

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
ДЖАРДИНС®

**Регистрационное удостоверение:** ЛП-002735

**Торговое наименование:** ДЖАРДИНС

**Международное непатентованное наименование:** эмпаглифлозин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### **Состав**

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активное вещество: эмпаглифлозин – 10,000 мг/ 25,000 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 162,500/ 113,000 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 62,500/ 50,000 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 7,500/ 6,000 мг, кроскармеллоза натрия – 5,000/ 4,000 мг, кремния диоксид коллоидный – 1,250/ 1,000 мг, магния стеарат – 1,250/ 1,000 мг;

оболочка: Опадрай желтый (02В38190) – 7,0/ 6,0 мг (гипромеллоза 2910 – 3,500/ 3,000 мг, титана диоксид – 1,733/ 1,485 мг, тальк – 1,400/ 1,200 мг, макрогол 400 – 0,350/ 0,300 мг, краситель железа оксид желтый – 0,018/ 0,015 мг).

### **Описание**

*Таблетки дозировкой 10 мг*

Круглые двояковыпуклые со скошенными краями таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, с гравировкой символа компании на одной стороне таблетки и «S10» на другой стороне.

*Таблетки дозировкой 25 мг*

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, с гравировкой символа компании на одной стороне таблетки и «S25» на другой стороне.

### **Фармакотерапевтическая группа**

Гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа

**Код АТХ:** А10ВК03

## **Фармакологические свойства**

### ***Фармакодинамика***

Эмпаглифлозин является обратимым, высокоактивным, селективным и конкурентным ингибитором натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа с величиной концентрации, необходимой для ингибирования 50 % активности фермента ( $IC_{50}$ ), равной 1,3 нмоль. Селективность эмпаглифлозина к натрийзависимому переносчику глюкозы 2 типа в 5000 раз превышает селективность к натрийзависимому переносчику глюкозы 1 типа, ответственному за абсорбцию глюкозы в кишечнике.

Кроме того, было установлено, что эмпаглифлозин обладает высокой селективностью в отношении других переносчиков глюкозы, ответственных за гомеостаз глюкозы в различных тканях.

Натрийзависимый переносчик глюкозы 2 типа является основным белком-переносчиком, ответственным за реабсорбцию глюкозы из почечных клубочков обратно в кровотоки.

Эмпаглифлозин улучшает гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) путем уменьшения реабсорбции глюкозы в почках. Количество глюкозы, выделяемой почками с помощью этого механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Ингибирование натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа у пациентов с СД 2 и гипергликемией приводит к выведению избытка глюкозы почками.

В ходе 4-х недельных клинических исследований было установлено, что у пациентов с СД 2 выведение глюкозы почками увеличивалось сразу же после применения первой дозы эмпаглифлозина; этот эффект продолжался на протяжении 24 часов. Увеличение выведения глюкозы почками сохранялось до конца лечения, составляя при применении эмпаглифлозина в дозе 25 мг 1 раз в день, в среднем, около 78 г/день. У пациентов с СД 2 увеличение выведения глюкозы почками приводило к немедленному снижению концентрации глюкозы в плазме крови.

Эмпаглифлозин (в дозе 10 мг и 25 мг) уменьшает концентрацию глюкозы в плазме крови как в случае приема натощак, так и после еды.

Механизм действия эмпаглифлозина не зависит от функционального состояния бета-клеток поджелудочной железы и метаболизма инсулина, что способствует низкому риску возможного развития гипогликемии. Было отмечено положительное влияние эмпаглифлозина на суррогатные маркеры функции бета-клеток, включая индекс НОМА-β (модель для оценки гомеостаза-β) и отношение проинсулина к инсулину. Кроме того, дополнительное выведение глюкозы почками вызывает потерю калорий, что сопровождается уменьшением объема жировой ткани и снижением массы тела.

Глюкозурия, наблюдающаяся во время применения эмпаглифлозина, сопровождается небольшим увеличением диуреза, который может способствовать умеренному снижению артериального давления.

В клинических исследованиях, где применялся эмпаглифлозин в виде монотерапии; комбинированной терапии с метформином; комбинированной терапии с метформином у пациентов с впервые выявленным СД 2; комбинированной терапии с метформином и производными сульфонилмочевины; комбинированной терапии с пиоглитазоном ± метформин; комбинированной терапии с линаглиптином у пациентов с впервые выявленным СД 2; комбинированной терапии с линаглиптином, добавлявшимся к терапии метформином; комбинированной терапии с линаглиптином в сравнении с плацебо у пациентов с неадекватным гликемическим контролем на фоне приёма линаглиптина и метформина; комбинированной терапии с метформином в сравнении с глимепиридом (данные 2-летнего исследования); комбинированной терапии с инсулином (режим многократных инъекций инсулина) ± метформин; комбинированной терапии с базальным инсулином; комбинированной терапии с ингибитором дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), метформином ± другой гипогликемический пероральный лекарственный препарат было доказано статистически значимое снижение гликированного гемоглобина (HbA1c), уменьшение концентрации глюкозы плазмы натощак, а также снижение артериального давления и массы тела.

В ходе клинического исследования изучалось влияние препарата ДЖАРДИНС на частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 и высоким сердечно-сосудистым риском (определенным как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов), ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе, заболевания периферических артерий с симптоматикой или без), получающих стандартную терапию, которая включала гипогликемические препараты и препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве первичной конечной точки оценивались случаи сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда без летального исхода и инсульта без летального исхода. Дополнительными заранее определенными конечными точками были выбраны сердечно-сосудистая смерть, общая смертность, развитие нефропатии или прогрессирующее ухудшение нефропатии, госпитализация по поводу сердечной недостаточности.

Эмпаглифлозин улучшал общую выживаемость за счет снижения случаев сердечно-сосудистой смерти и снижал риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Также в ходе клинического исследования было показано, что препарат ДЖАРДИНС снижал риск возникновения нефропатии или прогрессирующего ухудшения нефропатии. У пациентов с исходной макроальбуминурией установлено, что препарат ДЖАРДИНС существенно чаще по сравнению с плацебо приводил к устойчивой нормо- или микроальбуминурии (отношение рисков 1,82 [95 % ДИ 1,40; 2,37]).

### ***Фармакокинетика***

Фармакокинетика эмпаглифлозина была всесторонне изучена у здоровых добровольцев и у пациентов с СД 2.

#### *Всасывание*

Эмпаглифлозин после приема внутрь быстро всасывался, максимальная концентрация эмпаглифлозина в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигалась через 1,5 часа. Затем концентрация эмпаглифлозина в плазме снижалась в две фазы: с быстрой фазой распределения и относительно медленной конечной фазой.

После приема эмпаглифлозина в дозе 25 мг 1 раз в день средняя величина площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в период равновесной плазменной концентрации составляла 4740 нмоль × час/л, а величина  $C_{max}$  – 687 нмоль/л.

Фармакокинетика эмпаглифлозина у здоровых добровольцев и у пациентов с СД 2 была, в целом, аналогичной.

Прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику эмпаглифлозина.

#### *Распределение*

Кажущийся объем распределения в период равновесной плазменной концентрации составлял примерно 73,8 литров. После перорального применения здоровыми добровольцами меченого эмпаглифлозина [ $^{14}C$ ] связывание с белками плазмы составляло 86 %.

#### *Метаболизм*

Основной путь метаболизма эмпаглифлозина у человека - глюкуронидация с участием уридин-5'-дифосфо-глюкуронозилтрансфераз UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 и UGT1A9. Наиболее часто выявляемыми метаболитами эмпаглифлозина являются 3 глюкуроновых конъюгата (2-О, 3-О и 6-О глюкуронид). Системное влияние каждого метаболита невелико (менее 10 % от общего влияния эмпаглифлозина).

#### *Выведение*

Период полувыведения составлял примерно 12,4 часа. В случае применения эмпаглифлозина 1 раз в день равновесная плазменная концентрация достигалась после

пятой дозы. После перорального применения меченого эмпаглифлозина [<sup>14</sup>C] у здоровых добровольцев выводилось примерно 96 % дозы (через кишечник 41 % и почками 54 %). Через кишечник большая часть меченого препарата выводилась в неизменном виде. Почками в неизменном виде выводилась только половина меченого препарата.

#### *Фармакокинетика у особых популяций пациентов*

##### *Нарушение функции почек*

У пациентов с почечной недостаточностью легкой ( $60 \leq \text{СКФ} < 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), средней ( $30 \leq \text{СКФ} < 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), тяжелой ( $\text{СКФ} < 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) степени тяжести и у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности значения AUC эмпаглифлозина увеличивались, соответственно, примерно на 18 %, 20 %, 66 % и 48 % по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести и у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности максимальная концентрация эмпаглифлозина в плазме была сходна с соответствующими значениями у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с почечной недостаточностью легкой и тяжелой степени тяжести максимальная концентрация эмпаглифлозина в плазме была примерно на 20 % выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Данные популяционного фармакокинетического анализа показали, что общий клиренс эмпаглифлозина уменьшался по мере снижения СКФ, что приводило к увеличению воздействия препарата.

##### *Нарушения функции печени*

У пациентов с нарушениями функции печени легкой, средней и тяжелой степени тяжести (согласно классификации Чайлд-Пью) значения AUC эмпаглифлозина увеличивались, соответственно, примерно на 23 %, 47 % и 75 %, а значения C<sub>max</sub>, соответственно, примерно на 4 %, 23 % и 48 % (по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени).

*Индекс массы тела, пол, раса и возраст не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику эмпаглифлозина.*

##### *Дети*

Исследования фармакокинетики эмпаглифлозина у детей не проводились.

#### **Показания к применению**

Для терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов с неадекватным гликемическим контролем в дополнение к диетотерапии и физическим упражнениям:

- в качестве монотерапии;

- в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин.

Препарат показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском\* в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения:

- общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности;
- сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

\* Высокий сердечно-сосудистый риск определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без).

### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к эмпаглифлозину и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата;
- Сахарный диабет 1 типа;
- Диабетический кетоацидоз;
- Редкие наследственные нарушения (дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция);
- Почечная недостаточность при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Возраст старше 85 лет;
- Применение в комбинации с аналогами глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности);
- Возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности).

### **С осторожностью**

- Пациенты с риском развития гиповолемии (применение гипотензивных препаратов со случаями артериальной гипотензии в анамнезе);
- При заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости;
- Возраст старше 75 лет;

- Применение в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином;
- Инфекции мочеполовой системы;
- Диета с низким содержанием углеводов;
- Диабетический кетоацидоз в анамнезе;
- Низкая секреторная активность бета-клеток поджелудочной железы.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Применение эмпаглифлозина во время беременности противопоказано ввиду недостаточности данных по эффективности и безопасности.

Данные, полученные в доклинических исследованиях у животных, свидетельствуют о проникновении эмпаглифлозина в грудное молоко. Не исключается риск воздействия на новорожденных и детей при грудном вскармливании. Применение эмпаглифлозина в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения эмпаглифлозина в период грудного вскармливания, кормление грудью следует прекратить.

### **Способ применения и дозы**

#### *Монотерапия или комбинированная терапия*

Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг (1 таблетка дозировкой 10 мг) 1 раз в сутки. Препарат следует принимать внутрь, запивая водой.

В случае если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, доза может быть увеличена до 25 мг (1 таблетка дозировкой 25 мг) 1 раз в сутки.

Максимальная суточная доза составляет 25 мг.

Препарат ДЖАРДИНС может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня.

При совместном применении препарата ДЖАРДИНС с производными сульфонилмочевины или с инсулином может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины/инсулина из-за риска развития гипогликемии.

#### *Действия при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата*

При пропуске дозы, пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в течение одних суток.

#### *Применение препарата в особых группах пациентов*

Применение препарата у пациентов с почечной недостаточностью при СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> противопоказано. Терапию препаратом ДЖАРДИНС не следует начинать у пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; в случае снижения СКФ на фоне

терапии препаратом менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> требуется коррекция дозы эмпаглифлозина до 10 мг/сутки или сохранение на уровне 10 мг/сутки, при снижении менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> терапия препаратом должна быть прекращена. Пациентам с СКФ более 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> коррекции дозы не требуется. Эмпаглифлозин не должен применяться у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности или у находящихся на гемодиализе.

Пациентам с нарушениями функции печени коррекции дозы не требуется.

### Побочное действие

Общая частота нежелательных реакций у пациентов, получавших эмпаглифлозин или плацебо в клинических исследованиях, была сходной. Наиболее частой нежелательной реакцией была гипогликемия, отмечаемая при применении эмпаглифлозина в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулина (см. описание отдельных нежелательных реакций).

Нежелательные реакции (НР), наблюдавшиеся у пациентов, получавших эмпаглифлозин в плацебо-контролируемых исследованиях, представлены ниже в Таблице (НР классифицировались по органам и системам и в соответствии с предпочитающимися в MedDRA терминами) с указанием их абсолютной частоты. Категории частоты определяются следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ) или очень редко ( $< 1/10000$ ); выделяются также НР, частота которых неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Таблица. НР, отмечающиеся в плацебо-контролируемых исследованиях и полученные из постмаркетинговых наблюдений

Классификация по органам и системам	Частота встречаемости	НР
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	Часто	Вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции Инфекции мочевыводящих путей <sup>1</sup> (в том числе пиелонефрит и уросепсис) <sup>2</sup>
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	Очень часто	Гипогликемия (при совместном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином) <sup>1</sup>
	Редко	Диабетический кетоацидоз <sup>2</sup>
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Часто	Зуд (генерализованный) Сыпь на коже



	Нечасто	Крапивница
	Частота неизвестна	Ангioneвротический отек <sup>2</sup>
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Нечасто	Гиповолемиа <sup>1</sup>
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Часто	Увеличение мочеиспускания <sup>1</sup>
	Нечасто	Дизурия
<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	Часто	Жажда
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Часто	Повышение концентрации липидов в плазме крови
	Нечасто	Снижение скорости клубочковой фильтрации <sup>1</sup> Повышение концентрации креатинина в плазме крови <sup>1</sup> Повышение гематокрита

<sup>1</sup> Дополнительная информация приводится в подразделах, приведенных ниже

<sup>2</sup> На основании данных пострегистрационного применения

### **Описание отдельных нежелательных реакций**

#### *Гипогликемия*

Частота гипогликемии зависела от применявшейся сопутствующей гипогликемической терапии и была сходной у пациентов, принимавших эмпаглифлозин или плацебо в виде монотерапии, а также в случае добавления эмпаглифлозина к метформину, в случае добавления эмпаглифлозина к пиоглитазону ( $\pm$  метформин) и в случае добавления эмпаглифлозина к линаглиптину + метформин. В случае применения эмпаглифлозина в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины и в случае применения эмпаглифлозина в комбинации с инсулином ( $\pm$  метформин и  $\pm$  производное сульфонилмочевины) частота развития гипогликемии была выше, чем при применении плацебо в той же комбинации.

#### *Тяжелая гипогликемия (состояние, требующее медицинского вмешательства)*

Частота развития случаев тяжелой гипогликемии была низкой (< 1%) и сходной у пациентов, принимавших эмпаглифлозин и плацебо в виде монотерапии, а также в случае добавления эмпаглифлозина к метформину ( $\pm$  производные сульфонилмочевины), в случае добавления эмпаглифлозина к пиоглитазону ( $\pm$  метформин) и в случае добавления эмпаглифлозина к линаглиптину + метформин. В случае применения эмпаглифлозина в комбинации с базальным инсулином ( $\pm$  метформин и  $\pm$  производное сульфонилмочевины) частота развития гипогликемии была выше, чем при применении плацебо в той же комбинации.

### *Увеличение мочевыделения*

Наблюдалось увеличение мочевыделения (оценивались такие симптомы, как поллакиурия, полиурия, никтурия) в случае применения эмпаглифлозина (в дозе 10 мг: 3,5 %, в дозе 25 мг: 3,3 %), в сравнении с плацебо (1,4 %). Частота развития никтурии была сопоставима в группе пациентов, принимавших эмпаглифлозин и в группе пациентов, принимавших плацебо (менее 1 %). Увеличение мочевыделения было в основном легкой или средней интенсивности.

### *Инфекции мочевыводящих путей*

Частота развития инфекций мочевыводящих путей была сходной в случае применения эмпаглифлозина 25 мг и плацебо (7,0 % и 7,2 %, соответственно), но выше в случае применения эмпаглифлозина 10 мг (8,8 %). Также, как и в случае применения плацебо, инфекции мочевыводящих путей на фоне приема эмпаглифлозина чаще отмечались у пациентов с хроническими и рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей в анамнезе. Интенсивность инфекций мочевыводящих путей была сходной у пациентов, принимающих эмпаглифлозин и плацебо. Инфекции мочевыводящих путей чаще отмечались у женщин.

### *Генитальные инфекции*

Частота развития таких ИР как вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и других генитальных инфекций была выше в случае применения эмпаглифлозина (в дозе 10 мг: 4,0 %, в дозе 25 мг: 3,9 %), чем при применении плацебо (1,0 %). Генитальные инфекции чаще отмечались у женщин. Интенсивность генитальных инфекций была лёгкой или умеренной.

### *Гиповолемия*

Частота развития гиповолемии (которая выражалась снижением артериального давления, ортостатической артериальной гипотензией, дегидратацией, обмороком) была сходной в случае применения эмпаглифлозина (в дозе 10 мг: 0,6 %, в дозе 25 мг: 0,4 %) и плацебо (0,3 %). У пациентов старше 75 лет частота развития гиповолемии была сопоставима у пациентов, принимавших эмпаглифлозин в дозе 10 мг (2,3 %) и плацебо (2,1 %), но выше у пациентов, принимавших эмпаглифлозин в дозе 25 мг (4,3 %).

### *Снижение скорости клубочковой фильтрации и повышение концентрации креатинина в плазме крови*

Общая частота снижения СКФ и повышения концентрации креатинина в плазме крови были схожи при применении эмпаглифлозина и плацебо с метформином (повышение концентрации креатинина в плазме крови: эмпаглифлозин 10 мг 0,6 %, эмпаглифлозин

25 мг 0,1 %, плацебо 0,5 %; Снижение СКФ: эмпаглифлозин 10 мг 0,1 %, эмпаглифлозин 25 мг 0 %, плацебо 0,3 %). Наблюдалось начальное транзиторное повышение концентрации креатинина в плазме крови (среднее изменение по сравнению с исходным значением после 12 недель: эмпаглифлозин в дозе 10 мг – 0,02 мг/дл, эмпаглифлозин в дозе 25 мг – 0,01 мг/дл) и начальное транзиторное снижение расчетной СКФ (среднее изменение по сравнению с исходным значением после 12 недель: эмпаглифлозин в дозе – 10 мг -1,34 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, эмпаглифлозин в дозе 25 мг – 1,37 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). В долгосрочных исследованиях эти изменения обычно были обратимыми при продолжении лечения или после прекращения приема препарата.

## **Передозировка**

### *Симптомы*

Во время проведения контролируемых клинических исследований у здоровых добровольцев однократные дозы эмпаглифлозина, достигавшие 800 мг (в 32 раза превышавшие максимальную суточную дозу) и многократные дозы, достигавшие 100 мг (в 4 раза превышавшие максимальную суточную дозу) у пациентов с СД 2 переносились хорошо. Наблюдавшееся увеличение объема мочи не зависело от величины дозы и не имело клинического значения.

### *Лечение*

В случае передозировки эмпаглифлозина, поддерживающее лечение должно проводиться соответственно клиническому состоянию пациента. Выведение эмпаглифлозина с помощью гемодиализа не изучалось.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

### ***Фармакодинамические взаимодействия***

#### *Диуретики*

Эмпаглифлозин может усиливать диуретический эффект тиазидных и «петлевых» диуретиков, что в свою очередь может увеличить риск развития дегидратации и артериальной гипотензии.

#### *Инсулин и препараты, усиливающие его секрецию*

Инсулин и препараты, усиливающие его секрецию, такие как производные сульфонилмочевины, могут увеличивать риск гипогликемии. Поэтому при одновременном применении эмпаглифлозина с инсулином и препаратами, усиливающими его секрецию, может потребоваться снижение их дозы, во избежание риска развития гипогликемии.

## **Фармакокинетические взаимодействия**

### *Оценка лекарственных взаимодействий in vitro*

Эмпаглифлозин не ингибирует, не инактивирует и не индуцирует изоферменты CYP450. Основным путем метаболизма эмпаглифлозина у человека является глюкуронидация с участием уридин-5'-дифосфо-глюкуронозилтрансфераз UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 и UGT1A9. Эмпаглифлозин не ингибирует UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 или UGT2B7. Лекарственные взаимодействия эмпаглифлозина и лекарственных препаратов, являющихся субстратами изоферментов CYP450 и UGT, считаются маловероятными.

Эмпаглифлозин является субстратом для гликопротеина P (P-gp) и белка, определяющего резистентность рака молочной железы (BCRP), но в терапевтических дозах не ингибирует эти белки. На основании данных, полученных в исследованиях *in vitro*, считается, что способность эмпаглифлозина вступать во взаимодействия с препаратами, которые являются субстратами для гликопротеина P (P-gp), маловероятна. Эмпаглифлозин является субстратом для органических анионных переносчиков: OAT3, OATP1B1 и OATP1B3, но не является субстратом для органических анионных переносчиков 1 (OAT1) и органических катионных переносчиков 2 (OCT2). Однако лекарственные взаимодействия эмпаглифлозина с препаратами, являющимися субстратами для вышеописанных белков-переносчиков, считаются маловероятными.

### *Оценка лекарственных взаимодействий in vivo*

При совместном применении эмпаглифлозина с другими часто используемыми лекарственными препаратами клинически существенных фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось. Результаты фармакокинетических исследований свидетельствуют об отсутствии необходимости изменять дозу препарата ДЖАРДИНС при одновременном его применении с часто используемыми лекарственными препаратами.

Фармакокинетика эмпаглифлозина не меняется у здоровых добровольцев в случае его совместного применения с метформинном, глимепиридом, пиоглитазоном, ситаглиптином, линаглиптином, варфарином, верапамилом, рамиприлом, симвастатином и у пациентов с СД 2 в случае совместного применения с торасемидом и гидрохлоротиазидом. При совместном применении эмпаглифлозина с гемфиброзилом, рифампицином и пробенецидом отмечалось увеличение значения AUC эмпаглифлозина на 59 %, 35 % и 53 %, соответственно, однако данные изменения не считались клинически значимыми.

Эмпаглифлозин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику метформина, глимепирида, пиоглитазона, ситаглиптина, линаглиптина, варфарина, дигоксина, рамиприла, симвастатина, гидрохлоротиазида, торасемида и пероральных контрацептивных препаратов у здоровых добровольцев.

## **Особые указания**

Применение препарата ДЖАРДИНС противопоказано у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

### *Диабетический кетоацидоз*

При применении эмпаглифлозина, сообщалось о случаях диабетического кетоацидоза, серьезного и опасного для жизни состояния, требующего срочной госпитализации, в том числе с летальным исходом. В некоторых из этих случаев проявления были атипичными и выражались в умеренном повышении концентрации глюкозы крови (не более 14 ммоль/л (250 мг/дл)).

Риск развития диабетического кетоацидоза должен учитываться в случае появления таких неспецифических симптомов, как тошнота, рвота, отсутствие аппетита, боль в животе, выраженная жажда, затруднение дыхания, дезориентация, немотивированная утомляемость или сонливость.

Если такие симптомы развиваются, пациенты должны незамедлительно обследоваться в отношении кетоацидоза независимо от концентрации глюкозы в крови. При подозрении на кетоацидоз применение препарата ДЖАРДИНС следует прекратить, обследовать пациента и незамедлительно назначить лечение.

К числу пациентов, у которых возможен более высокий риск развития диабетического кетоацидоза при приеме препарата ДЖАРДИНС, относятся пациенты, находящиеся на диете с очень низким содержанием углеводов (в этом случае данная комбинация может еще больше увеличить продукцию кетонов в организме), пациенты с острыми заболеваниями, пациенты с заболеваниями поджелудочной железы, предполагающими дефицит инсулина (например, сахарный диабет 1 типа, панкреатит в анамнезе или операции на поджелудочной железе), при снижении дозы инсулина (включая неэффективную работу инсулиновой помпы), пациенты, злоупотребляющие алкоголем, пациенты с выраженной дегидратацией и пациенты с кетоацидозом в анамнезе. У таких пациентов препарат ДЖАРДИНС должен применяться с осторожностью. Следует соблюдать осторожность при снижении дозы инсулина. У пациентов, получающих ДЖАРДИНС, следует рассмотреть вопрос о мониторинге кетоацидоза и временном прекращении приема препарата ДЖАРДИНС в клинических ситуациях, предрасполагающих к развитию кетоацидоза (например, длительное голодание из-за острого заболевания или хирургического вмешательства).

В препарате ДЖАРДИНС в дозировке 10 мг содержится 162,5 мг лактозы, и в дозировке 25 мг содержится 113 мг лактозы, поэтому препарат не следует применять пациентам с

такими редкими наследственными нарушениями, как дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Клинические исследования показали, что лечение эмпаглифлозином не приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска. Применение эмпаглифлозина в дозе 25 мг не приводит к удлинению интервала QT.

#### *Не изучавшиеся комбинации гипогликемических препаратов*

Эмпаглифлозин не изучался в комбинации с аналогами ГПП-1.

#### *Мониторирование функции почек*

Эффективность препарата ДЖАРДИНС зависит от функции почек. Поэтому рекомендуется контролировать функцию почек перед его назначением и периодически во время лечения (как минимум, 1 раз в год), а также перед назначением сопутствующей терапии, которая может отрицательно повлиять на функцию почек. Пациентам с почечной недостаточностью (СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), прием препарата противопоказан.

#### *Пациенты пожилого возраста*

У пациентов в возрасте 75 лет и старше имеется повышенный риск обезвоживания, поэтому препарат ДЖАРДИНС следует назначать с осторожностью у данной категории пациентов. У таких пациентов, получавших эмпаглифлозин, более часто (по сравнению с пациентами, получавшими плацебо) отмечались НР, вызывавшиеся гиповодемией.

Опыт применения эмпаглифлозина у пациентов старше 85 лет ограничен, поэтому назначать препарат ДЖАРДИНС пациентам старше 85 лет не рекомендуется.

#### *Применение у пациентов с риском развития гиповолемии*

Согласно механизму действия, прием препарата ДЖАРДИНС может приводить к умеренному снижению артериального давления. Поэтому следует применять препарат с осторожностью в тех случаях, когда снижение артериального давления нежелательно, например, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями; пациентов, принимающих гипотензивные препараты (со случаями артериальной гипотензии в анамнезе), а также у пациентов старше 75 лет.

В случае если у пациента, принимающего препарат ДЖАРДИНС, развиваются состояния, которые могут привести к потере жидкости (например, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта), следует тщательно мониторировать состояние пациента, артериальное давление, а также контролировать гематокрит и электролитный баланс. Может потребоваться временное, вплоть до восстановления водного баланса, прекращение приема препарата.

### *Инфекции мочевыводящих путей*

Частота развития таких НР, как инфекции мочевыводящих путей, была сопоставима при применении эмпаглифлозина в дозе 25 мг и плацебо, и выше при применении эмпаглифлозина в дозе 10 мг. Осложненные инфекции мочевыводящих путей, в том числе, такие как пиелонефрит и уросепсис, отмечались у пациентов, принимавших эмпаглифлозин в постмаркетинговых исследованиях. В случае развития осложненных инфекций мочевыводящих путей необходимо временное прекращение терапии эмпаглифлозином.

### *Лабораторный анализ мочи*

Согласно механизму действия, у пациентов, принимающих препарат ДЖАРДИНС, определяется глюкоза в моче.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Клинических исследований по влиянию эмпаглифлозина на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, так как при применении препарата ДЖАРДИНС (особенно в комбинации с производными сульфонилмочевины и/или инсулином) может развиваться гипогликемия.

### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 25 мг.

По 10 таблеток в ПВХ/Ал блистер. 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

### **Условия хранения**

При температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года.

Не следует принимать препарат по истечении срока годности.

### **Условия отпуска**

По рецепту.

**Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано  
регистрационное удостоверение**

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмБХ, Германия

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне, Германия

**Производитель**

Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и Ко.КГ

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне, Германия

**Организация, уполномоченная на принятие претензий от потребителей**

ООО «Берингер Ингельхайм»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А стр. 3

Тел: +7 495 544 50 44

Факс: +7 495 544 56 20