

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
Синджарди

**Регистрационное удостоверение:** ЛП-004736

**Торговое наименование:** СИНДЖАРДИ

**Группировочное наименование:** метформин + эмпаглифлозин

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

**Состав:**

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:

Таблетки 500 мг + 5 мг

действующие вещества: метформина гидрохлорид – 500,000 мг; эмпаглифлозин – 5,000 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 30,130 мг, коповидон – 47,200 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 2,950 мг, магния стеарат – 4,720 мг

пленочная оболочка: Опадрай® желтый (02В220011) – 12,00 мг (гипромеллоза 2910 – 6,000 мг, макрогол 400 – 0,600 мг, титана диоксид – 2,300 мг, краситель железа оксид желтый – 0,700 мг, тальк – 2,400 мг).

Таблетки 850 мг + 5 мг

действующие вещества: метформина гидрохлорид – 850,000 мг; эмпаглифлозин – 5,000 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 54,721 мг, коповидон – 80,240 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 5,015 мг, магния стеарат – 8,024 мг

пленочная оболочка: Опадрай® желтый (02В220010) – 17,00 мг (гипромеллоза 2910 – 8,500 мг, макрогол 400 – 0,850 мг, титана диоксид – 4,184 мг, краситель железа оксид желтый – 0,066 мг, тальк – 3,400 мг).

Таблетки 1000 мг + 5 мг

действующие вещества: метформина гидрохлорид – 1000,000 мг;  
эмпаглифлозин – 5,000 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 65,260 мг, коповидон – 94,400 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 5,900 мг, магния стеарат – 9,440 мг

пленочная оболочка: Опадрай® желтый (02В220012) – 19,00 мг (гипромеллоза 2910 – 9,500 мг, макрогол 400 – 0,950 мг, титана диоксид – 2,156 мг, краситель железа оксид желтый – 2,594 мг, тальк – 3,800 мг).

Таблетки 500 мг + 12,5 мг

действующие вещества: метформина гидрохлорид – 500,000 мг; эмпаглифлозин – 12,500 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 22,630 мг, коповидон – 47,200 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 2,950 мг, магния стеарат – 4,720 мг

пленочная оболочка: Опадрай® розовый (02В240004) – 12,00 мг (гипромеллоза 2910 – 6,000 мг, макрогол 400 – 0,600 мг, титана диоксид – 2,880 мг, краситель железа оксид черный -0,060 мг, краситель железа оксид красный – 0,060 мг, тальк – 2,400 мг).

Таблетки 850 мг + 12,5 мг

действующие вещества: метформина гидрохлорид – 850,000 мг; эмпаглифлозин – 12,500 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 47,221 мг, коповидон – 80,240 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 5,015 мг, магния стеарат – 8,024 мг

пленочная оболочка: Опадрай® розовый (02В240006) – 17,00 мг (гипромеллоза 2910 – 8,500 мг, макрогол 400 – 0,850 мг, титана диоксид – 4,216 мг, краситель железа оксид черный – 0,017 мг, краситель железа оксид красный – 0,017 мг, тальк – 3,400 мг).

### Таблетки 1000 мг + 12,5 мг

действующие вещества: метформина гидрохлорид – 1000,000 мг;  
эмпаглифлозин – 12,500 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный – 57,760 мг, коповидон – 94,400 мг, кремния диоксид коллоидный безводный – 5,900 мг, магния стеарат – 9,440 мг

пленочная оболочка: Опадрай® фиолетовый (02В200006) – 19,00 мг (гипромеллоза 2910 – 9,500 мг, макрогол 400 – 0,950 мг, титана диоксид – 3,990 мг, краситель железа оксид черный – 0,380 мг, краситель железа оксид красный – 0,380 мг, тальк – 3,800 мг).

### **Описание**

#### Таблетки 500 мг + 5 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-желтого цвета. На одной стороне таблетки гравировка символа компании Берингер Ингельхайм и «S5», на другой стороне – гравировка «500».

#### Таблетки 850 мг + 5 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтовато-белого цвета. На одной стороне таблетки гравировка символа компании Берингер Ингельхайм и «S5», на другой стороне – гравировка «850».

#### Таблетки 1000 мг + 5 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневатого-желтого цвета. На одной стороне таблетки гравировка символа компании Берингер Ингельхайм и «S5», на другой стороне – гравировка «1000».

#### Таблетки 500 мг + 12,5 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневатого-фиолетового цвета. На одной стороне таблетки гравировка символа компании Берингер Ингельхайм и «S12», на другой стороне – гравировка «500».

### Таблетки 850 мг + 12,5 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розовато-белого цвета. На одной стороне таблетки гравировка символа компании Берингер Ингельхайм и «S12», на другой стороне – гравировка «850».

### Таблетки 1000 мг + 12,5 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой темно-коричневато-фиолетового цвета. На одной стороне таблетки гравировка символа компании Берингер Ингельхайм и «S12», на другой стороне – гравировка «1000».

## **Фармакотерапевтическая группа**

комбинированные пероральные гипогликемические средства

**Код АТХ:** А10BD20

## **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<sub>50</sub>), равной 1,3 нмоль. Селективность эмпаглифлозина в 5000 раз превышает селективность натрийзависимого переносчика глюкозы 1 типа, ответственного 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 кровоток.

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 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 4-х недельного периода лечения, составляя при применении эмпаглифлозина в дозе 25 мг один 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 уменьшает концентрацию глюкозы в плазме крови как в случае приема натощак, так и после еды.

Инсулинонезависимый механизм действия эмпаглифлозина способствует низкому риску возможного развития гипогликемии.

Эффект эмпаглифлозина не зависит от функционального состояния  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и метаболизма инсулина. Было отмечено положительное влияние эмпаглифлозина на суррогатные маркеры функции  $\beta$ -клеток, включая индекс НОМА- $\beta$  (модель для оценки гомеостаза- $\beta$ ) 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.

Метформин – лекарственное средство класса бигуанидов, гипогликемический эффект которого обеспечивается путем снижения базальной и постпрандиальной концентрации глюкозы в крови. Метформин не стимулирует

секрецию инсулина и поэтому его прием не приводит к развитию гипогликемии.

Метформину свойственны три механизма действия:

- снижение синтеза глюкозы в печени путем ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза;
- повышение чувствительности периферических рецепторов к инсулину и утилизации глюкозы клетками;
- замедление всасывания глюкозы в кишечнике.

Метформин стимулирует внутриклеточный синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу.

Метформин увеличивает транспортную емкость всех типов известных в настоящее время мембранных переносчиков глюкозы.

Метформин в терапевтических дозах оказывает благоприятное влияние на метаболизм липидов: уменьшает уровень общего холестерина, холестерина в составе ЛПНП и триглицеридов.

*Сердечно-сосудистый риск:*

В ходе клинического исследования изучалось влияние эмпаглифлозина на частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД 2 и высоким сердечно-сосудистым риском (учитывался один или несколько сердечно-сосудистых факторов риска, в том числе ИБС, заболевания периферических артерий, инфаркт миокарда в анамнезе или инсульт в анамнезе), 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 смертельного исхода и инсульта без смертельного исхода. Дополнительными заранее определенными конечными точками были выбраны сердечно-сосудистая смертность, общая смертность, развитие нефропатии или прогрессирующее ухудшение нефропатии, госпитализация по поводу сердечной недостаточности.

Эмпаглифлозин показал значимое снижение риска по первичной конечной точке (оценивались случаи сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда без смертельного исхода и инсульта без смертельного исхода). Эмпаглифлозин улучшал общую выживаемость за счет снижения рисков сердечно-сосудистой смерти. Эмпаглифлозин снижал риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Также в ходе клинического исследования было показано, что эмпаглифлозин снижал риск возникновения нефропатии или прогрессирующего ухудшения нефропатии.

У пациентов с исходной макроальбуминурией установлено, что эмпаглифлозин существенно чаще по сравнению с плацебо приводил к устойчивой нормо- или микроальбуминурии (отношение рисков 1,82, 95 % ДИ 1.40, 2.37).

### ***Фармакокинетика***

Ниже приведены положения, отражающие фармакокинетические свойства отдельных действующих веществ препарата СИНДЖАРДИ.

#### ***Эмпаглифлозин***

##### *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.

После приема эмпаглифлозина в дозе 10 мг средняя величина площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в период устойчивой концентрации в плазме крови составляла 1870 нмоль x час/л, а величина  $C_{max}$  – 259 нмоль/л, а после применения эмпаглифлозина в дозе 25 мг – 4740 нмоль x час/л и 687 нмоль/л, соответственно.

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

У здоровых добровольцев фармакокинетика эмпаглифлозина в дозе 5 мг, применявшегося два раза в день, и эмпаглифлозина в дозе 10 мг, применявшегося один раз в день, была сравнима. Общее воздействие эмпаглифлозина ( $AUC_{ss}$ ) за 24-часовой период в случае приема препарата в дозе

5 мг два раза в день и в дозе 10 мг один раз в день было сходным. Величина  $C_{\max}$  эмпаглифлозина, применявшегося в дозе 5 мг два раза в день, была ниже по сравнению с  $C_{\max}$  эмпаглифлозина, применявшегося в дозе 10 мг один раз в день, однако в первом случае отмечалась более высокая базальная концентрация эмпаглифлозина в плазме ( $C_{\min}$ ).

Прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику эмпаглифлозина.

### *Распределение*

Объем распределения в период устойчивой концентрации в плазме крови составлял, примерно, 73,8 литров. После перорального применения здоровыми добровольцами меченого эмпаглифлозина [ $^{14}\text{C}$ ] связывание с эритроцитами составляло, примерно, 36,8 %, а с белками плазмы - 86,2 %.

### *Метаболизм*

Основной путь метаболизма эмпаглифлозина у человека - глюкуронидация с участием уридин-5'-дифосфо-глюкуронозилтрансфераз UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 и UGT2B7. Наиболее часто выявляемыми метаболитами эмпаглифлозина являются три 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 один раз в день устойчивая концентрация в плазме крови достигалась после пятой дозы. После перорального применения меченого эмпаглифлозина [ $^{14}\text{C}$ ] у здоровых добровольцев выводилось примерно 95,6 % дозы (через кишечник 41,2 % и почками 54,4 %). 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 ( $60 < \text{СКФ} < 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), средней ( $30 < \text{СКФ} < 60$  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 печеночной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени (согласно классификации Чайлд-Пью) значения AUC эмпаглифлозина увеличивались, соответственно, примерно на 23 %, 47 % и 75 %, а значения  $C_{\text{max}}$ , 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.

## ***Метформин***

### *Всасывание*

После приема внутрь метформин абсорбируется из желудочно-кишечного тракта достаточно полно. Доля невсосавшегося метформина, обнаруженного в кале, составляет 20-30 %. Процесс всасывания метформина характеризуется насыщенностью. Предполагается, что фармакокинетика его всасывания нелинейна. Максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ) (примерно 2 мкг/мл или 15 мкмоль) в плазме достигается через 2,5 ч. При применении в рекомендуемых дозах равновесная концентрация метформина в плазме крови достигается в течение 24-48 ч и, как правило, не превышает 1 мкг/мл. Абсолютная биодоступность у здоровых добровольцев составляет 50-60 %. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и задерживается.

### *Распределение*

Метформин быстро распределяется в ткани, практически не связывается с белками плазмы.  $C_{\max}$  в крови ниже  $C_{\max}$  в плазме крови и достигается примерно за то же время. Метформин проникает в эритроциты. Вероятно, эритроциты представляют собой вторичный компартмент распределения метформина. Средний объем распределения составляет 63-276 л.

### *Метаболизм и выведение*

Подвергается метаболизму в очень слабой степени, метаболитов в организме не обнаружено. Выводится преимущественно почками в неизменном виде. Клиренс метформина у здоровых добровольцев составляет более 400 мл/мин (в 4 раза больше, чем клиренс креатинина), что свидетельствует о наличии активной канальцевой секреции. Период полувыведения составляет приблизительно 6,5 ч.

### *Нарушение функции почек*

При нарушении функции почек клиренс метформина уменьшается пропорционально клиренсу креатинина, соответственно, период полувыведения

увеличивается, концентрация метформина в плазме повышается, повышается риск его кумуляции.

### *Дети*

При однократном применении в дозе 500 мг у детей фармакокинетические параметры метформина были сходны с таковыми у здоровых взрослых.

При многократном применении в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней у детей  $C_{max}$  и площадь под кривой «концентрация-время» ( $AUC_{0-t}$ ) метформина были снижены примерно на 33 % и 40 % соответственно, по сравнению со взрослыми пациентами с сахарным диабетом, которые получали метформин в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. Поскольку доза метформина подбирается индивидуально на основании показателей гликемического контроля, полученные данные имеют ограниченную клиническую значимость.

### **Показания к применению**

Препарат СИНДЖАРДИ показан для терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов в качестве дополнения к диетотерапии и физическим упражнениям с целью улучшения гликемического контроля:

- при неудовлетворительном гликемическом контроле на фоне монотерапии метформином в максимально переносимой дозе;
- в комбинации с другими гипогликемическими препаратами при неудовлетворительном гликемическом контроле на фоне их совместного применения с метформином;
- у пациентов, которые ранее получали комбинированную терапию эмпаглифлозином и метформином в виде отдельных препаратов.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к эмпаглифлозину, метформину или любому из вспомогательных веществ препарата;
- Сахарный диабет 1 типа;
- Диабетический кетоацидоз;
- Диабетическая прекома, кома;

- Почечная недостаточность при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
- Острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее или рвоте); тяжелые инфекционные заболевания, шок;
- Клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда);
- Печеночная недостаточность;
- Лактоацидоз;
- Острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Возраст 85 лет и старше;
- Детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности);
- Применение в течение 48 часов до и в течение 48 часов после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества;
- Соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут);
- Обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии.

### **С осторожностью**

- Заболевания желудочно-кишечного тракта, приводящие к потере жидкости;
- Диабетический кетоацидоз в анамнезе;
- Почечная недостаточность средней степени тяжести (СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);

- Применение в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином;
- Хроническая сердечная недостаточность со стабильными гемодинамическими показателями;
- Диета с очень низким содержанием углеводов;
- Злоупотребление алкоголем;
- Заболевания поджелудочной железы в анамнезе (панкреатит или операция на поджелудочной железе) или низкая секреторная активность бета-клеток поджелудочной железы;
- При комбинированной терапии с инсулином – в случае снижения дозы инсулина;
- Совместное применение с гипотензивными препаратами, диуретиками и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП);
- При инфекциях мочевыводящих путей;
- Возраст старше 75 лет.

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

#### *Беременность*

Данные о применении препарата СИНДЖАРДИ или его компонентов у беременных женщин ограничены. Применение препарата СИНДЖАРДИ в период беременности или женщинам, планирующим беременность, противопоказано.

#### *Грудное вскармливание*

Метформин проникает в грудное молоко в небольшом количестве. Он противопоказан в период грудного вскармливания. Неизвестно, проникает ли эмпаглифлозин в грудное молоко. Данные, полученные в доклинических исследованиях у животных, свидетельствуют о проникновении эмпаглифлозина в грудное молоко. Не исключается риск воздействия на ребенка при грудном вскармливании. Применение эмпаглифлозина в период грудного вскармливания противопоказано.

## **Способ применения и дозы**

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

Рекомендуемая доза составляет одну таблетку два раза в день.

Режим дозирования препарата должен быть откорректирован в индивидуальном порядке с учетом характера текущей гипогликемической терапии, её эффективности и переносимости.

Максимальная рекомендуемая суточная доза препарата СИНДЖАРДИ составляет 25 мг эмпаглифлозина и 2000 мг метформина.

Препарат СИНДЖАРДИ следует принимать во время еды с целью уменьшения нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, вызываемых метформином.

*Для пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне монотерапии метформином либо в комбинации с другими гипогликемическими препаратами, препарат СИНДЖАРДИ обычно должен назначаться таким образом, чтобы доза эмпаглифлозина составляла 5 мг два раза в день (суточная доза 10 мг), а доза метформина оставалась такой же, как ранее. У пациентов, хорошо переносящих суточную дозу эмпаглифлозина 10 мг и при необходимости улучшения контроля гликемии, она может быть увеличена до 25 мг.*

*Для пациентов, ранее получавших монотерапию эмпаглифлозином, препарат СИНДЖАРДИ должен назначаться таким образом, чтобы суточная доза эмпаглифлозина была такая же, как ранее.*

*Для пациентов, ранее получавших комбинацию эмпаглифлозина и метформина в виде двух отдельных препаратов, препарат СИНДЖАРДИ должен назначаться таким образом, чтобы дозы эмпаглифлозина и метформина были такими же, как ранее.*

Когда препарат СИНДЖАРДИ используется в комбинации с производным сульфонилмочевины и/или инсулином, для уменьшения риска развития гипогликемии может потребоваться более низкая доза производного сульфонилмочевины и/или инсулина.

### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Пациентам с почечной недостаточностью легкой степени коррекция дозы не требуется.

Однако у таких пациентов необходимо контролировать СКФ перед назначением препарата и как минимум 1 раз в год в течение всего периода терапии препаратом. У пациентов с повышенным риском дальнейшего прогрессирования почечной недостаточности и у пациентов пожилого возраста необходимо проводить контроль функции почек более часто, например, каждые 3-6 месяцев.

Если ни одна из дозировок препарата СИНДЖАРДИ не подходит, от приема комбинированного препарата следует отказаться и продолжить терапию двумя отдельными препаратами эмпаглифлозина и метформина.

Таблица 1. Дозировки для пациентов с почечной недостаточностью

СКФ, мл/мин	Метформин	Эмпаглифлозин
60-89	Максимальная дневная доза – 3000 мг. Возможно снижение дозы при снижении функции почек.	Максимальная дневная доза – 25 мг.
45-59	Максимальная дневная доза – 2000 мг. Начальная доза не должна превышать половину максимальной дозы.	Начинать лечение эмпаглифлозином не следует. Доза должна быть снижена до максимальной суточной дозы в 10 мг или сохранена на этом уровне.
30-44	Максимальная дневная доза – 1000 мг. Начальная доза не должна превышать половину максимальной дозы.	Применение эмпаглифлозина не рекомендуется.
<30	Применение метформина противопоказано.	Применение эмпаглифлозина не рекомендуется.

### *Пациенты пожилого возраста*

Метформин выводится почками, из-за возможного снижения функции почек необходимо корректировать дозу метформина под регулярным контролем показателей функции почек (определение концентрации креатинина в плазме крови не менее 2-4 раз в год).

### *Дети и подростки*

Применение у детей и подростков до 18 лет противопоказано в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности.

### *Пациенты с нарушением функции печени*

Применение препарата СИНДЖАРДИ у пациентов с нарушением функции печени противопоказано.

### *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 один день.

### **Побочное действие**

В клинических исследованиях наиболее часто сообщавшимся нежелательным явлением была гипогликемия, которая зависела от типа фоновой терапии, использовавшейся в соответствующих исследованиях, инфекции мочевыводящих и половых путей, увеличение мочеотделения.

В клинических исследованиях с применением эмпаглифлозина в комбинации с метформином каких-либо дополнительных нежелательных реакций по сравнению с нежелательными реакциями, отмечавшимися при использовании отдельных компонентов, не наблюдалось.

Нежелательные реакции представлены ниже в Таблице (нежелательные реакции 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 нежелательные реакции, частота которых неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

*Нежелательные реакции, сообщавшиеся у пациентов, которые получали монотерапию эмпаглифлозином или комбинацию эмпаглифлозина и*



метформина (объединенный анализ плацебо-контролируемых и постмаркетинговых исследований):

Системно-органный класс	Частота встречаемости	Нежелательная реакция
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	Часто	Кандидозный вагинит вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции <sup>1</sup> Инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефрит и уросепсис) <sup>1</sup>
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	Очень часто	Гипогликемия (при совместном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином)
	Часто	Жажда <sup>1</sup>
	Редко	Диабетический кетоацидоз
	Очень редко	Лактоацидоз <sup>2</sup> Снижение всасывания витамина В <sub>12</sub> <sup>2,3</sup>
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Часто	Нарушения вкусовых ощущений <sup>2</sup>
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Нечасто	Гиповолемия <sup>1</sup>
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Очень часто	Снижение аппетита <sup>2,4</sup> Диарея <sup>2,4</sup> Тошнота <sup>2,4</sup> Рвота <sup>2,4</sup> Боль в животе <sup>2,4</sup>
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Очень редко	Гепатит <sup>2</sup> Отклонение от нормы показателей функциональных проб печени <sup>2</sup>
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>	Часто	Зуд <sup>1,2</sup> Сыпь
	Нечасто	Крапивница
	Очень редко	Эритема <sup>2</sup>
	Частота неизвестна	Ангионевротический отек <sup>1</sup>
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Часто	Увеличение мочеотделения <sup>1</sup>
	Нечасто	Дизурия <sup>1</sup>
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Часто	Повышение концентрации липидов в плазме крови <sup>1</sup>

	Нечасто	Повышение концентрации креатинина в плазме крови/ снижение скорости клубочковой фильтрации Повышение гематокрита <sup>1</sup>
--	---------	---

- <sup>1</sup> нежелательные реакции, зафиксированные при монотерапии эмпаглифлозином;
- <sup>2</sup> нежелательные реакции, зафиксированные при монотерапии метформином;
- <sup>3</sup> длительное лечение метформином сопровождалось снижением всасывания витамина В<sub>12</sub>, которое в очень редких случаях могло приводить к клинически значимому дефициту витамина В<sub>12</sub>, например, к мегалобластной анемии;
- <sup>4</sup> желудочно-кишечные симптомы, такие как снижение аппетита, диарея, тошнота, рвота и боль в животе наиболее часто появлялись в самом начале терапии и спонтанно исчезали в большинстве случаев.

#### *Описание отдельных нежелательных реакций*

##### *Гипогликемия*

Частота гипогликемии зависела от применявшейся сопутствующей гипогликемической терапии и была сравнима для эмпаглифлозина и плацебо при применении в комбинации с метформином, в комбинации с линаглиптином и метформином, для комбинации эмпаглифлозина с метформином у пациентов, ранее не получавших лечения в сравнении с пациентами, получавшими эмпаглифлозин и метформин как отдельные препараты и как дополнение к стандартной терапии. В случае назначения эмпаглифлозина в комбинации с производными сульфонилмочевины + метформин (эмпаглифлозин 10 мг: 16,1%, эмпаглифлозин 25 мг: 11,5%, плацебо: 8,4%) или в комбинации с инсулином + метформин (эмпаглифлозин 10 мг: 31,3%, эмпаглифлозин 25 мг: 36,2%, плацебо: 34,7%) частота развития гипогликемии была выше, чем в случае использования плацебо.

##### *Тяжелая гипогликемия (требующая медицинского вмешательства)*

Доля пациентов с тяжелой гипогликемией была невысокой (менее 1 %) и сравнимой для эмпаглифлозина и плацебо при применении в комбинации с метформином, и для комбинации эмпаглифлозина с метформином у пациентов,

ранее не получавших лечения в сравнении с пациентами получавшими эмпаглифлозин и метформин как отдельные препараты и как дополнение к стандартной терапии. Частота случаев тяжелой гипогликемии составляла 0,5%, 0% и 0,5% при применении эмпаглифлозина 10 мг, эмпаглифлозина 25 мг и плацебо, соответственно, на фоне терапии метформином в комбинации с инсулином. При применении эмпаглифлозина на фоне терапии метформином в комбинации с препаратами сульфонилмочевины, а также на фоне терапии метформином в комбинации с линаглиптином ни одного случая тяжелой гипогликемии не наблюдалось.

#### *Инфекции мочевыводящих путей*

Частота развития инфекций мочевыводящих путей в случае применения эмпаглифлозина в дозе 10 мг в комбинации с метформином была выше (8,8 %), чем в случае применения эмпаглифлозина в дозе 25 мг в комбинации с метформином (6,6 %) или плацебо в комбинации с метформином (7,8 %). Также как и в случае применения плацебо инфекции мочевыводящих путей чаще отмечались у пациентов с хроническими и рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей в анамнезе. Тяжесть инфекций мочевыводящих путей была сходной у пациентов принимающих эмпаглифлозин и плацебо. Об инфекциях мочевыводящих путей чаще сообщалось у женщин, получавших эмпаглифлозин в дозе 10 мг в комбинации с метформином, чем у женщин, получавших плацебо; этого не наблюдалось в случае применения эмпаглифлозина в дозе 25 мг в комбинации с метформином. Частота инфекций мочевыводящих путей у мужчин была небольшой и схожей в лечебных группах.

#### *Генитальные инфекции*

Частота развития таких нежелательных явлений как кандидозный вагинит, вульвовагинит, баланит и других генитальных инфекций была выше в случае применения эмпаглифлозина в дозе 10 мг в комбинации с метформином (4,0 %) и эмпаглифлозина в дозе 25 мг в комбинации с метформином (3,9 %), чем при применении плацебо или плацебо в комбинации с метформином (1,3 %). Эти

различия в частоте были менее заметными у мужчин. Нежелательные реакции со стороны половых органов были легкой и средней степени тяжести.

#### *Увеличение мочеотделения*

Частота случаев увеличенного мочеотделения (оценивались такие симптомы, как поллакиурия, полиурия, никтурия) была выше в случае применения эмпаглифлозина в дозе 10 мг в комбинации с метформином (3,0 %) и эмпаглифлозина в дозе 25 мг в комбинации с метформином (2,9 %), чем в случае применения плацебо в комбинации с метформином (1,4 %). Частота развития никтурии была сопоставима в группе пациентов, принимавших эмпаглифлозин в комбинации с метформином и в группе пациентов, принимавших плацебо в комбинации с метформином (менее 1 %). Интенсивность увеличенного мочеотделения была легкой или умеренной.

#### *Гиповолемия*

Частота развития гиповолемии (которая выражалась снижением артериального давления, ортостатической артериальной гипотензией, дегидратацией, обмороком) при применении эмпаглифлозина в комбинации с метформином была низкой или сопоставимой с плацебо (эмпаглифлозин в дозе 10 мг в комбинации с метформином (0,6 %), эмпаглифлозин в дозе 25 мг в комбинации с метформином (0,3 %), плацебо в комбинации с метформином (0,1 %). Глюкозурический эффект эмпаглифлозина сопровождается осмотическим диурезом, который может оказывать влияние на состояние гидратации пациентов в возрасте 75 лет и более. У пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет об уменьшении объема циркулирующей жидкости (ОЦЖ) в качестве нежелательного явления сообщалось в одном случае (этот пациент получал эмпаглифлозин в дозе 25 мг в комбинации с метформином).

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

Общая частота снижения скорости клубочковой фильтрации и повышения концентрации креатинина в крови были схожи при применении эмпаглифлозина и плацебо с метформином (повышение концентрации

креатинина в крови: эмпаглифлозин 10 мг 0,5 %, эмпаглифлозин 25 мг 0,1 %, плацебо 0,4 %; Снижение скорости клубочковой фильтрации: эмпаглифлозин 10 мг 0,1 %, эмпаглифлозин 25 мг 0 %, плацебо 0,2 %). Наблюдалось начальное транзиторное повышение концентрации креатинина в 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 – 0,02 мг/дл) и начальное транзиторное снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (среднее изменение по сравнению с исходным значением после 12 недель: эмпаглифлозин в дозе 10 мг – 1,46 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, эмпаглифлозин в дозе 25 мг – 2,05 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 при однократном приеме эмпаглифлозина в дозе 800 мг (в 32 раза превышавшей максимальную суточную дозу) здоровыми добровольцами препарат переносился хорошо.

При применении метформина в дозах, достигавших 85 г, гипогликемия не наблюдалась, однако в ряде случаев это привело к развитию лактоацидоза. Значительная передозировка метформином или наличие сопутствующих факторов риска может привести к лактоацидозу. Лактоацидоз относится к категории неотложных медицинских ситуаций, лечение в таких случаях должно проводиться в стационаре.

### *Лечение*

В случае передозировки рекомендуется удаление неабсорбированного препарата из желудочно-кишечного тракта, осуществление клинического контроля и проведение симптоматического лечения. Самым эффективным методом выведения лактата и метформина является гемодиализ; возможность выведения эмпаглифлозина с помощью гемодиализа не изучалась.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Исследований по лекарственным взаимодействиям препарата СИНДЖАРДИ не проводилось. Однако проводились фармакокинетические исследования по лекарственным взаимодействиям компонентов препарата СИНДЖАРДИ: эмпаглифлозина и метформина.

### ***Эмпаглифлозин***

#### *Диуретики*

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

#### *Инсулин и стимуляторы секреции инсулина*

При совместном применении эмпаглифлозина с инсулином и стимуляторами секреции инсулина, такими как производные сульфонилмочевины, может повышаться риск возникновения гипогликемии. В связи с этим необходимо снижать дозы инсулина и стимуляторов секреции инсулина при применении в комбинации с эмпаглифлозином для снижения риска возникновения гипогликемии.

#### *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 UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 и UGT2B7. Эмпаглифлозин не ингибирует UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 и UGT2B7. Способность эмпаглифлозина, применяемого в терапевтических дозах, обратимо ингибировать или инактивировать основные изоферменты CYP450 или UGT1A1 невелика. Лекарственные взаимодействия эмпаглифлозина и лекарственных препаратов, являющихся субстратами изоферментов CYP450 и UGT1A1, считаются маловероятными.

Эмпаглифлозин является субстратом для гликопротеина Р (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 Р (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.

Взаимодействие эмпаглифлозина и индукторов ферментов семейства UGT не изучалось. Совместное применение эмпаглифлозина с индукторами ферментов семейства UGT не рекомендуется в связи с потенциальным риском снижения эффективности эмпаглифлозина.

#### *Оценка лекарственных взаимодействий in vivo*

Фармакокинетика эмпаглифлозина не изменяется у здоровых добровольцев в случае его совместного применения с метформином, глимепиридом, пиоглитазоном, ситаглиптином, линаглиптином, варфарином, верапамиллом, рамиприлом, симвастатином, 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.

## ***Метформин***

### *Совместное применение противопоказано*

#### *Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства*

На фоне функциональной печеночной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызвать развитие лактоацидоза. Лечение препаратом СИНДЖАРДИ необходимо отменить в зависимости от функции почек за 48 часов до или на время рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств и не возобновлять ранее 48 часов после, при условии, что в ходе обследования функция почек была признана нормальной.

### *Совместное применение не рекомендуется*

#### *Алкоголь*

При острой алкогольной интоксикации увеличивается риск развития лактоацидоза, особенно в случае недостаточного питания, соблюдения низкокалорийной диеты или печеночной недостаточности. Во время приема препарата следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих этанол.

#### *Субстраты транспортера органических катионов 1 и 2 (ОСТ1 и ОСТ2)*

Метформин является субстратом органических катионов ОСТ1 и ОСТ2. При совместном применении с метформином:

- ингибиторы ОСТ1 (такие как верапамил) могут снизить гипогликемическое действие метформина.
- индукторы ОСТ1 (такие как рифампицин) могут увеличить всасывание метформина в ЖКТ и усилить его гипогликемическое действие.
- ингибиторы ОСТ2 (такие как циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) могут снизить выведение метформина почками и привести к увеличению его концентрации в плазме крови.



- ингибиторы ОСТ1 и ОСТ2 (такие как кризотиниб, олапариб) могут снизить гипогликемическое действие метформина.

Комбинации, требующие осторожности

*Даназол:* не рекомендуется одновременный прием даназола во избежание гипергликемического действия последнего. При необходимости лечения даназолом и после прекращения приема последнего требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы в крови.

*Хлорпромазин:* при приеме в больших дозах (100 мг в день) повышает концентрацию глюкозы в крови, снижая высвобождение инсулина. При лечении нейролептиками и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы в крови.

*Глюкокортикостероиды (ГКС)* системного и местного действия снижают толерантность к глюкозе, повышают концентрацию глюкозы в крови, иногда вызывая кетоз. При лечении ГКС и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы в крови.

*Диуретики:* одновременный прием «петлевых» диуретиков может привести к развитию лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности.

*Назначаемые в виде инъекций  $\beta_2$ -адреномиметики:* повышают концентрацию глюкозы в крови вследствие стимуляции  $\beta_2$ -адренорецепторов. В этом случае необходим контроль концентрации глюкозы в крови. При необходимости рекомендуется назначение инсулина.

При одновременном применении вышеперечисленных ЛС может потребоваться более частый контроль содержания глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости доза метформина может быть скорректирована в процессе лечения и после его прекращения.

*Гипотензивные ЛС,* за исключением ингибиторов АПФ, могут снижать концентрацию глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу метформина.

*Нифедипин* повышает абсорбцию и  $C_{\max}$  метформина.

#### *Инсулин и стимуляторы секреции инсулина*

Инсулин и стимуляторы секреции инсулина, такие как производные сульфонилмочевины, могут повышать риск возникновения гипогликемии. В связи с этим необходимо снижать дозы инсулина и стимуляторов секреции инсулина при применении в комбинации с метформином для снижения риска возникновения гипогликемии.

Гипогликемическое действие метформина могут снижать фенотиазиды, глюкагон, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, симпатомиметики, никотиновая кислота, изониазид, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, левотироксин натрия.

Одновременное применение с *циметидином* снижает скорость выведения метформина, что может приводить к развитию лактоацидоза.

У здоровых добровольцев при одновременном применении метформина и *пропранолола*, а также при применении метформина и *ибупрофена* не наблюдалось изменения их фармакокинетических показателей.

Метформин может снижать действие антикоагулянтов непрямого действия.

#### **Особые указания**

Препарат СИНДЖАРДИ не рекомендуется применять пациентам с сахарным диабетом 1 типа.

#### *Диабетический кетоацидоз*

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

Риск развития диабетического кетоацидоза должен учитываться в случае появления таких неспецифических симптомов как тошнота, рвота, анорексия,

боль в животе, выраженная жажда, затруднение дыхания, дезориентация, немотивированная утомляемость или сонливость.

Если такие симптомы развиваются, пациенты должны быть незамедлительно обследованы для исключения кетоацидоза независимо от концентрации глюкозы в крови. При подозрении на кетоацидоз препарат СИНДЖАРДИ следует отменить, обследовать пациента и незамедлительно назначить лечение.

Более высокий риск развития диабетического кетоацидоза при приеме препарата СИНДЖАРДИ возможен у пациентов, находящихся на диете с очень низким содержанием углеводов (так как эта комбинация может дополнительно увеличить образование кетоновых тел), пациентов с острым заболеванием, пациентов с заболеваниями поджелудочной железы, предполагающими дефицит инсулина (например, сахарный диабет типа 1, панкреатит в анамнезе или операции на поджелудочной железе), при снижении дозы инсулина (включая неэффективную работу инсулиновой помпы), пациентов, злоупотребляющих алкоголем, пациентов с тяжелой дегидратацией и пациентов с кетоацидозом в анамнезе. У таких пациентов препарат СИНДЖАРДИ должен применяться с осторожностью. У пациентов, получающих препарат СИНДЖАРДИ, следует рассмотреть вопрос о мониторинге кетоацидоза и временном прекращении приема препарата СИНДЖАРДИ в клинических ситуациях, предрасполагающих к развитию кетоацидоза (например, длительное голодание из-за острого заболевания или хирургического вмешательства).

Не рекомендуется возобновление терапии ингибиторами SGLT2 у пациентов, у которых на фоне их приема развился диабетический кетоацидоз, за исключением случаев, когда был четко установлен и исключен иной причинный фактор развития данного осложнения.

### *Лактоацидоз*

Лактоацидоз - очень редкое, но серьезное метаболическое осложнение, как правило, выражающееся в ухудшении функции почек, кардиореспираторных

заболеваниях или сепсисе. Острое нарушение функции почек сопровождается накоплением метформина, что повышает риск развития лактоацидоза.

В случае дегидратации (тяжелая диарея или рвота, лихорадка или снижение приема жидкости), следует временно прекратить прием метформина и связаться со своим врачом.

Лекарственные препараты, которые могут значительно ухудшить функцию почек (такие как гипотензивные препараты, диуретики и НПВП) должны назначаться с осторожностью у пациентов, принимающих метформин.

Другие сопутствующие факторы риска развития лактоацидоза – это чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность, неудовлетворительный контроль гликемии, кетоз, длительное голодание и любые состояния, сопровождающиеся гипоксией, а также совместный прием лекарственных препаратов, которые могут вызвать лактоацидоз.

Пациенты должны быть проинформированы о риске развития лактоацидоза.

Лактоацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болью в животе, мышечными судорогами, астенией и гипотермией с последующим развитием комы. В случае подозрительных симптомов, пациент должен прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу.

Диагностическое значение имеют изменения лабораторных показателей – снижение рН крови ( $< 7,35$ ), повышение концентрации лактата в плазме ( $> 5$  ммоль/л), увеличение дефицита анионов и повышение соотношения лактат/пируват. При подозрении на лактоацидоз прием препарата должен быть прекращен, а пациент немедленно госпитализирован.

#### *Применение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств*

Внутрисосудистое применение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств во время радиологических исследований может привести к почечной недостаточности и, соответственно, к накоплению метформина и риску возникновения лактоацидоза. Прием метформина необходимо отменить за 48 часов до или во время рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств и следует возобновлять не ранее

чем через 48 часов после окончания исследования и только после того, как будет повторно оценена и признана нормальной функция почек.

#### *Влияние на функцию почек*

Согласно механизму действия, эффективность эмпаглифлозина зависит от функции почек. Рекомендуется перед началом терапии и регулярно в последующем определять СКФ.

Препарат СИНДЖАРДИ противопоказан пациентам с СКФ < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, и должен быть отменен в случае наличия состояний, влияющих на функцию почек.

#### *Функция сердца*

Опыт применения препарата у пациентов с хронической сердечной недостаточностью класса I–II согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association, NYHA) ограничен, и эмпаглифлозин никогда не применялся в клинических исследованиях с участием пациентов с хронической сердечной недостаточностью класса III–IV по NYHA. Сообщается, что в исследовании EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes — исследование влияния эмпаглифлозина на исходы заболеваний сердечно-сосудистой системы и смертность от них среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа) 10,1 % пациентов на момент его начала страдали сердечной недостаточностью. При этом достигнутое среди них снижение смертности от острых сердечно-сосудистых расстройств было сопоставимо с таковым в общей группе участников исследования.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью со стабильными показателями гемодинамики препарат СИНДЖАРДИ может применяться при условии регулярного мониторинга функции сердца и почек. У пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью с нестабильными показателями гемодинамики препарат СИНДЖАРДИ противопоказан, так как он содержит метформин.

### *Поражение печени*

В ходе клинических исследований были получены сообщения о случаях поражения печени у пациентов, получавших эмпаглифлозин. Причинно-следственная взаимосвязь между применением эмпаглифлозина и поражением печени при этом установлена не была.

### *Повышение уровня гематокрита*

Наблюдались случаи повышения уровня гематокрита в ходе лечения эмпаглифлозином.

### *Пациенты пожилого возраста*

У пациентов в возрасте 75 лет и более имеется повышенный риск уменьшения ОЦК. Поэтому у таких пациентов препарат СИНДЖАРДИ должен применяться с осторожностью. Опыт применения у пациентов старше 85 лет ограничен, поэтому назначать препарат СИНДЖАРДИ пациентам старше 85 лет не рекомендуется.

Поскольку метформин выделяется почками, а у лиц пожилого возраста имеется тенденция к снижению функции почек, применение препарата СИНДЖАРДИ в пожилом возрасте должно сопровождаться регулярным контролем функции почек.

### *Применение у пациентов с риском уменьшения ОЦК*

Согласно механизму действия, прием ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа 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 СИНДЖАРДИ, 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 побочных эффектов, как инфекции мочевыводящих путей, была сопоставима при применении эмпаглифлозина в дозе 25 мг в комбинации с метформином и плацебо в комбинации с метформином, и выше при применении эмпаглифлозина в дозе 10 мг в комбинации с метформином. 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.

#### *Хирургические вмешательства*

Препарат СИНДЖАРДИ должен отменяться за 48 часов до планового хирургического вмешательства, осуществляющегося с использованием общей, спинальной или эпидуральной анестезии. Применение препарата может возобновляться не ранее чем через 48 часов после хирургического вмешательства или после возобновления перорального питания, и только при условии получения результатов повторной оценки функции почек, свидетельствующих об отсутствии ухудшений.

#### *Результаты лабораторного исследования мочи*

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

#### *Увеличение частоты ампутаций нижних конечностей*

В продолжающихся долгосрочных клинических исследованиях другого ингибитора SGLT2 наблюдалось увеличение частоты ампутаций нижних конечностей (преимущественно пальцев стоп). Неизвестно, присущ ли данный эффект всем представителям класса ингибиторов SGLT2. Пациентам,

получающим СИНДЖАРДИ, как и любым другим лицам с сахарным диабетом необходимо рекомендовать постоянный профилактический уход за стопами.

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

Исследований по влиянию препарата СИНДЖАРДИ на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Однако в связи с возможным развитием гипогликемии (которая может проявляться в виде головной боли, сонливости, слабости, головокружения, спутанности сознания, раздражительности, голода, учащенного сердцебиения, потливости, панических атак), особенно при приеме препарата СИНДЖАРДИ в комбинации с производными сульфонилмочевины и/или инсулином, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 500 мг + 5 мг, 850 мг + 5 мг, 1000 мг + 5 мг, 500 мг + 12,5 мг, 850 мг + 12,5 мг, 1000 мг + 12,5 мг.

По 10 таблеток в блистер из пленки ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 3, 6 или 9 блистеров с инструкцией по применению в картонную пачку.

Упаковка для стационаров: по 10 таблеток в блистер из пленки ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 9 блистеров с инструкцией по применению в картонную пачку. По 2 пачки картонные в пленку из полиэтилена с этикеткой.

### **Условия хранения**

Хранить 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**

Отпускают 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

или

Берингер Ингельхайм Эллас А.Е.

5-й км Пайания-Маркопуло, Коропи Аттики, 19400 Греция

**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