

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
ДЖАРДИНС®

МИНЗДРАВ РОССИИ  
210622  
СОГЛАСОВАНО

**Регистрационное удостоверение:** ЛП-002735

**Торговое наименование:** ДЖАРДИНС®

**Международное непатентованное наименование:** эмпаглифлозин

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

### Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее 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 (SGLT2) с величиной концентрации, необходимой для ингибирования 50 % активности фермента ( $IC_{50}$ ), равной 1,3 нмоль. Селективность эмпаглифлозина к SGLT2 в 5000 раз превышает селективность к натрийзависимому переносчику глюкозы 1 типа (SGLT1), 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.

SGLT2 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 SGLT2 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 сутки, в среднем около 78 г/сут. 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- $\beta$  (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.



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 производным 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; в сравнении с плацебо у пациентов с неадекватным гликемическим контролем на фоне приема 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 EMPA-REG OUTCOME 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: ишемической болезни сердца (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 EMPA-REG OUTCOME было показано, что препарат ДЖАРДИНС® снижал риск возникновения нефропатии или прогрессирующего ухудшения нефропатии.

У пациентов с исходной макроальбинурией 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]).

Эмпаглифлозин также снижает реабсорбцию натрия и увеличивает доставку натрия к дистальным канальцам. Это может оказывать влияние на ряд физиологических функций, включая, помимо прочего, усиление обратной канальцево-клубочковой связи и снижение внутриклубочкового давления, снижение как пред-, так и постнагрузки на сердце, снижение симпатической активности и снижение напряжения стенки левого желудочка, о чем свидетельствуют более низкие значения NT-proBNP, а также положительное влияние на ремоделирование сердца, давление наполнения и диастолическую функцию. Другие эффекты, такие как повышение гематокрита, снижение массы тела и артериального давления (АД), могут дополнительно способствовать положительным эффектам, наблюдаемым независимо от фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование (EMPEROR-Reduced) было проведено с участием 3730 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (функциональные классы II-IV по классификации NYHA) и сниженной ФВЛЖ  $\leq 40\%$  для оценки эффективности и безопасности применения эмпаглифлозина в дозе 10 мг 1 раз в сутки в дополнение к стандартной терапии ХСН. Первичной конечной точкой являлось время до первого подтвержденного случая сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. В качестве вторичных конечных точек были включены общее число случаев госпитализации по поводу сердечной недостаточности (первой и повторных) и наклон кривой изменения СКФ относительно исходного уровня. В начале исследования терапия ХСН включала ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II/комбинацию блокаторов рецепторов ангиотензина II и неприлизина ингибитора (АРНИ) (88,3 %), бета-адреноблокаторы (94,7 %), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (71,3 %) и диуретики (95,0 %).

Всего 1863 пациента были рандомизированы для получения эмпаглифлозина 10 мг (плацебо: 1867) и находились под наблюдением с медианой в 15,7 месяцев. Исследуемая популяция состояла из 76,1 % мужчин и 23,9 % женщин, средний возраст составлял 66,8 года (диапазон: 25-94 года), возраст 26,8 % пациентов составлял 75 лет и более. 70,5 % исследуемой популяции были лицами европеоидной расы, 18,0 % – монголоидной расы и 6,9 % – негроидной расы или афроамериканцами. При рандомизации 75,1 % пациентов соответствовали функциональному классу II по классификации NYHA, 24,4 % – классу III и 0,5 % – классу IV. Среднее значение ФВЛЖ составляло 27,5 %. В начале исследования среднее значение СКФ составляло 62,0 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а медиана соотношения



альбумин/креатинин в моче (САКМ) – 22 мг/г. Примерно у половины пациентов (51,7 %) СКФ составляла  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, у 24,1 % – от 45 до < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, у 18,6 % – от 30 до < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и у 5,3 % – от 20 до < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Эмпаглифлозин продемонстрировал превосходство по сравнению с плацебо в снижении риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,75, 95% ДИ (0,65; 0,86),  $p < 0,0001$ ). Кроме того, эмпаглифлозин значительно снижал риск госпитализации (первой и повторных) по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,70, 95% ДИ (0,58; 0,85),  $p = 0,0003$ ) и значительно замедлял снижение СКФ (разница между группами лечения 1,73 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в пользу эмпаглифлозина,  $p < 0,0001$ ). Результаты в отношении первичной комбинированной конечной точки в целом соответствовали отношению рисков (ОР) менее 1 в предварительно определенных подгруппах, включая пациентов с ХСН с СД 2 и без него, с нарушением функции почек (со снижением СКФ до 20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и без него. Во время терапии снижение СКФ в динамике происходило медленнее в группе эмпаглифлозина по сравнению с группой плацебо. Терапия эмпаглифлозином в дозе 10 мг значительно уменьшала скорость снижения СКФ, и данный эффект был однородным во всех предварительно определенных подгруппах. У пациентов, получавших эмпаглифлозин, отмечали начальное снижение СКФ, которая практически возвращалась к исходному уровню после прекращения лечения, что свидетельствует о том, что острые изменения СКФ под влиянием эмпаглифлозина могут быть обусловлены гемодинамическими изменениями. Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование (EMPEROR-Preserved) было проведено с участием 5988 пациентов с ХСН (функциональные классы II–IV по классификации NYHA) и сохраненной ФВЛЖ > 40 % для оценки эффективности и безопасности применения эмпаглифлозина в дозе 10 мг 1 раз в сутки в дополнение к стандартной терапии. Первичной конечной точкой являлось время до первого подтвержденного случая сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. В качестве вторичных конечных точек были включены общее число случаев госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (первой и повторных) и наклон кривой изменения СКФ относительно исходного уровня. В начале исследования терапия ХСН включала ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II/комбинацию блокаторов рецепторов ангиотензина II и неприлизина ингибитора (АРНИ) (80,7 %), бета-адреноблокаторы (86,3 %), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (37,5 %) и диуретики (86,2 %). Всего 2997 пациентов были рандомизированы для получения эмпаглифлозина 10 мг (плацебо: 2991) и находились под наблюдением с медианой в 26,2 месяца. Исследуемая популяция состояла из 55,3 % мужчин и 44,7 % женщин, средний возраст составлял 71,9 года (диапазон: 22-100 лет), возраст 43,0 %

пациентов составлял 75 лет и более. 75,9 % исследуемой популяции были лицами европеоидной расы, 13,8 % – монголоидной расы и 4,3 % – негроидной расы/афроамериканцами. При рандомизации 81,5 % пациентов соответствовали классу II по Нью-Йоркской классификации (NYHA), 18,1 % – классу III и 0,3 % – классу IV. Популяция исследования EMPEROR-Preserved включала пациентов с ФВЛЖ <50 % (33,1 %), с ФВЛЖ от 50 до <60 % (34,4 %) и ФВЛЖ  $\geq$ 60 % (32,5 %). В начале исследования среднее значение СКФ составляло 60,6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, а медиана соотношения альбумин/креатинин в моче (САКМ) – 21 мг/г. Примерно у половины пациентов (50,1 %) СКФ составляла  $\geq$  60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, у 26,1 % – от 45 до < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, у 18,6 % – от 30 до < 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и у 4,9 % – от 20 до < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Эмпаглифлозин продемонстрировал превосходство по сравнению с плацебо в снижении риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,79, 95% ДИ (0,69; 0,90),  $p < 0,0003$ ). Кроме того, эмпаглифлозин значительно снижал риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности (первой и повторных) (ОР 0,73 95% ДИ (0,61; 0,88),  $p = 0,0009$ ) и значительно замедлял снижение СКФ (разница между группами лечения 1,36 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в пользу эмпаглифлозина,  $p < 0,0001$ ). Результаты в отношении первичной комбинированной конечной точки были сопоставимы в предварительно определенных подгруппах - независимо от ФВЛЖ, наличия СД 2 и функции почек (до СКФ 20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Во время терапии снижение СКФ в динамике происходило медленнее в группе эмпаглифлозина по сравнению с группой плацебо. Терапия эмпаглифлозином в дозе 10 мг значительно уменьшала скорость снижения СКФ, и данный эффект был однородным во всех предварительно определенных подгруппах. У пациентов, получавших эмпаглифлозин, отмечали начальное снижение СКФ, которая практически возвращалась к исходному уровню после прекращения лечения, что свидетельствует о том, что острые изменения СКФ под влиянием эмпаглифлозина могут быть обусловлены гемодинамическими изменениями.

### ***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 сутки средняя величина площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в период равновесной плазменной концентрации



составляла 4740 нмоль х 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 [ $^{14}\text{C}$ ] 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 сутки равновесная плазменная концентрация 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 ( $60 \leq \text{СКФ} < 90$  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 печеночной недостаточностью легкой степени, средней тяжести и тяжелой степени (согласно классификации Чайлд-Пью) значения AUC эмпаглифлозина увеличивались, соответственно, примерно на 23 %, 47 % и 75 %, а значения  $C_{max}$ , 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 и подростков до 18 лет не проводились.

### **Показания к применению**

#### Сахарный диабет 2 типа

Для терапии СД 2 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 СД 2 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).

#### Сердечная недостаточность

Препарат показан взрослым пациентам с ХСН (функциональные классы II-IV по



классификации NYHA) независимо от фракции выброса левого желудочка, с или без СД 2 для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к эмпаглифлозину и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата.
- Сахарный диабет 1 типа (СД 1).
- Диабетический кетоацидоз.
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав препарата входит лактозы моногидрат).
- Почечная недостаточность при СКФ  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при применении для лечения СД 2.
- Почечная недостаточность при СКФ  $< 20$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при применении для лечения ХСН.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности).

### **С осторожностью**

- У пациентов 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 производным 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**

#### *Беременность*

Данные о применении эмпаглифлозина во время беременности отсутствуют. Исследования на животных показывают, что эмпаглифлозин проникает через плаценту на позднем сроке беременности в очень ограниченной степени, но не указывают на прямое или косвенное

отрицательное влияние на раннее эмбриональное развитие. Однако исследования на животных показали неблагоприятное воздействие на постнатальное развитие. Применение препарата ДЖАРДИНС® во время беременности противопоказано.

#### *Период грудного вскармливания*

Данные о проникновении эмпаглифлозина в грудное молоко отсутствуют. Доступные токсикологические данные, полученные на животных, продемонстрировали, что эмпаглифлозин проникает в молоко. Нельзя исключить риск для новорожденных детей/детей грудного возраста. Применение препарата ДЖАРДИНС® в период грудного вскармливания противопоказано.

#### *Фертильность*

Исследование влияния препарата ДЖАРДИНС® на фертильность у человека не проводили. В исследованиях на животных не было выявлено прямого или косвенного отрицательного влияния на фертильность.

### **Способ применения и дозы**

#### *Моноterapia или комбинированная терапия сахарного диабета 2 типа*

Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг (1 таблетка дозировкой 10 мг) 1 раз в сутки.

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.

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

#### *Терапия хронической сердечной недостаточности*

Рекомендуемая суточная доза препарата составляет 10 мг 1 раз в сутки.

#### *Рекомендации в случае пропуска приема 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**

#### *У пациентов с нарушением функции почек*

<u>Лечение сахарного диабета 2 типа</u>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Гликемический контроль</li><li>• Профилактика сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с СД 2 и высоким сердечно-сосудистым риском</li></ul>	Применение препарата у пациентов с почечной недостаточностью при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> противопоказано. Пациентам с СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>



	коррекции дозы не требуется. Применение препарата противопоказано у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности или у находящихся на гемодиализе.
--	---

<u>Лечение хронической сердечной недостаточности</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Лечение пациентов с ХСН, с или без СД 2</li> </ul>	Применение препарата у пациентов с почечной недостаточностью при СКФ < 20 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> противопоказано в связи с ограниченным опытом применения.

*У пациентов с нарушением функции печени*

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется. Экспозиция эмпаглифлозина у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени увеличивается. Клинические данные по применению эмпаглифлозина у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени ограничены, в связи с чем применение препарата у таких пациентов не рекомендуется.

*Дети и подростки до 18 лет*

Безопасность и эффективность эмпаглифлозина у детей и подростков до 18 лет не установлены.

*У пациентов пожилого возраста*

Коррекции дозы эмпаглифлозина в зависимости от возраста не требуется. У пациентов в возрасте 75 лет и старше следует учитывать повышенный риск гиповолемии.

Способ применения

Таблетки следует принимать внутрь, запивая водой. Препарат ДЖАРДИНС® может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня.

**Побочное действие**

Общий профиль безопасности

*Пациенты с сахарным диабетом 2 типа*

В клинические исследования с целью оценки безопасности эмпаглифлозина были включены 15582 пациента с СД 2, 10004 из них получали эмпаглифлозин в качестве монотерапии, а также в комбинации с метформином, производным сульфонилмочевины, пиоглитазоном, ингибиторами ДПП-4 или инсулином. В 6 плацебо-контролируемых исследований продолжительностью 18-24 месяца было включено 3534 пациента, 1183 из них получали плацебо, 2351 - эмпаглифлозин. Общая частота возникновения нежелательных реакций (НР) у пациентов, получавших эмпаглифлозин, была аналогична

таковой у пациентов, принимавших плацебо. Самой частой НР была гипогликемия при применении с производным сульфонилмочевины или инсулином (см. описание отдельных НР).

*Пациенты с хронической сердечной недостаточностью*

В исследования EMPEROR были включены пациенты с ХСН со сниженной фракцией выброса (N=3726) или сохраненной фракцией выброса (N=5985), которые получали эмпаглифлозин 10 мг или плацебо. Примерно у половины пациентов был СД 2. Самой частой НР в объединенных исследованиях EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved была гиповолемия (эмпаглифлозин 10 мг: 11,4 %, плацебо: 9,7 %).

Общий профиль безопасности применения препарата ДЖАРДИНС® был в целом схожим для изученных показаний к применению.

НР, зарегистрированные у пациентов, получавших эмпаглифлозин в плацебо-контролируемых исследованиях, распределены по системно-органным классам и терминологии MedDRA и представлены в таблице ниже (Таблица 1). НР перечислены в градации по абсолютной частоте их возникновения. Частота определяется как: 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  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ) или неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

*Таблица 1. Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях и пострегистрационном периоде наблюдения*

Классификация по органам и системам	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>		Кандидозный вульвовагинит, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции <sup>1</sup> Инфекции мочевыводящих путей <sup>1</sup> (в том числе пиелонефрит и уросепсис) <sup>2</sup>		Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье) <sup>2,3</sup>	
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	Гипогликемия (при совместном применении с производным сульфонилмочевины или инсулином) <sup>1</sup>	Жажда	Диабетический кетоацидоз <sup>2,3</sup>		



Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Запор			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Зуд (генерализованный) Кожная сыпь <sup>2</sup>	Крапивница <sup>2</sup> Ангioneвротический отек <sup>2</sup>		
Нарушения со стороны сосудов	Снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) <sup>1</sup>				
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Увеличение мочевыделения <sup>1</sup>	Дизурия		Тубулоинтерстициальный нефрит
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение концентрации липидов в плазме крови	Снижение скорости клубочковой фильтрации <sup>1</sup> Повышение концентрации креатинина в плазме крови <sup>1</sup> Повышение гематокрита		

<sup>1</sup> Дополнительная информация приведена в подразделах ниже

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

<sup>3</sup> Наблюдается у пациентов с СД 2

### **Описание отдельных нежелательных реакций**

#### **Гипогликемия**

Частота гипогликемии зависела от применявшейся сопутствующей терапии и была сходной у пациентов, принимавших эмпаглифлозин и плацебо в виде монотерапии, в дополнение к метформину, к пиоглитазону с метформином и без, в дополнение к линаглиптину и метформину, а также в качестве дополнения к стандартному лечению и при применении эмпаглифлозина в комбинации с метформином у пациентов, ранее не получавших медикаментозного лечения, по сравнению с пациентами, получавшими эмпаглифлозин и метформин в виде монопрепаратов. Повышенная частота гипогликемии наблюдалась после применения эмпаглифлозина в дополнение к метформину и препарату сульфонилмочевины (эмпаглифлозин 10 мг: 16,1 %, эмпаглифлозин 25 мг: 11,5 %, плацебо: 8,4 %), в дополнение к базальному инсулину с метформином и без метформина, с препаратом сульфонилмочевины и без (эмпаглифлозин 10 мг: 19,5 %, эмпаглифлозин 25 мг: 28,4 %, плацебо: 20,6 % в течение 18 недель лечения, когда коррекция дозы инсулина не допускалась; эмпаглифлозин 10 мг и 25 мг: 36,1 %, плацебо 35,3 % в 78-недельном

исследовании), и в дополнение к инсулину в режиме многократных инъекций с метформином и без (эмпаглифлозин 10 мг: 39,8 %, эмпаглифлозин 25 мг: 41,3 %, плацебо: 37,2 % в течение 18 недель лечения, когда коррекция дозы инсулина не допускалась; эмпаглифлозин 10 мг: 51,1 %, эмпаглифлозин 25 мг: 57,7 %, плацебо: 58 % в 52-недельном исследовании). В исследованиях XCH EMPEROR была отмечена схожая частота развития гипогликемии при применении препарата в дополнение к производным сульфонилмочевины или инсулину (эмпаглифлозин 10 мг: 6,5 %, плацебо: 6,7 %).

*Тяжелая гипогликемия (состояние, требующее медицинского вмешательства)*

Роста числа случаев развития тяжелой гипогликемии не наблюдалось при терапии эмпаглифлозином по сравнению с плацебо в качестве монотерапии, в дополнение к метформину, в дополнение к метформину и производным сульфонилмочевины, пиоглитазону с метформином или без, в дополнение к линаглиптину и метформину, в дополнение к стандартной терапии и при комбинации эмпаглифлозина с метформином у пациентов, ранее не получавших терапии, по сравнению с пациентами, получавшими эмпаглифлозин и метформин в виде монопрепаратов. Повышенная частота тяжелой гипогликемии наблюдалась после применения эмпаглифлозина в дополнение к базальному инсулину с метформином и без, с препаратом сульфонилмочевины и без (эмпаглифлозин 10 мг: 0 %, эмпаглифлозин 25 мг: 1,3 %, плацебо: 0 % в течение 18-недельного лечения, когда коррекция дозы инсулина не допускалась; эмпаглифлозин 10 мг: 0 %, эмпаглифлозин 25 мг: 1,3 %, плацебо: 0 % в 78-недельном исследовании), и в дополнение к инсулину в режиме многократных инъекций (MDI) с метформином и без метформина (эмпаглифлозин 10 мг: 0,5 %, эмпаглифлозин 25 мг: 0,5 %, плацебо: 0,5 % в течение 18-недельного лечения, когда коррекция дозы инсулина не допускалась; эмпаглифлозин 10 мг: 1,6 %, эмпаглифлозин 25 мг: 0,5 %, плацебо: 1,6 % в 52-недельном исследовании). В исследованиях XCH EMPEROR, тяжелая гипогликемия наблюдалась с одинаковой частотой у пациентов с СД, которые получали эмпаглифлозин и плацебо в качестве дополнения к производным сульфонилмочевины или инсулину (эмпаглифлозин 10 мг: 2,2 %, плацебо: 1,9 %).

*Кандидозный вульвовагинит, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции*

Кандидозный вульвовагинит, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции наблюдались чаще у пациентов, получавших эмпаглифлозин (эмпаглифлозин 10 мг: 4,0 %, эмпаглифлозин 25 мг: 3,9 %) по сравнению с группой плацебо (1,0 %). Такие инфекции чаще отмечались у женщин, получавших эмпаглифлозин, по сравнению с группой плацебо, а различие в частоте у мужчин было менее выраженным. Генитальные инфекции носили слабовыраженный или умеренный характер. В исследованиях XCH EMPEROR частота



таких инфекций была выше у пациентов с СД (эмпаглифлозин 10 мг: 2,3 %; плацебо: 0,8 %), по сравнению с группой пациентов без СД (эмпаглифлозин 10 мг: 1,7 %, плацебо: 0,7 %) при терапии эмпаглифлозином в сравнении с плацебо.

#### *Увеличение мочевыделения*

Увеличение мочевыделения (включая такие симптомы, как поллакиурия, полиурия, никтурия) наблюдалось чаще у пациентов, применявших эмпаглифлозин (в дозе 10 мг: 3,5 %, в дозе 25 мг: 3,3 %), по сравнению с группой плацебо (1,4 %). Увеличение мочевыделения было в основном легкой или средней интенсивности. Частота развития никтурии была сопоставима в группе пациентов, принимавших плацебо и в группе пациентов, принимавших эмпаглифлозин (< 1 %). В исследованиях XCH EMPEROR, увеличение мочевыделения наблюдалось с одинаковой частотой у пациентов, получавших эмпаглифлозин и в группе плацебо (эмпаглифлозин 10 мг: 0,9 %, плацебо: 0,5 %).

#### *Инфекции мочевыводящих путей*

Общая частота развития инфекций мочевыводящих путей, зарегистрированных как нежелательные явления, была сходной у пациентов, получавших эмпаглифлозин 25 мг и плацебо (7,0 % и 7,2 %, соответственно), но выше у пациентов, получавших эмпаглифлозин 10 мг (8,8 %). Также как и в случае применения плацебо, инфекции мочевыводящих путей чаще отмечались у пациентов, получавших эмпаглифлозин, с хроническими или рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей в анамнезе. Интенсивность (легкая, умеренная, тяжелая) инфекций мочевыводящих путей была сходной у пациентов, принимающих эмпаглифлозин и плацебо. Инфекции мочевыводящих путей чаще отмечались у женщин, получавших эмпаглифлозин, по сравнению с группой плацебо; различий с плацебо в группе мужчин выявлено не было.

#### *Снижение объема циркулирующей крови*

Общая частота снижения ОЦК (включая снижение АД (в амбулаторных условиях), снижение систолического АД, обезвоживание, артериальную гипотензию, гиповолемию, ортостатическую гипотензию и обморок) была сходной в случае применения эмпаглифлозина (в дозе 10 мг: 0,6 %, в дозе 25 мг: 0,4 %) и плацебо (0,3 %). Частота развития гиповолемии повышалась у пациентов старше 75 лет, получавших эмпаглифлозин 10 мг (2,3 %) или эмпаглифлозин 25 мг (4,3 %) по сравнению с плацебо (2,1 %).

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

Общая частота повышения концентрации креатинина в плазме крови и снижения СКФ у пациентов была схожа для эмпаглифлозина и плацебо (повышение концентрации креатинина в плазме крови: эмпаглифлозин 10 мг 0,6 %, эмпаглифлозин 25 мг 0,1 %, плацебо 0,1 %).

плацебо 0,5 %; снижение СКФ: эмпаглифлозин 10 мг 0,1 %, эмпаглифлозин 25 мг 0 %, плацебо 0,3 %). Начальное повышение концентрации креатинина и начальное снижение СКФ у пациентов, получавших эмпаглифлозин, были в целом кратковременными при непрерывном лечении или обратимыми после отмены лечения. Соответственно, в исследовании EMPA-REG OUTCOME, у пациентов, получавших эмпаглифлозин, первоначально отмечалось снижение СКФ (среднее изменение: 3 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). Затем СКФ сохранялась на одном уровне при продолжении лечения. Средняя СКФ возвращалась к исходным уровням после отмены терапии, указывая на то, что острые гемодинамические изменения могут играть роль в данных изменениях функции почек.

#### *Повышение концентрации липидов в сыворотке крови*

Средний процент увеличения по сравнению с исходным уровнем при применении эмпаглифлозина 10 мг и 25 мг по сравнению с плацебо, соответственно, составлял: общий холестерин – 4,9 % и 5,7 % по сравнению с 3,5 %; холестерин ЛПВП – 3,3 % и 3,6 % по сравнению с 0,4 %; холестерин ЛПНП – 9,5 % и 10,0 % по сравнению с 7,5 %; триглицериды – 9,2 % и 9,9 % по сравнению с 10,5 %.

#### *Увеличение гематокрита*

Средние изменения гематокрита относительно исходного уровня составляли 3,4 % и 3,6 % при применении эмпаглифлозина в дозе 10 мг и 25 мг, соответственно, по сравнению с 0,1 % в случае плацебо. В исследовании EMPA-REG OUTCOME значения гематокрита возвращались к исходным в течение периода наблюдения продолжительностью 30 дней после прекращения лечения.

### **Передозировка**

#### *Симптомы*

Во время проведения контролируемых клинических исследований однократные дозы эмпаглифлозина, достигавшие 800 мг у здоровых добровольцев, и многократные дозы, достигавшие 100 мг у пациентов с СД 2, не проявляли токсичность. Наблюдавшееся увеличение объема мочи не зависело от величины дозы и не было клинически значимым. Данные о применении у человека доз эмпаглифлозина, превышающих 800 мг, отсутствуют.

#### *Лечение*

В случае передозировки 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 снижение дозы инсулина или препаратов, усиливающих его секрецию, может потребоваться во избежание риска развития гипогликемии при одновременном применении с эмпаглифлозином.

#### **Фармакокинетические взаимодействия**

##### Влияние других лекарственных препаратов на эмпаглифлозин

Данные *in vitro* указывают на то, что основным путем метаболизма эмпаглифлозина у человека является глюкуронидация с участием уридин-5'-дифосфоглюкуронозилтрансфераз UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 и UGT1A9. 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). Эмпаглифлозин является субстратом для гликопротеина P (P-gp) и белка, определяющего резистентность рака молочной железы (BCRP). Одновременное применение эмпаглифлозина с пробенецидом, ингибитором ферментов UGT и OAT3, приводило к увеличению на 26 % максимальных концентраций эмпаглифлозина в плазме крови ( $C_{max}$ ) и увеличению на 53 % площади под кривой «концентрация-время» (AUC). Данные изменения не считались клинически значимыми.

Влияние индукции UGT (например, индукция рифампицином или фенитоином) на эмпаглифлозин не изучалось. Одновременное применение известных индукторов ферментов UGT не рекомендовано в связи с потенциальным риском снижения эффективности. Если необходимо одновременное применение индуктора данных ферментов UGT, следует контролировать концентрацию глюкозы в крови для оценки ответа на препарат ДЖАРДИНС®.

Исследование взаимодействия с гемфиброзилом, ингибитором переносчиков OAT3 и OATP1B1/1B3 *in vitro*, показало, что  $C_{max}$  эмпаглифлозина повышалась на 15 %, а AUC - на 59 % после одновременного применения препаратов. Данные изменения не считались клинически значимыми.

Подавление переносчиков OATP1B1/1B3 при одновременном применении рифампицина приводило к увеличению на 75 %  $C_{max}$  и увеличению на 35 % AUC эмпаглифлозина. Данные изменения не считались клинически значимыми.

Экспозиция эмпаглифлозина была одинаковой как при одновременном применении

верапамила, ингибитора P-гр, так и без, указывая на то, что подавление P-гр не оказывает клинически значимого воздействия на эмпаглифлозин.

По результатам исследований взаимодействия, фармакокинетика эмпаглифлозина не изменялась при одновременном применении метформина, глимепирида, пиоглитазона, ситаглиптина, линаглиптина, варфарина, верапамила, рамиприла, симвастатина, торасемида и гидрохлоротиазида.

#### *Влияние эмпаглифлозина на другие лекарственные средства*

Эмпаглифлозин может усиливать выведение лития почками, и концентрация лития в крови может снижаться. Концентрацию лития в сыворотке крови следует контролировать чаще после начала терапии эмпаглифлозином и изменений дозы. Для контроля концентрации лития следует направить пациента к врачу, имеющему опыт в назначении препаратов лития.

Согласно результатам исследований *in vitro*, эмпаглифлозин не подавляет, не инактивирует и не индуцирует изоформы CYP450. Эмпаглифлозин не ингибирует UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 или UGT2B7. Лекарственные взаимодействия с участием основных изоформ CYP450 и UGT между эмпаглифлозином и одновременно применяемыми субстратами данных ферментов считаются маловероятными.

Эмпаглифлозин в терапевтических дозах не подавляет P-гр. По данным исследований *in vitro*, эмпаглифлозин, вероятно, не вызывает взаимодействия с действующими веществами, которые являются субстратами P-гр. Одновременное применение дигоксина, субстрата P-гр, с эмпаглифлозином приводило к повышению AUC на 6 % и повышению  $C_{max}$  дигоксина на 14 %. Данные изменения не считались клинически значимыми.

Эмпаглифлозин не подавляет такие переносчики, как OAT3, OATP1B1 и OATP1B3, *in vitro* в клинически значимых концентрациях в плазме крови, и, следовательно, лекарственные взаимодействия с субстратами данных переносчиков маловероятны.

Исследования взаимодействий, проведенные с участием здоровых добровольцев, указывают на то, что эмпаглифлозин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику метформина, глимепирида, пиоглитазона, ситаглиптина, линаглиптина, симвастатина, варфарина, рамиприла, дигоксина, диуретиков и пероральных контрацептивов.

#### **Особые указания**

##### *Кетоацидоз*

Редкие случаи кетоацидоза, в том числе опасного для жизни и с летальным исходом, отмечались у пациентов с СД, получающих ингибиторы SGLT 2, включая эмпаглифлозин.



В некоторых из этих случаев проявления были атипичными и выражались в умеренном повышении концентрации глюкозы в крови (ниже 14 ммоль/л (250 мг/дл)). Неизвестно, будет ли возникновение кетоацидоза более вероятным при применении более высоких доз эмпаглифлозина.

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

При появлении таких симптомов пациент должен быть незамедлительно обследован на предмет кетоацидоза, независимо от показателей концентрации глюкозы в крови. При диагностированном кетоацидозе или подозрении на него терапия эмпаглифлозином должна быть немедленно прекращена.

Лечение следует прервать у пациентов, госпитализированных для проведения обширных хирургических процедур или при наличии острых серьезных заболеваний. Для таких пациентов рекомендован контроль концентрации кетоновых тел. Предпочтительно измерение концентрации кетоновых тел в крови, а не в моче. Лечение эмпаглифлозином можно возобновить после нормализации концентрации кетоновых тел и стабилизации состояния пациента.

Перед началом применения эмпаглифлозина следует определить наличие в анамнезе пациента факторов риска, предрасполагающих к кетоацидозу. К числу пациентов, у которых возможен более высокий риск кетоацидоза входят пациенты с низким резервом функции бета-клеток (например, пациенты с СД 2 с низким содержанием С-пептида или латентным аутоиммунным СД у взрослых (LADA) или пациенты с панкреатитом в анамнезе), пациенты с состояниями, которые приводят к ограничениям в питании или тяжелому обезвоживанию, пациенты, для которых дозы инсулина снижены, и пациенты с повышенными потребностями в инсулине вследствие острых заболеваний, хирургического вмешательства или злоупотребления алкоголем. У таких пациентов ингибиторы SGLT2 следует применять с осторожностью.

Возобновление лечения ингибитором SGLT2 у пациентов с кетоацидозом в анамнезе не рекомендуется, если только не выявлен и не устранен другой явный предрасполагающий фактор.

Препарат ДЖАРДИНС® противопоказан пациентам с СД 1. Данные из программы клинических исследований с участием пациентов с СД 1 выявили увеличение частоты кетоацидоза с у пациентов, получавших эмпаглифлозин в дозе 10 и 25 мг в качестве дополнения к инсулину в сравнении с плацебо.

*Применение у пациентов с нарушением функции почек*

- При СД 2: применение препарата у пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> противопоказано.
- При ХСН: применение препарата у пациентов с СКФ <20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> противопоказано.

Эмпаглифлозин не следует применять у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и у пациентов на диализе. Отсутствует достаточное количество данных, свидетельствующих в пользу его применения в этих группах пациентов.

#### *Мониторинг функции почек*

Рекомендована оценка функции почек:

- До начала применения эмпаглифлозина и периодически во время лечения, не реже 1 раза в год;
- До начала применения любого сопутствующего лекарственного препарата, который может оказывать негативное влияние на функцию почек.

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

На основании механизма действия ингибиторов SGLT2, осмотический диурез с сопутствующей глюкозурией может приводить к умеренному снижению АД. Поэтому следует применять препарат с осторожностью у пациентов, для которых снижение АД может представлять опасность, например, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями; у пациентов, принимающих гипотензивные препараты (с эпизодами артериальной гипотензии в анамнезе) или у пациентов старше 75 лет.

В случае развития состояний, которые могут привести к потере жидкости (например, заболевание желудочно-кишечного тракта), у пациентов, получающих эмпаглифлозин, рекомендован тщательный мониторинг степени обезвоживания (например, физикальное обследование, измерение АД, лабораторное обследование, включая оценку гематокрита) и электролитного баланса. Может потребоваться временная отмена эмпаглифлозина до восполнения потери жидкости.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Эффект эмпаглифлозина на выведение глюкозы почками связан с осмотическим диурезом, который может повлиять на гидратацию. Пациенты в возрасте 75 лет и старше могут подвергаться повышенному риску развития гиповолемии. Нежелательные реакции, связанные с гиповолемией, отмечались у большего числа пациентов, получавших эмпаглифлозин, чем у пациентов, получавших плацебо. Поэтому особое внимание следует уделять пополнению объема в случае одновременного применения лекарственных препаратов, которое может привести к гиповолемии (например, диуретики, ингибиторы АПФ).



### *Осложненные инфекции мочевыводящих путей*

Случаи осложненных инфекций мочевыводящих путей, включая пиелонефрит и уросепсис, отмечались у пациентов, принимавших эмпаглифлозин. У пациентов с осложненными инфекциями мочевыводящих путей следует рассмотреть временное прерывание лечения эмпаглифлозином.

### *Некротический фасциит промежности (гангрена Фурнье)*

Случаи некротического фасциита промежности (также известного как гангрена Фурнье) были зарегистрированы у женщин и мужчин с СД, получавших ингибиторы SGLT2. Это редкое, но серьезное и потенциально угрожающее жизни явление, которое требует срочного хирургического вмешательства и лечения антибиотиками.

Пациентам следует рекомендовать обратиться к врачу, если у них возникает сочетание симптомов боли, чувствительности, эритемы или припухлости в области половых органов или промежности, с лихорадкой или недомоганием. Следует помнить, что некротическому фасцииту могут предшествовать урогенитальные инфекции или абсцесс промежности. При подозрении на гангрену Фурнье, прием препарата ДЖАРДИНС® следует прекратить; необходимо начать незамедлительное лечение (включая антибиотики и хирургическую обработку).

### *Ампутации нижних конечностей*

В долгосрочных клинических исследованиях другого ингибитора SGLT2 наблюдалось увеличение частоты ампутаций нижних конечностей (преимущественно пальцев стоп). Неизвестно, является ли это эффектом, характерным для всего класса препаратов. Как и для всех пациентов с СД, важно рекомендовать регулярный профилактический уход за стопами.

### *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 не установлена.

### *Повышение гематокрита*

Наблюдались случаи повышения гематокрита на фоне терапии эмпаглифлозином.

### *Хроническая болезнь почек*

Эмпаглифлозин применяли для лечения СД у пациентов с хронической болезнью почек (СКФ  $\geq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) как с альбуминурией, так и без нее. У пациентов с альбуминурией польза терапии эмпаглифлозином может быть более выраженной.

### *Инfiltrативная кардиомиопатия и кардиомиопатия Такоцубо*

Пациенты с инfiltrативной кардиомиопатией и кардиомиопатией Такоцубо специально не исследовались. Таким образом, эффективность у данных пациентов не установлена.

### *Результаты анализов мочи*

Из-за механизма действия препарата результаты анализа мочи на глюкозу у пациентов, принимающих ДЖАРДИНС<sup>®</sup>, будут положительными.

### *Влияние на результаты количественного определения 1,5-ангидроглюцитола (1,5-AG)*

Оценка гликемического контроля с помощью анализа 1,5-AG не рекомендуется, поскольку измерение 1,5-AG является ненадежным методом оценки гликемического контроля у пациентов, получающих ингибиторы SGLT2. Рекомендовано применение альтернативных методов контроля гликемии.

### *Лактоза*

Таблетки содержат лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями в виде непереносимости галактозы, дефицита лактазы, синдрома глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять данный лекарственный препарат.

### *Натрий*

Каждая таблетка содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), т.е. по сути не содержит натрия.

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

Препарат оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Следует соблюдать осторожность во избежание гипогликемии во время управления транспортными средствами и работы с механизмами, особенно при применении препарата ДЖАРДИНС<sup>®</sup> в комбинации с препаратами сульфонилмочевины и/или инсулином.

### **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 применять препарат по истечении срока годности.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.



**Владелец (держатель) регистрационного удостоверения**

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия

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

**Производитель**

*Производство готовой лекарственной формы и выпускающий контроль качества  
(производитель)*

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ

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

или

Роттендорф Фарма ГмбХ,

Остенфельдер штрассе 51-61, 59320 Эннигерло, Германия

*Первичная и вторичная упаковка*

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ

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

или

Роттендорф Фарма ГмбХ,

Ам Фляйгендаль 3, 59320 Эннигерло, Германия

**Организация, принимающая претензии от потребителей**

ООО «Берингер Ингельхайм»

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

Тел: +7 495 544 50 44

Факс: +7 495 544 56 20

Менеджер по регистрации

ООО «Берингер Ингельхайм»



Н. Н. Дивянин