

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДЖАРДІНС®
(JARDIANCE®)

Склад:

діюча речовина: емпагліфлозин;

1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

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

таблетки по 25 мг: овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, блідо-жовтого кольору зі скошеними краями, з тисненням символу компанії «Boehringer Ingelheim» на одній стороні та тисненням «S25» на іншій.

Фармакотерапевтична група.

Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу (iНЗКТГ2). Код АТХ А10В К03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

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

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

У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу екскреція глюкози збільшувалась одразу після першої дози емпагліфлозину і зберігалась протягом 24-годинного

інтервалу дозування. Збільшення екскреції глюкози з сечею зберігалось в кінці 4-тижневого періоду лікування і в середньому становило близько 78 г/добу. Збільшення екскреції глюкози з сечею призводило до негайного зниження рівнів глюкози в плазмі крові у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Емпагліфлозин покращує рівні глюкози в плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Механізм дії емпагліфлозину не залежить від функції β клітин та шляху дії інсуліну, що сприяє зниженню ризику гіпоглікемії. Було відзначено покращення маркерів функції бета-клітин, в тому числі гомеостатичної моделі оцінки функції β -клітин (НОМА- β). Крім того, виділення глюкози з сечею спричиняє втрату калорій, пов'язану зі зниженням жирів і зменшенням маси тіла. Глюкозурія, що спостерігалась при застосуванні емпагліфлозину, супроводжується діурезом, що може сприяти довготривалому і помірному зниженню артеріального тиску. Емпагліфлозин також зменшує реабсорбцію натрію і збільшує доставку натрію до дистальних каналців. Це може впливати на декілька фізіологічних функцій, включаючи, збільшення каналцево-клубочкового зворотного зв'язку та зниження внутрішньоклубочкового тиску, зниження перед та постнавантаження серця та попередження симпатичної активності.

Клінічна ефективність та безпека

Цукровий діабет 2 типу

Покращення глікемічного контролю і зниження рівня серцево-судинних захворювань та смертності є невід'ємною частиною лікування цукрового діабету 2 типу. Лікування емпагліфлозином окремо та в комбінації з метформіном, піоглітазоном, сульфонілсечовиною, інгібіторами ДПП-4 та інсуліном призводило до клінічно значущого покращення рівнів HbA1c, глюкози в плазмі крові натще, маси тіла, систолічного та діастолічного артеріального тиску. При застосуванні емпагліфлозину в дозі 25 мг підвищилася частка пацієнтів, які досягли цільового рівня HbA1c менше ніж 7%, і знизилася кількість пацієнтів, які потребували глікемічної терапії, у порівнянні із застосуванням емпагліфлозину в дозі 10 мг і плацебо. Чим вищим був рівень HbA1c на вихідному рівні, тим більшим було його зниження під дією препарату. Крім того, емпагліфлозин як доповнення до стандартної терапії знижує рівень серцево-судинної смертності та серцево-судинних захворювань у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Серцево-судинні прогнози

Подвійне сліпе плацебо - контрольоване дослідження EMPA-REG OUTCOME порівнювало ефективність застосування емпагліфлозину у дозах 10 мг та 25 мг та застосування плацебо, як доповнення до стандартної терапії пацієнтам із цукровим діабетом 2 типу та встановленими серцево-судинними захворюваннями. Емпагліфлозин переважав плацебо у запобіганні смертності внаслідок серцево-судинних захворювань, нелетального інфаркту міокарда або нелетального інсульту. Ефект був обумовлений значним зниженням ризику серцево-судинної смертності без суттєвих змін щодо нелетального інфаркту міокарда або нелетального інсульту. Зниження смертності при серцево-судинних захворюваннях було порівнянним для емпагліфлозину 10 мг та 25 мг (див. графік нижче) і підтверджено покращенням загального виживання (табл. 1). Ефективність запобігання серцево-судинній смертності не була остаточно встановлена у пацієнтів, які застосовували емпагліфлозин одночасно з інгібіторами ДПП-4, та у пацієнтів негроїдної раси, оскільки представлення цих груп у дослідженні EMPA-REG OUTCOME було обмеженим.

Таблиця 1

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

Показник ефективності	Плацебо N=2333	Емпагліфлозин ^b N=4687
-----------------------	-------------------	--------------------------------------

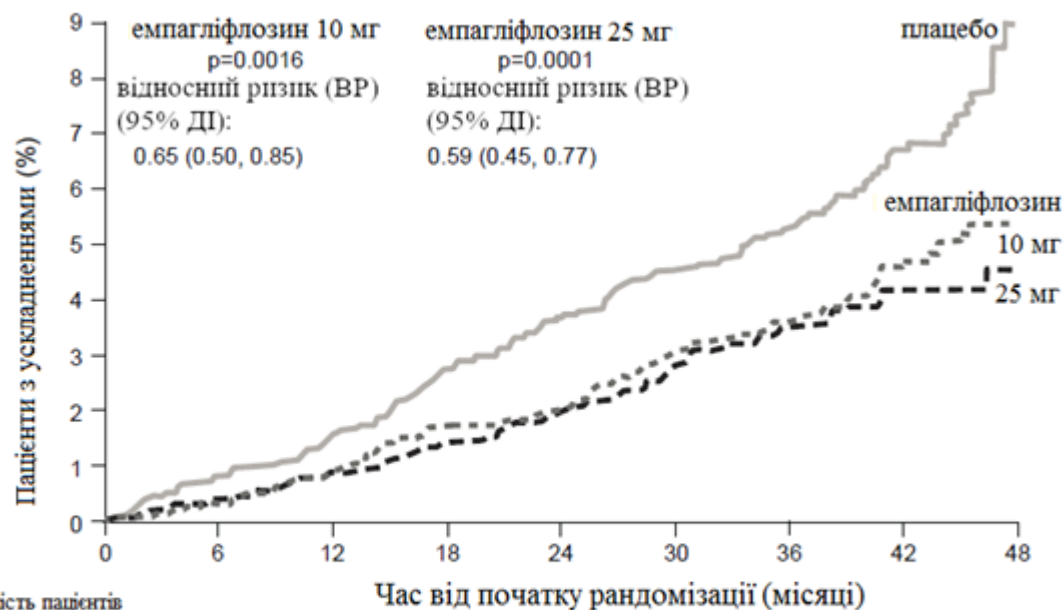
Час до виникнення першого летального випадку внаслідок серцево-судинних захворювань, нелетального інфаркту міокарда або нелетального інсульту), N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95,02% довірчий інтервал (ДІ))*		0,86 (0,74; 0,99)
p-значення для переваги		0,0382
Смерть внаслідок серцево-судинних захворювань, N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95% ДІ)		0,62 (0,49; 0,77)
p-значення		<0.0001
Нелетальний інфаркт міокарда, N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95% ДІ)		0,87 (0,70; 1,09)
p-значення		0,2189
Нелетальний інсульт, N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95% ДІ)		1,24 (0,92; 1,67)
p-значення		0,1638
Загальна смертність, N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95% ДІ)		0,68 (0,57; 0,82)
p-значення		<0.0001
Смертність, не пов'язана із серцево-судинними захворюваннями, N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95% ДІ)		0,84 (0,60; 1,16)

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

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

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

Індивідуальні дози емпагліфлозину і плацебо



кількість пацієнтів з ризиком										
емпагліфлозин 10 мг	2,345	2,327	2,305	2,274	2,055	1,542	1,303	847	201	
емпагліфлозин 25 мг	2,342	2,324	2,303	2,282	2,073	1,537	1,314	875	213	
плацебо	2,333	2,303	2,280	2,243	2,012	1,503	1,281	825	177	

Рис. 1. Час до настання смерті внаслідок серцево-судинних захворювань у дослідженні EMPA-REG OUTCOME.

Серцева недостатність, що вимагає госпіталізації

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

Нефропатія

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

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

Серцева недостатність

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження (EMPEROR-reduced) було проведено за участю 3730 пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (клас II-IV за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA)) та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ $\leq 40\%$) з метою оцінки ефективності та безпеки застосування емплагліфлозину 10 мг 1 раз на добу як доповнення до стандартної терапії серцевої недостатності. Первинною кінцевою точкою був час до першого епізоду підтвердженої серцево-судинної (СС) смерті або госпіталізації з приводу серцевої недостатності (ГСН). Виникнення нахилу зміни підтвердженої ГСН (першої та повторної) та рШКФ (ХХН-ЕРІ) відносно вихідних значень були включені до підтверджуючого випробування. Лікування серцевої недостатності на початку дослідження включало застосування інгібіторів АПФ/ блокаторів рецепторів ангіотензину II/інгібіторів рецепторів ангіотензину-непрілізину (88,3%), бета-блокаторів (94,7%), антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (71,3%) та діуретиків (95,0%).

1863 пацієнтів було рандомізовано в групу емплагліфлозину 10 мг (плацебо: 1867). Медіана тривалості лікування становила 15,7 місяців. Досліджувана популяція включала 76,1% чоловіків та 23,9% жінок, середній вік яких становив 66,8 років (діапазон: 25-94 років); 26,8% пацієнтів були віком старше 75 років. 70,5% досліджуваної популяції становили пацієнти європеїдної раси, 18,0% - монголоїдної раси та 6,9% - негроїдної раси/афро-американці. На момент рандомізації 75,1% пацієнтів мали серцеву недостатність II класу за класифікацією NYHA, 24,4% серцеву недостатність III класу за класифікацією NYHA та 0,5% - серцеву недостатність IV класу за класифікацією NYHA. Середнє значення ФВЛШ становило 27,5%. На початку дослідження середня рШКФ становила 62,0 мл/хв./1,73 м², а середнє співвідношення альбумін/креатинін сечі (UACR) - 22 мг/г. Близько у половини пацієнтів (51,7%) рШКФ становила ≥ 60 мл/хв./1,73 м², у 24,1% - від 45 до <60 мл/хв./1,73 м², у 18,6% - від 30 до <45 мл/хв./1,73 м² та у 5,3% - від 20 до <30 мл/хв./1,73 м².

Емплагліфлозин продемонстрував найбільшу ефективність щодо зниження ризику первинної комбінованої кінцевої точки - СС смерті або госпіталізації з приводу серцевої недостатності порівняно з плацебо. Крім того, емплагліфлозин значно знижував ризик ГСН (першої та повторної), а також значно знижував швидкість зменшення рШКФ (Таблиця 2).

Таблиця 2

Ефект лікування щодо первинної комбінованої кінцевої точки, її компонентів та двох ключових вторинних кінцевих точок, включених до попередньо визначеного підтверджуючого випробування

	Плацебо	Емплагліфлозин 10 мг
N	1867	1863
Час до підтвердженого першого епізоду СС смерті або ГСН, N (%)	462 (24,7)	361 (19,4)
Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95.04% ДІ)*		0,75 (0,65, 0,86)
p-значення для найбільшої ефективності		<0,0001
СС смерть, N (%)*	202 (10,8)	187 (10,0)
Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95% ДІ)		0,92 (0,75, 1,12)

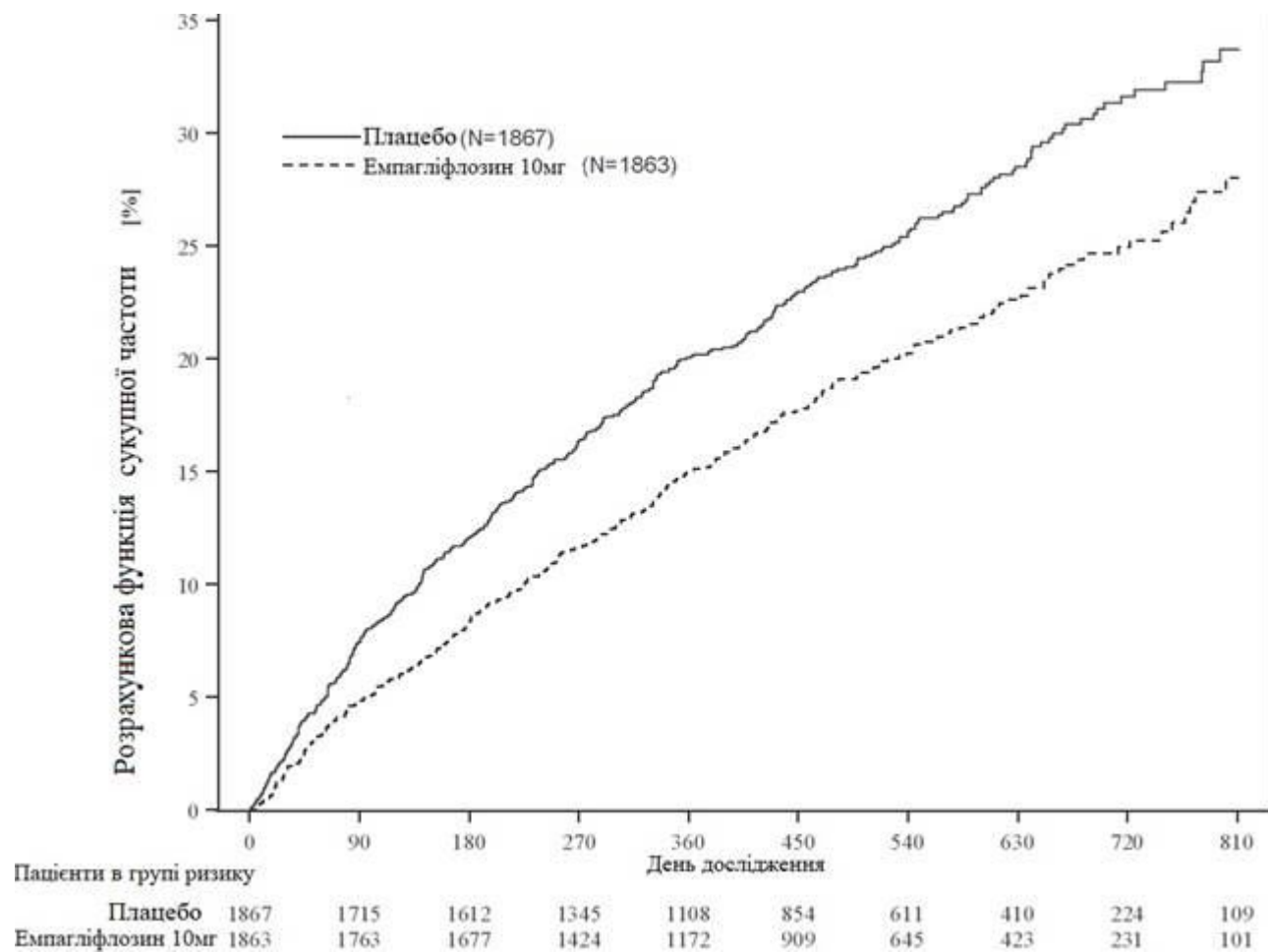
ГСН (перший епізод), N (%)	342 (18,3)	246 (13,2)
Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95% ДІ)		0,69 (0,59, 0,81)
ГСН (перша та повторна), кількість подій	553	388
Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95,04% ДІ)*		0,70 (0,58, 0,85)
p-значення		0,0003
Нахил зміни рШКФ (ХХН ЕРІ)сг, швидкість зниження (мл/хв./1.73м²/рік)	-2,28	-0,55
Різниця між методами лікування порівняно з плацебо (99,9% ДІ)		1,73 (1,10, 2,37)
p-значення		p< 0,0001

СС = серцево-судинний, ГСН = госпіталізація з приводу серцевої недостатності, рШКФ = розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, ХХН ЕРІ = епідеміологічне вирівнювання при хронічній хворобі нирок

* смерть від серцево-судинного захворювання та госпіталізація з приводу серцевої недостатності визначались незалежним комітетом з клінічних подій та контролювались на основі рандомізованого набору

** розрахункова швидкість клубочкової фільтрації проаналізована на основі обробленого набору. Затримка становила -0,95 мл/хв/1,73 м² для плацебо та -3,02 мл/хв/1,73 м² для емплагліфозину. Затримка являє собою гострий ефект на розрахункову швидкість клубочкової фільтрації тоді, як нахил являє собою довгостроковий ефект.

Рис. 2 Час до першої підтвердженої події серцево-судинної смерті або госпіталізації через серцеву недостатність



Результати щодо первинної об'єднаної кінцевої точки загалом відповідали відношенню ризиків (ВР) нижче 1 у всіх попередньо визначених підгрупах, включаючи пацієнтів з серцевою недостатністю, з діабетом 2 типу або без нього та з порушенням функції нирок або без порушення функції нирок (не нижче розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) 20 мл/хв/1,73 м2).

Фармакокінетика.

Всмоктування

Фармакокінетика емпагліфлозину широко описана у здорових добровольців та пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Після прийому перорально емпагліфлозин швидко поглинався, пікова концентрація в плазмі крові відзначалася при середньому t_{max} 1,5 години після прийому препарату. Після цього

концентрація в плазмі знижувалась двофазно, зі швидкою фазою розподілу та відносно повільною кінцевою фазою. Середні показники площі під кривою «концентрація-час» (AUC) та максимальної концентрації ($C_{\max}$) в плазмі крові у стані спокою становили 1870 нмоль/год та 259 нмоль/л для емплагліфлозину 10 мг та 4740 нмоль/год та 687 нмоль/л для емплагліфлозину 25 мг 1 раз на добу. Системна дія емплагліфлозину збільшувалась пропорційно дозі. Фармакокінетичні параметри емплагліфлозину у стані спокою після введення одноразової дози були подібними, що вказує на лінійну фармакокінетику відносно часу. Клінічно достовірної різниці щодо фармакокінетики емплагліфлозину між здоровими добровольцями та пацієнтами з цукровим діабетом 2 типу не було.

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

Розподіл

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

Біотрансформація

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

Виведення

Термінальний період напіввиведення емплагліфлозину становить 12,4 години, а очевидний пероральний кліренс – 10,6 л/год. Міжсуб'єктна та залишкова варіабельність для кліренсу перорального емплагліфлозину складала 39,1% та 35,8% відповідно. При застосуванні один раз на добу концентрації емплагліфлозину в плазмі крові у стані спокою досягались до 5-ї дози. Узгоджується з періодом напіввиведення, до 22 % накопичення (відносно AUC у плазмі крові) спостерігалось у стані спокою. Після введення перорального розчину [^{14}C]-емплагліфлозину здоровим добровольцям приблизно 96 % міченої речовини виводилося з калом (41 %) та сечею (54 %). Більша частина міченої речовини у незміненому вигляді виводилася з калом та близько половини міченої речовини у незміненому вигляді виводилося з сечею.

Спеціальні категорії пацієнтів

Пацієнти з нирковою недостатністю

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

Пацієнти з печінковою недостатністю

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

Індекс маси тіла

Індекс маси тіла не мав клінічно значущого впливу на фармакокінетику емплагліфлозину. AUC була на 5,82 %, 10,4 % та 17,3 % меншою у пацієнтів з ІМТ

30, 35 та 45 кг/м² відповідно, порівняно з пацієнтами з індексом маси тіла 25 кг/м².

Стать

Стать не мала клінічно значущого впливу на фармакокінетику емпагліфлозину.

Раса

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

Пацієнти літнього віку

Вік не мав клінічно значущого впливу на фармакокінетику емпагліфлозину.

Діти

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Цукровий діабет 2 типу

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

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

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

Серцева недостатність

ДЖАРДІНС показаний дорослим пацієнтам для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду.

Протипоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії

Діуретики

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

Інсулін та стимулятори секреції інсуліну

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

Фармакокінетичні взаємодії

Вплив інших лікарських засобів на емпагліфлозин

Дані *in vitro* вказують на те, що основним шляхом метаболізму емпагліфлозину у людини є глюкуронідація

уридин-5'-дифосфоглюкуронозилтрансферазами UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 і UGT2B7. Емпагліфлозин є субстратом транспортерів поглинання у людини OAT3, OATP1B1 і OATP1B3, але не OAT1 і OAT2. Емпагліфлозин транспортується за участю Р-глікопротеїну (Р-гр) та білка резистентності раку молочної залози (BCRP).

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

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

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

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

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

Дослідження взаємодії, проведені за участю здорових добровольців, вказують на те, що на фармакокінетику емпагліфлозину не впливає супутнє введення метформіну, гліметіриду, піоглітазону, ситагліптину, лінагліптину, варфарину, верапамілу, раміприлу, симвастатину, торасеміду і гідрохлоротіазиду.

Вплив емпагліфлозину на інші лікарські засоби

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

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

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

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

Особливості застосування.

Кетоацидоз

У пацієнтів з діабетом, які застосували інгібіторів НЗКТГ-2 (включаючи емпагліфлозин) повідомлялися про рідкісні випадки кетоацидозу , зокрема про випадки із загрозою для життя та летальні випадки. У кількох випадках кетоацидоз проявлявся атипово, з лише помірним збільшенням рівня глюкози в крові (нижче 14 ммоль/л (250 мг/дл)). Невідомо, чи впливає підвищення дози емпагліфлозину на ймовірність виникнення кетоацидозу.

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

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

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

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

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

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

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

Застосування пацієнтам з нирковою недостатністю

Емпагліфлозин не слід застосовувати пацієнтам з ТСХНН (термінальною стадією хронічної ниркової недостатності) або пацієнтам на діалізі. Недостатньо даних для підтвердження використання у цих пацієнтів (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика» та «Фармакодинаміка»).

Цукровий діабет 2 типу

Оскільки контроль глікемії залежить від функції нирок не слід розпочинати лікування препаратом ДЖАРДІНС пацієнтам з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації нижче 60 мл/хв/1,73 м² або кліренсом креатиніну (КК) нижче 60 мл/хв. Для пацієнтів, які добре переносять емпагліфлозин та в яких рШКФ стабільно нижче 60 мл/хв/1,73 м² або КК нижче 60 мл/хв, дозу емпагліфлозину слід скоригувати або підтримувати на рівні 10 мг 1 раз на добу. Емпагліфлозин не рекомендовано, якщо рШКФ стабільно нижче 45 мл/хв/1,73 м² або КК нижче 45 мл/хв (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції», «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»).

Серцева недостатність

Препарат ДЖАРДІНС не рекомендований пацієнтам з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації нижче 20 мл/хв/1,73 м²

Моніторинг функцій нирок

Рекомендується провести оцінку функцій нирок таким чином:

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

Застосування пацієнтам із ризиком зменшення об'єму міжклітинної рідини

Зважаючи на механізм дії інгібіторів НЗКТГ-2, осмотичний діурез, що супроводжує глюкозурію, може призвести до незначного зниження артеріального тиску (див. розділ «Фармакодинаміка»). Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам, для яких зниження артеріального тиску, обумовлене емпагліфлозином, може становити небезпеку, наприклад пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями, пацієнтам, які застосовують антигіпертензивні лікарські засоби та мають гіпотонію в анамнезі, або пацієнтам віком від 75 років.

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

Пацієнти літнього віку

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

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

Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів

Були виявлені випадки ускладнень у вигляді інфекцій сечостатевого шляху, включаючи пієлонефрит та уросепсис, у пацієнтів, які отримували лікування емплагліфлозином (див. розділ «Побічні реакції»). Слід розглянути необхідність тимчасового припинення лікування емплагліфлозином пацієнтів з ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів.

Некротизуючий фасциїт промежини (гангрена Фурн'є)

Були виявлені випадки некротизуючого фасциїту промежини (також відомої як гангрена Фурн'є) у жінок та чоловіків з цукровим діабетом, які приймали інгібітори НЗКТ-2. Гангрена Фурн'є - це рідкісна, але серйозна та потенційно небезпечна для життя інфекція, яка вимагає невідкладного хірургічного втручання та призначення антибіотиків.

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

Ампутація нижніх кінцівок

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

Ураження печінки

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

Підвищений гематокрит

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

Лабораторні аналізи сечі

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

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

Моніторинг глікемічного контролю з вмістом 1,5-АГ не рекомендується, оскільки вимірювання 1,5-АГ недостовірні при оцінці глікемічного контролю у пацієнтів, які приймають інгібітори НЗКТ-2. Рекомендується використовувати альтернативні методи глікемічного контролю.

Лактоза

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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

Період годування груддю

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

Репродуктивна функція

Дослідження впливу препарату ДЖАРДІНС на фертильність людини не проводились.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

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

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Цукровий діабет 2 типу

Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапія або у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при цукровому діабеті. Для пацієнтів, які добре переносять емпагліфлозин у дозі 10 мг 1 раз на добу та які мають рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² і потребують більш суворого глікемічного контролю, дозу можна збільшити до 25 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 25 мг (див. інформацію нижче і розділ «Особливості застосування»).

Серцева недостатність

Рекомендована доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу.

Всі показання (цукровий діабет 2 типу та /або серцева недостатність)

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

У разі пропуску дози її слід прийняти, як тільки пацієнт згадає, проте не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з нирковою недостатністю

У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу глікемічна ефективність емпагліфлозину залежить від функцій нирок. Рекомендації щодо корекції дози відповідно до рШКФ або кліренсу креатиніну див. в Таблиці 3.

Рекомендації щодо корекції дози^a

Показання до застосування	рШКФ [мл/хв./1,73 м²] або кліренс креатиніну [мл/хв.]	Загальна добова доза
Цукровий діабет 2 типу	≥60	Розпочати терапію із 10 мг емпагліфлозину. У пацієнтів, які добре переносять емпагліфлозин 10 мг та потребують додаткового глікемічного контролю, доза може бути збільшена до 25 мг емпагліфлозину.
	45 - <60	Не слід розпочинати емпагліфлозин. Продовжувати прийом 10 мг емпагліфлозину пацієнтам, які вже отримують лікарський засіб Джардінс.
	<45	Емпагліфлозин не рекомендований для застосування.
Серцева недостатність (з цукровим діабетом 2 типу або без нього)	≥20	Рекомендована добова доза становить 10 мг емпагліфлозину.
	<20	Емпагліфлозин не рекомендований для застосування.

^a див. розділи «Побічні реакції», «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка», Фармакологічні властивості. Фармакокінетика».

Через механізм дії глікемічна ефективність емпагліфлозину залежить від функції нирок. Не потрібно коригувати дози для пацієнтів із коефіцієнтом рШКТ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² або кліренсом креатиніну ≥ 60 мл/хв.

Для лікування серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу або без нього може застосовуватися емпагліфлозин у дозі 10 мг та продовжуватись до коефіцієнта рШКФ 20 мл/хв/1,73 м² або кліренса креатиніну 20 мл/хв.

Емпагліфлозин не слід застосовувати пацієнтам з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності або пацієнтам на діалізі. Недостатньо даних для підтвердження застосування препарату у цих пацієнтів (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика», та «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

Пацієнти з печінковою недостатністю

Пацієнтам з печінковою недостатністю коригування дози не потрібне. Дія емпагліфлозину підсилюється у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю. Досвід застосування емпагліфлозину пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю обмежений, тому цей препарат не рекомендується застосовувати цій

категорії пацієнтів (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Пацієнти літнього віку

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

Спосіб застосування

Таблетки можна приймати з їжею або без їжі, запиваючи водою, не розжовуючи.

Діти.

Безпека та ефективність застосування емплагліфлозину дітям (віком до 18 років) з цукровим діабетом 2-го типу не вивчалися, препарат не застосовують цій категорії пацієнтів. Емплагліфлозин не застосовувався дітям для лікування серцевої недостатності.

Передозування.

Симптоми

В ході контрольованих клінічних досліджень разові дози до 800 мг емплагліфлозину у здорових добровольців і декілька щоденних доз до 100 мг емплагліфлозину у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу не обумовили жодної токсичності. Емплагліфлозин збільшував виведення глюкози з сечею, що призводило до збільшення об'єму сечі. Виявлене збільшення об'єму сечі не залежало від дози і не було клінічно значущим. Досвіду застосування людині доз вище 800 мг немає.

Лікування

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

Побічні реакції.

Цукровий діабет 2 типу

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

Серцева недостатність

В дослідженні EMPEROR-reduced прийняли участь 3730 пацієнтів з серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, які приймали емплагліфлозин 10 мг або плацебо. Приблизно половина з цих пацієнтів мали цукровий діабет 2 типу. Найчастішою побічною реакцією препарату була гіповолемія (емплагліфлозин 10 мг: 10,6%, плацебо: 9,9%). Тяжка гіпоглікемія (випадки, які потребували допомоги) спостерігалася лише у пацієнтів із цукровим діабетом.

Загальний профіль безпеки лікарського засобу ДЖАРДІНС як правило, відповідав всім досліджуваним показанням до застосування. У дослідженні серцево-судинної недостатності EMPEROR-reduced не виявлено жодних нових побічних реакцій.

Побічні реакції, що виникали у пацієнтів, які отримували емплагліфлозин в ході плацебо-контрольованих досліджень, представлені у таблиці 4.

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

Таблиця 4

Побічні реакції (за даними плацебо-контрольованих досліджень)

Клас системи органів	Дуже часті	Часті	Нечасті	Поодинокі
Інфекції та інвазії		Вагінальний кандидоз, вульвовагініт, баланіт та інші інфекції статевих органів ^a Інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрити та уросепсис) ^a		Некротизуючий фасциїт промежини (гангрена Фурн'є) ^{b, *}
Порушення обміну речовин і системи травлення	Гіпоглікемія (при застосуванні з сульфонілсечовини препаратами або інсуліном) ^a	Відчуття спраги		Діабетичний кетоацидоз [*]
Шлунково-кишкові розлади		Закреп		

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини		Свербіж (загальний) Висип	Кропив'янка, ангіоедема	
Розлади з боку судин	Зменшення об'єму міжклітинної рідини ^a			
Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів		Підвищене виділення сечі ^a	Дизурія	
Дослідження		Збільшення ліпідів сироватки крові ^a	Підвищення рівня креатиніну в крові/ зниження швидкості клубочкової фільтрації ^a Збільшення гематокриту ^a	

^a Додаткову інформацію див. у підрозділах нижче.

^b У дослідженні EMPEROR-Reduced щодо серцевої недостатності, спостерігався один випадок (< 0,1 %) некротизуючого фасциїту промежини (гангрена Фурн'є) у пацієнта з серцевою недостатністю та цукровим діабетом, який отримував емпагліфлозин.

* Див. розділ «Особливості застосування».

Опис деяких побічних реакцій

Гіпоглікемія

Частота гіпоглікемії залежала від фонові терапії під час відповідних досліджень та була подібною у разі застосування емпагліфлозину і плацебо як монотерапії, як доповнення до метформіну, як доповнення до піоглітазону з метформіном або без нього, як доповнення до лінагліптину та метформіну, а також у разі застосування комбінації емпагліфлозину з метформіном пацієнтам, що вперше отримували лікування, порівняно з пацієнтами, які застосовували емпагліфлозин і метформін як окремі компоненти раніше. Підвищення частоти легкої гіпоглікемії спостерігалось при введенні емпагліфлозину і плацебо як доповнення до метформіну та сульфонілсечовини (емпагліфлозин у дозі 10 мг - 16,1 %, емпагліфлозин у дозі 25 мг - 11,5 %, плацебо - 8,4 %) та як доповнення до базального інсуліну з метформіном або без нього та з препаратом сульфонілсечовини або без нього (емпагліфлозин у дозі 10 мг - 19,5 %, емпагліфлозин у дозі 25 мг - 28,4 %, плацебо - 20,6 % під час перших 18 тижнів лікування, коли дозу інсуліну не можна було скоригувати, емпагліфлозин у дозі 10 мг - 36,1 %, емпагліфлозин у дозі 25 мг - 36,1 %, плацебо - 35,3 % у ході 78-тижневого дослідження), а також як доповнення до інсуліну у дозованому шприці з метформіном або без нього (емпагліфлозин у дозі 10 мг - 39,8 %, емпагліфлозин у дозі 25 мг - 41,3 %, плацебо - 37,2 % під час перших 18 тижнів лікування, коли дозу інсуліну не можна було скоригувати, емпагліфлозин у дозі 10 мг - 51,1 %, емпагліфлозин у

дозі 25 мг - 57,7 %, плацебо - 58 % у ході 52-тижневого дослідження).

У дослідженні щодо серцевої недостатності EMPEROR-Reduced подібну частоту глікемії відзначали при додаванні препарату до сульфанілсечовини або інсуліну (емпагліфлозин 10 мг: 4,2%, плацебо: 4,6%).

Тяжка гіпоглікемія (гіпоглікемія, що потребує лікування)

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

У дослідженні щодо серцевої недостатності EMPEROR-Reduced частота гіпоглікемії спостерігалася лише у хворих на цукровий діабет при застосуванні як доповнення до сульфанілсечовини або інсуліну (емпагліфлозин 10 мг: 1,2 %, плацебо: 1,5%).

Вагінальний кандидоз, вульвовагініт, баланіт та інші інфекції статевих органів

Вагінальний кандидоз, вульвовагініт, баланіт та інші інфекції статевих органів виникали частіше у разі застосування емпагліфлозину (емпагліфлозин у дозі 10 мг - 4,0 %, емпагліфлозин у дозі 25 мг - 3,9 %) порівняно з плацебо (1,0 %). Ці інфекції виникали частіше у жінок, що отримували емпагліфлозин, порівняно з такими у групі плацебо; у чоловіків різниця у частоті була менш вираженою. Інфекції статевих шляхів були легкими або помірними за інтенсивністю.

У дослідженні щодо серцевої недостатності EMPEROR-Reduced частота даних інфекцій була більш вираженою у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (емпагліфлозин 10 мг: 1,9 %, плацебо: 0,4%) ніж у пацієнтів без цукрового діабету (емпагліфлозин 10 мг: 1,4 %, плацебо: 0,9%) при лікуванні емпагліфлозином порівняно з плацебо.

Підвищене виділення сечі

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

У дослідженні щодо серцевої недостатності EMPEROR-Reduced посилене сечовипускання спостерігалось з подібною частотою у пацієнтів, які отримували емпагліфлозин та плацебо (емпагліфлозин 10 мг: 0,7 %, плацебо: 0,4%).

Інфекції сечовивідних шляхів

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

Зменшення об'єму міжклітинної рідини

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

Підвищення рівня креатиніну в крові/ зниження швидкості клубочкової фільтрації

Загальна частота підвищення рівня креатиніну в крові і зниження швидкості клубочкової фільтрації була подібною у разі застосування емплагліфлозину і плацебо (підвищення рівня креатиніну в крові: емплагліфлозин в дозі 10 мг - 0,6 %, емплагліфлозин в дозі 25 мг - 0,1 %, плацебо - 0,5 %; зниження швидкості клубочкової фільтрації: емплагліфлозин в дозі 10 мг - 0,1 %, емплагліфлозин в дозі 25 мг - 0 %, плацебо - 0,3 %).

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

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

Підвищення рівня ліпідів у сироватці крові

Середній відсоток збільшення від вихідного рівня для емплагліфлозину на 10 мг та 25 мг порівняно з плацебо відповідно становив 4,9 %, загального холестерину 5,7% проти 3,5%; ЛПВЩ - холестерину 3,3 % та 3,6 % проти 0,4%; ЛПНЩ - холестерин 9,5 % та 10,0% проти 7,5%, тригліцериди 9,2% проти 10,5%.

Збільшення гемокриту

Середні зміни гемокриту від вихідного рівня становили 3,4% та 3,6% для емплагліфлозину 10 мг та 25 мг порівняно з 0,1% для плацебо. У дослідженні EMPA-REG OUTCOME показники гемокриту повернулися до вихідних значень через 30 днів після припинення лікування.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 10 таблеток у перфорованому блістері; по 1 або 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

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

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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