дозы не требуется пациентам с легким нарушением функции почек.

Нужно оценить СКФ перед началом лечения препаратами, содержащими метформин. В дальнейшем оценку следует проводить по меньшей мере ежегодно. У пациентов с повышенным риском дальнейшего прогрессирования почечной недостаточности и у пожилых пациентов функцию почек следует

оценивать чаще, например каждые 3-6 месяцев.

Если адекватное дозирование СИНДЖАРДИ отсутствует, следует использовать отдельно монокомпонентов вместо фиксированной комбинации.

Таблица 2. Дозировка для больных с нарушенной функцией почек

<b>ШКФ мл/мин</b>	<b>Метформин</b>	<b>Эмпаглифлозин</b>
60–89	Максимальная суточная доза - 3000 мг. Уменьшение дозы можно рассмотреть в связи со снижением функции почек.	Максимальная суточная доза – 25 мг
45–59	Максимальная суточная доза - 2000 мг. Начальная доза составляет не более половины максимальной дозы.	Лечение эмпаглифлозином не следует начинать. Максимальную суточную дозу нужно откорректировать или поддерживать на уровне 10 мг.
30–44	Максимальная суточная доза - 1000 мг. Начальная доза составляет не более половины максимальной дозы.	Эмпаглифлозин не рекомендуется
< 30	Метформин противопоказан	Эмпаглифлозин не рекомендуется

### *Печеночная недостаточность*

Это лекарственное средство не следует применять пациентам с печеночной недостаточностью (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения», «Фармакологические свойства. Фармакологические»).

### *Пациенты пожилого возраста*

Учитывая механизм действия, снижена эффективность эмпаглифлозину является следствием нарушения функции почек. Поскольку метформин выводится почками, а пациенты пожилого возраста более склонны иметь нарушения функции почек, этой категории пациентов следует с осторожностью применять препарат СИНДЖАРДИ. Для профилактики лактатацидоза, вызванного

метформином, необходим контроль функции почек, в частности у пациентов пожилого возраста (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения»). 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 применять препарат не рекомендуется из-за ограниченного опыта применения эмпаглифлозину (см. Раздел «Особенности применения»).

### Способ применения

Препарат СИНДЖАРДИ применяют дважды в сутки во время еды для уменьшения побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, связанных с применением метформина. Таблетки следует глотать целиком, запивая водой. Все пациенты должны продолжать соблюдать диету с надлежащим распределением употребления углеводов в течение дня. Пациентам с избыточным весом следует продолжать придерживаться низкокалорийной диеты.

### **Дети**

Безопасность и эффективность препарата СИНДЖАРДИ для детей (в возрасте до 18 лет) не установлена, поэтому препарат не применяется этой категории пациентов.

### **Передозировка**

#### *Симптомы*

#### Емпаглифлозин

В ходе контролируемых клинических исследований разовые дозы до 800 мг эмпаглифлозину (эквивалентно 32-кратной самой рекомендуемой суточной дозе) у здоровых добровольцев и несколько ежедневных доз до 100 мг эмпаглифлозину (эквивалентно 4-кратной самой рекомендуемой суточной дозе) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа не привели ни токсичности. Емпаглифлозин увеличивал выведения глюкозы с мочой, что приводит к увеличению объема мочи. Выявлено увеличение объема мочи не зависело от дозы и не было клинически значимым. Опыта применения доз выше 800 мг людям нет.

#### Метформин

При приеме доз метформина до 85 г гипогликемия не отмечено, хотя при таких обстоятельствах наблюдались случаи лактатацидоза. Значительная

передозировка метформина или сопутствующие риски могут повлечь лактоацидоз. Лактоацидоз - это состояние, требующее срочной медицинской помощи и лечения в стационаре (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Особенности применения»).

### Лечение

В случае передозировки лечение следует начинать в соответствии с клиническим состоянием пациента. Самым эффективным методом выведения лактата и метформина является гемодиализ. Вывод эмпаглифлозину путем гемодиализа не изучалось.

### Побочные реакции

Наиболее частыми побочными реакциями в клинических исследованиях были гипогликемия (при применении с инсулином и/или сульфонилмочевины) и желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, диарея, боль в животе и потеря аппетита). В ходе клинических исследований не выявлено никаких дополнительных побочных реакций при применении эмпаглифлозину как дополнение к метформина по сравнению с побочными реакциями при применении каждого компонента в отдельности.

Побочные реакции представлены по системам органов и частоте возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - <1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000 - <1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000 - <1/1000$ ), очень редко ( $<1/10\ 000$ ), частота неизвестна (частоту нельзя оценить по имеющимся данным).

Таблица 3. Побочные реакции, возникавшие в ходе плацебо-контролируемых исследований и постмаркетингового применения

Системы органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии		Вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие инфекции половых органов <sup>1,2</sup> , инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит и уросепсис) <sup>1,2</sup>		

Со стороны метаболизма и системы пищеварения	Гипогликемия (при применении одновременно с сульфонил-мочевинной или инсулином)1	Жажда 2		Диабетическая кетоацидоза
Со стороны нервной системы		Порушения вкуса3		
Со стороны сосудистой системы			Уменьшение объема межклеточной жидкости1,2	
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Желудочно-кишечные симптомы3			
Со стороны гепатобиллиарной системы				
Со стороны кожи и подкожной клетчатки		Зуд (генерализованный)2,3, сыпь	Крапивница	
Со стороны почек и мочевыводящих путей		Повышенное выделение мочи1,2	Дизурия2	

Исследование		Повышение уровня липидов сыворотки крови 2, b	Повышение уровня креатинина в крови/снижение скорости клубочковой фильтрации, увеличение гематокрита 2, с	
--------------	--	---	---	--

1 См. ниже.

2 Выявленные побочные реакции при монотерапии эмпаглифлозином.

3 Выявленные побочные реакции при монотерапии метформином.

4 Длительное лечение метформином ассоциированное со снижением абсорбции витамина B12, что может в очень редких случаях приводить к клинически значимого дефицита витамина B12 (например, мегалобластная анемия).

5 Желудочно-кишечные симптомы, а именно: тошнота, рвота, диарея, боль в животе и потеря аппетита - чаще возникают в начале лечения и, как правило, спонтанно исчезают.

a См. «Особенности применения».

b средняя процент увеличивается относительно базового уровня для эмпаглифлозину 10 мг и 25 мг по сравнению с плацебо; соответственно для общего холестерина - 5,0% и 5,2% по сравнению с 3,7%; ЛПВП-холестерина - 4,6% и 2,7% по сравнению с 0,5%; ЛПНП-холестерина - 9,1% и 8,7% по сравнению с 7,8%; триглицериды - 5,4% и 10,8% по сравнению с 12,1%.

c Средние изменения гематокрита относительно базового уровня для эмпаглифлозину 10 мг и 25 мг по сравнению с плацебо составляли соответственно 3,6% и 4,0% по сравнению с 0%. В ходе клинических исследований значения гематокрита возвращалось к базовому уровню после периода наблюдения в течение 30 дней после прекращения лечения.

## Описание отдельных побочных реакций

### Гипогликемия

Во время соответствующих исследований частота развития гипогликемии зависела от базисной терапии и была подобной при применении эмпаглифлозину и плацебо в дополнение к метформина, как дополнение к линаглиптину и метформина, а также при применении комбинации эмпаглифлозину с метформином у пациентов, впервые получавших лечение по сравнению с пациентами, которые применяли эмпаглифлозин и метформин как отдельные компоненты раньше и как дополнение к стандартной терапии. Повышение

частоты наблюдалось при введении эмпаглифлозину как дополнение к метформина и сульфонилмочевины (емпаглифлозин в дозе 10 мг 16,1%, эмпаглифлозин в дозе 25 мг 11,5%, плацебо 8,4%) или как дополнение к метформина и инсулина (емпаглифлозин в дозе 10 мг 31,3%, эмпаглифлозин в дозе 25 мг 36,2% и плацебо 34,7%).

#### *Тяжелая гипогликемия (гипогликемия, которая потребовала лечения)*

Общая частота возникновения тяжелой гипогликемии у пациентов была низкой (<1%) и подобной при применении эмпаглифлозину и плацебо в дополнение к метформина, а также при применении комбинации эмпаглифлозину с метформином у пациентов, впервые получавших лечение по сравнению с пациентами, которые применяли эмпаглифлозин и метформин как отдельные компоненты раньше, и как дополнение к стандартной терапии. Тяжелая гипогликемия наблюдалась в 0,5%, 0% и 0,5% пациентов, принимавших эмпаглифлозин в дозе 10 мг, эмпаглифлозин в дозе 25 мг и плацебо при дополнении к метформина и инсулина соответственно. При применении комбинации с метформином и сульфонилмочевины, а также как дополнение к линаглиптину и метформина тяжелая гипогликемия НЕ отмечалось.

#### Инфекции мочевыводящих путей

Общая частота инфекций мочевыводящих путей была выше в группе пациентов, принимавших метформин на фоне приема эмпаглифлозину в дозе 10 мг (8,8%) по сравнению с группой пациентов, принимавших эмпаглифлозин в дозе 25 мг (6,6%) или плацебо (7,8%). Подобно группы плацебо, инфекции мочевыводящих путей наблюдались чаще на фоне приема эмпаглифлозину у пациентов с хроническими или рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей в анамнезе. Интенсивность (легкая, умеренная, тяжелая) инфекций мочевыводящих путей была подобной у пациентов, получавших плацебо. Инфекции мочевыводящих путей наблюдались чаще у женщин на фоне приема эмпаглифлозину в дозе 10 мг по сравнению с плацебо, но не наблюдались на фоне приема эмпаглифлозину в дозе 25 мг. Частота инфекций мочевыводящих путей была ниже у мужчин.

#### Вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие инфекции половых органов

Вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие инфекции половых органов отмечались чаще в группе пациентов, принимавших метформин на фоне приема эмпаглифлозину в дозе 10 мг (4,0%) и в дозе 25 мг (3,9%) по сравнению с пациентами в группе приема плацебо (1,3%) и наблюдались чаще у женщин на фоне приема эмпаглифлозину сравнению с плацебо. Разница в частоте

возникновения была менее выраженной у мужчин. Инфекции половых органов были слабо или умеренно выражены. Никаких тяжелых инфекций не отмечено.

### Повышенное выделение мочи

Учитывая механизм действия, повышенное выделение мочи (включая Поллакиурия, полиурией и никтурию) наблюдалось с большей частотой у пациентов, принимавших метформин на фоне приема эмпаглифлозину в дозе 10 мг (3,0%) и в дозе 25 мг (2,9%) по сравнению с пациентами в группе приема плацебо (1,4%) в дополнение к метформина. Частое мочеиспускание было преимущественно слабое или умеренное. Частота зарегистрированных случаев никтурия была сопоставимой в группе приема плацебо и эмпаглифлозину (<1%).

### 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 гипотензия и обморок) у пациентов, принимавших метформин на фоне приема эмпаглифлозину, была низкой: 0,6% в группе приема эмпаглифлозину в дозе 10 мг, 0,3% в группе приема эмпаглифлозину в дозе 25 мг и 0,1% в группе приема плацебо. Влияние эмпаглифлозину на вывод глюкозы с мочой связан с осмотическим диурезом, что может повлиять на состояние гидратации пациентов в возрасте от 75 лет. Среди пациентов в возрасте от 75 лет дегидратация отмечалась у одного пациента, который применял эмпаглифлозин в дозе 25 мг в дополнение к метформина.

### 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 эмпаглифлозину и плацебо в дополнение к метформина (повышение уровня креатинина в крови: эмпаглифлозин в дозе 10 мг 0,5%, эмпаглифлозин в дозе 25 мг 0,1 %, плацебо 0,4%, снижение скорости клубочковой фильтрации: эмпаглифлозин в дозе 10 мг 0,1%, эмпаглифлозин в дозе 25 мг 0%, плацебо 0,2%).

Как правило, у пациентов, получали эмпаглифлозин как дополнение к метформина, при длительном лечении начальные 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 м<sup>2</sup>). Таким образом, рШКФ поддерживалась 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 побочных реакциях

Сообщение о побочных реакциях после регистрации лекарственного средства важны. Это позволяет вести мониторинг соотношения польза/риск лекарственного средства. Просим медицинских работников сообщать о любых возможных побочных реакциях через национальную систему отчетности.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

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

### **Упаковка**

По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистере, по 6 блистеров в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

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

Берингер Ингельхайм Эллас А.Е., Греция/Boehringer Ingelheim Ellas A. E., Greece.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

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

5-й км Пайания-Маркопуло, Короп Атика 19400, Греция/5th km Paiania-Markopoulo Koropi Attiki 19400, Greece.

**Источник инструкции**

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