ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СІНДЖАРДІ®

(SYNJARDY®)

Склад:

діюча речовина: емпагліфлозин, метформіну гідрохлорид;

1 таблетка містить 5 мг емпагліфлозину та 1000 мг метформіну гідрохлориду або

12,5 мг емпагліфлозину та 1000 мг метформіну гідрохлориду;

допоміжні речовини:

таблетки 5 мг/1000 мг: крохмаль кукурудзяний, коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, плівкова оболонка Opadry® Yellow 02B220012;

склад плівкової оболонки Opadry® Yellow 02B220012: гіпромелоза 2910, макрогол 400, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), тальк;

таблетки 12,5 мг/1000 мг: крохмаль кукурудзяний, коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, плівкова оболонка Opadry® Purple 02B200006;

склад плівкової оболонки Opadry® Purple 02B200006: гіпромелоза 2910, макрогол 400, титану діоксид (Е 171), заліза оксид чорний (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 5 мг/1000 мг: овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, коричнювато-жовтого кольору, з гравіюванням символу компанії «Берінгер Інгельхайм» та «S5» з одного боку та гравіюванням «1000» з іншого боку;

таблетки 12,5 мг/1000 мг: овальні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, фіолетово-коричневого кольору, з гравіюванням символу компанії «Берінгер Інгельхайм» та «S12» з одного боку та гравіюванням «1000» з іншого боку.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що застосовують при цукровому діабеті. Комбінація пероральних гіпоглікемічних препаратів.

Код АТХ A10B D20.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

У препараті СІНДЖАРДІ об’єднано два гіпоглікемічні лікарські засоби, призначені для покращення глікемічного контролю у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, механізм дії яких доповнює один одного: емпагліфлозин, інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ2), та метформіну гідрохлорид, представник класу бігуанідів.

Емпагліфлозин

Емпагліфлозин є оборотним сильнодіючим (IC_{50} 1,3 нмоль) і селективним конкурентним інгібітором натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ2). Емпагліфлозин не інгібує інші транспортери глюкози, які відіграють важливу роль у доставці глюкози у периферичні тканини, і є в 5000 разів більш селективним відносно НЗКТГ2 порівняно з НЗКТГ1, основним транспортером, відповідальним за поглинання глюкози в кишечнику. НЗКТГ2 експресується на високому рівні в нирках, тоді як експресія в інших тканинах відсутня або дуже низька. Як основний транспортер він відповідає за реабсорбцію глюкози з клубочкового фільтрату назад до кровотоку. У пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та гіперглікемією фільтрується і поглинається більша кількість глюкози.

Емпагліфлозин покращує глікемічний контроль у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу за рахунок зниження реабсорбції глюкози нирками. Кількість глюкози, що виводиться нирками шляхом цього глюкуретичного механізму, залежить від концентрації глюкози в крові і швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Інгібування НЗКТГ2 у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та гіперглікемією призводить до надлишкової екскреції глюкози з сечею. Крім того, початок застосування емпагліфлозину збільшує виведення натрію, що призводить до осмотичного діурезу та зменшення внутрішньосудинного об’єму.

У пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу екскреція глюкози з сечею збільшувалась одразу після першої дози емпагліфлозину і зберігалась протягом 24-годинного інтервалу дозування. Збільшення екскреції глюкози з сечею зберігалось в кінці 4-тижневого періоду лікування і в середньому становило близько 78 г/добу на фоні прийому емпагліфлозину в дозі 25 мг. Збільшення екскреції глюкози з сечею призводило до негайного зниження рівнів глюкози в плазмі крові у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу.

Емпагліфлозин покращує рівні глюкози в плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Механізм дії емпагліфлозину не залежить від функції бета-клітин та шляху дії інсуліну, що сприяє зниженню ризику гіпоглікемії. Було відзначено покращення маркерів функції бета-клітин, в тому числі гомеостатичної моделі оцінки функції β-клітин (HOMA-β). Крім того,

виділення глюкози з сечею спричиняє втрату калорій, пов’язану зі зниженням жирів і зменшенням маси тіла. Глюкозурія, що спостерігалась при застосуванні емпагліфлозину, супроводжується помірним діурезом, що може сприяти довготривалому і помірному зниженню артеріального тиску. Глюкозурія, натрійурез та осмотичний діурез, що спостерігаються при застосуванні емпагліфлозину, можуть сприяти покращенню серцево-судинних прогнозів.

Метформін

Метформін належить до групи бігуанідів, що мають гіпоглікемічну властивість та сприяють зниженню рівня глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Він не стимулює вироблення інсуліну, тому не призводить до розвитку гіпоглікемії.

Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:

- скорочення продукування глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу;
- підвищення чутливості м’язів до інсуліну, покращення захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
- сповільнення всмоктування глюкози у кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін підвищує транспортну спроможність усіх відомих на сьогодні типів мембранних транспортерів глюкози (glucose transporter (GLUT)).

Незалежно від його впливу на глікемію, метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів у людини. Це було продемонстровано в ході контрольованих середньострокових та довгострокових клінічних досліджень при застосуванні метформіну у терапевтичних дозах: метформін знижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.

Клінічна ефективність та безпека

Покращення глікемічного контролю і зменшення рівня серцево-судинних захворювань та смертності є невід’ємною частиною лікування цукрового діабету 2 типу.

Лікування емпагліфлозином у комбінації з метформіном та іншими антидіабетичними препаратами (піоглітазоном, сульфонілсечовиною, інгібіторами ДПП-4 та інсуліном) або без них сприяло клінічно значущому покращенню рівнів HbAlc, глюкози в плазмі крові натще (ГПН), маси тіла, систолічного та діастолічного артеріального тиску. При застосуванні емпагліфлозину в дозі 25 мг підвищилася частка пацієнтів, які досягли цільового рівня HbA1c менш ніж 7 %, і знизилася кількість пацієнтів, які потребували глікемічної терапії, у порівнянні із застосуванням емпагліфлозину в дозі 10 мг і плацебо. У пацієнтів віком від 75 років при лікуванні емпагліфлозином спостерігалося чисельно менше зниження HbA1c. Чим вищим був рівень HbA1c на вихідному рівні, тим більшим було його зниження під дією препарату.

Крім того, емпагліфлозин як доповнення до стандартної терапії знижує рівень серцево-судинної смертності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та підтвердженим серцево-судинним захворюванням.

Серцево-судинні прогнози

Подвійно сліпе плацебо-контрольоване дослідження EMPA-REG OUTCOME порівнювало ефективність застосування емпагліфлозину у дозах 10 мг та 25 мг та застосування плацебо як доповнення до стандартної терапії пацієнтам із цукровим діабетом 2 типу та встановленими серцево-судинними захворюваннями.

Емпагліфлозин продемонстрував перевагу порівняно з плацебо у запобіганні досягненню первинної комбінованої кінцевої точки, що включає серцево-судинну смерть, нелетальний інфаркт міокарда або нелетальний інсульт. Ефект був обумовлений значним скороченням серцево-судинної смертності без суттєвих змін щодо нелетального інфаркту міокарда або нелетального інсульту. Зниження смертності при серцево-судинних захворюваннях було порівнянним для емпагліфлозину 10 мг та 25 мг (див. рис. 1) і підтверджено покращенням загального виживання (табл. 1).

Вплив емпагліфлозину на первинну комбіновану кінцеву точку СС смерті, нелетального ІМ або нелетального інсульту був значною мірою незалежним від глікемічного контролю або функції нирок (рШКФ) і загалом узгоджений між категоріями рШКФ до рШКФ 30 мл/хв/1,73 м^2 у дослідженні EMPA-REG OUTCOME.

Ефективність щодо запобігання серцево-судинній смертності не була остаточно встановлена у пацієнтів, які застосовували емпагліфлозин одночасно з інгібіторами ДПП-4, або у пацієнтів негроїдної раси, оскільки представлення цих груп у дослідженні EMPA-REG OUTCOME було обмеженим.

Таблиця 1

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

Критерії	**Плацебо**	**Емпагліфлозин[b]**
Кількість пацієнтів (N)	2333	4687
Час до виникнення першого летального випадку внаслідок серцево-судинних захворювань, нелетального інфаркту міокарда або нелетального інсульту, N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95,02 % довірчий інтервал (ДІ))[*]		0,86 (0,74; 0,99)
p-значення для переваги		0,0382
Смерть внаслідок серцево-судинних захворювань, N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95 % ДІ)		0,62 (0,49; 0,77)
p-значення		< 0,0001
Нелетальний інфаркт міокарда, N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95 % ДІ)		0,87 (0,70; 1,09)
p-значення		0,2189
Нелетальний інсульт, N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)

Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95 % ДІ)		1,24 (0,92; 1,67)
p-значення		0,1638
Загальна смертність, N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95 % ДІ)		0,68 (0,57; 0,82)
p-значення		< 0,0001
Смертність, не пов'язана із серцево-судинними захворюваннями, N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95 % ДІ)		0,84 (0,60; 1,16)

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

[b] Об'єднані результати досліджуваних доз емпагліфлозину 10 мг і 25 мг.

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

Рис. 1. Час до виникнення смерті внаслідок серцево-судинних захворювань в дослідженні EMPA-REG OUTCOME

Серцева недостатність, що вимагає госпіталізації

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

Нефропатія

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

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

Діти

Клінічна ефективність та безпека застосування емпагліфлозину (10 мг з можливим збільшенням дози до 25 мг) та лінагліптину (5 мг) 1 раз на добу вивчалися у дітей і

підлітків віком від 10 до 17 років із цукровим діабетом 2 типу у плацебо-контрольованому дослідженні (DINAMO) протягом 26 тижнів з продовженням періоду моніторингу безпеки до 52 тижнів. Основне лікування як доповнення до дієти та фізичних вправ включало метформін (51 %), комбінацію метформіну та інсуліну (40,1 %), інсулін (3,2 %) або не включало жодного з препаратів (5,7 %).

Скореговані середні зміни HbA1c на 26 тижні між емпагліфлозином (N = 52) та плацебо (N 53) становили 0,84 % і були клінічно та статистично значущими (95 % ДІ -1,50, -0,19; p = 0,0116). Крім того, лікування емпагліфлозином порівняно з плацебо призвело до клінічно значущої скоригованої середньої зміни рівня глюкози в плазмі крові натще (ГПН) – 35,2 мг/дл (95 % ДІ -58,6, -11,7) (-1,95 ммоль/л (-3,25, - 0,65)). Ці показники становили - 0,76 % (95 % ДІ -1,45 %, -0,08 %) для HbA1c та -38,28 мг/дл (95 % ДІ від -60,47 до -16,10) для ГПН у підгрупі метформіну (N = 48 емпагліфлозин, N = 47 плацебо).

Фармакокінетика.

Препарат СІНДЖАРДІ

Результати досліджень біоеквівалентності за участю здорових добровольців свідчать про те, що комбінований препарат СІНДЖАРДІ (емпагліфлозин/метформіну гідрохлорид) в лікарській формі таблеток по 5 мг/1000 мг та 12,5 мг/1000 мг є біоеквівалентними відповідним дозам емпагліфлозину та метформіну у вигляді окремих таблеток, які приймають одночасно.

Застосування емпагліфлозину/метформіну в дозі 12,5 мг/1000 мг після прийому їжі призводило до зниження AUC на 9 % та зниження C_{max} на 28 % в групі прийому емпагліфлозину порівняно з прийомом натще. В групі прийому метформіну AUC зменшувалась на 12 % та C_{max} зменшувалась на 26 % порівняно з прийомом натще. Спостережуваний вплив їжі на емпагліфлозин та метформін не вважається клінічно значущим. Однак, оскільки метформін рекомендовано застосовувати разом з їжею, препарат

СІНДЖАРДІ також пропонується приймати разом з їжею.

Емпагліфлозин

Абсорбція

Фармакокінетика емпагліфлозину докладно описана у здорових добровольців та пацієнтів з діабетом 2-го типу. Після прийому перорально емпагліфлозин швидко поглинався, пікові концентрації в плазмі крові відзначались при середньому t_{max} 1,5 години після прийому дози. Після цього концентрації в плазмі знижувались двофазно, зі швидкою фазою розподілу та відносно повільною кінцевою фазою. Середні стабільні AUC та C_{max} в плазмі крові становили 1870 нмоль.год/л та 259 нмоль/л у разі застосування емпагліфлозину 10 мг і 4740 нмоль.год/л та 687 нмоль/л у разі застосування емпагліфлозину 25 мг один раз на добу.

Системна дія емпагліфлозину збільшувалась пропорційно дозі. Фармакокінетичні

параметри емпагліфлозину у стані спокою після введення одноразової дози були подібними, що вказує на лінійну фармакокінетику щодо часу. Клінічно достовірної різниці у фармакокінетиці емпагліфлозину між здоровими добровольцями та пацієнтами з цукровим діабетом 2-го типу не було.

Фармакокінетика емпагліфлозину при застосуванні в дозі 5 мг двічі на добу та 10 мг один раз на добу порівнювалась у здорових добровольців. Загальна експозиція (AUC_{SS}) емпагліфлозину протягом 24 годин при прийомі в дозі 5 мг двічі на добу була подібною до такої при застосуванні в дозі 10 мг один раз на добу. Як і очікувалося, прийом емпагліфлозину в дозі 5 мг двічі на добу порівняно із прийомом 10 мг один раз на добу призводив до нижчого показника C_{max} та високих мінімальних концентрацій емпагліфлозину в плазмі крові (C_{min}).

Застосування 25 мг емпагліфлозину після прийому висококалорійної їжі з високим вмістом жирів обумовило деяке зниження його впливу; AUC знизилась приблизно на 16 %, а C_{max} – приблизно на 37 % порівняно з прийомом натще. Цей вплив прийому їжі на фармакокінетику емпагліфлозину не вважається клінічно значущим. Емпагліфлозин можна приймати незалежно від прийому їжі. Аналогічні результати були отримані при прийомі комбінованих таблеток препарату СІНДЖАРДІ (емпагліфлозину/метформіну) з висококалорійною їжею та їжею з високим вмістом жиру.

Розподіл

Очевидний об’єм розподілу у стані спокою становить 73,8 л на основі аналізу фармакокінетики у суб’єктів. Після введення перорального розчину [^{14}C]-емпагліфлозину здоровим добровольцям розділення еритроцитів становило приблизно 37 %, а зв’язування з білками плазми – 86 %.

Біотрансформація

Істотні метаболіти емпагліфлозину у плазмі крові людини не виявлялись (визначаються як такі, що менше 10 % від загальної кількості активної речовини, пов’язаної з препаратом). Найбільш поширеними метаболітами бути три кон’югати глюкуроніду (2-, 3- та 6-О-глюкуронід). Дослідження *in vitro* вказують на те, що основним шляхом метаболізму емпагліфлозину у людини є глюкуронідація уридин 5’-дифосфо-глюкуроносилтрансферазами UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 та UGT1A9.

Виведення

За результатами аналізу фармакокінетики у суб’єктів, очевидний термінальний період напіввиведення емпагліфлозину становить 12,4 години, а очевидний пероральний кліренс – 10,6 л/год. Міжсуб’єктні та залишкові варіації перорального кліренсу емпагліфлозину складали 39,1 % та 35,8 % відповідно. При застосуванні один раз на добу концентрації емпагліфлозину в плазмі крові у стані спокою досягались до 5-ї дози. Відповідно до періоду напіввиведення, до 22 % накопичення (щодо AUC у плазмі крові) спостерігалось у стані спокою. Після введення перорального розчину [^{14}C]-емпагліфлозину здоровим добровольцям приблизно 96 % радіоактивності, пов’язаної з

препаратом, виводилося з калом (41 %) або сечею (54 %). Вихідний препарат у незміненій формі становив більшу частину пов’язаної з препаратом радіоактивності, виведеної з калом. Вихідний препарат у незміненій формі становив приблизно половину пов’язаної з препаратом радіоактивності, виведеної з сечею.

Особливі групи пацієнтів

Порушення функції нирок

У пацієнтів з легким, помірним або тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30–< 90 мл/хв) та пацієнтів з нирковою недостатністю / термінальною стадією ниркової недостатності (ТСНН) AUC емпагліфлозину збільшилась приблизно на 18 %, 20 %, 66 % та 48 % відповідно, порівняно з суб’єктами з нормальною функцією нирок. Пікові рівні емпагліфлозину у плазмі крові були подібними у пацієнтів з помірним порушенням функції нирок та нирковою недостатністю /ТСНН, порівняно з суб’єктами з нормальною функцією нирок. Пікові рівні емпагліфлозину у плазмі крові були приблизно на 20 % вищими у пацієнтів з легким та тяжким розладом функції нирок, порівняно з суб’єктами з нормальною функцією нирок. За результатами аналізу фармакокінетики у суб’єктів, очевидний пероральний кліренс емпагліфлозину зменшувався зі зниженням кліренсу креатиніну, обумовлюючи підсилення дії препарату.

Порушення функції печінки

У пацієнтів з порушенням функції печінки легкого, помірного та тяжкого ступеня відповідно до класифікації Чайльда – П’ю AUC емпагліфлозину збільшилась приблизно на 23 %, 47 % та 75 %, а C_{max} − приблизно на 4 %, 23 % та 48 % відповідно, порівняно з суб’єктами з нормальною функцією печінки.

Індекс маси тіла

Індекс маси тіла (ІМТ) не мав клінічно значущого впливу на фармакокінетику емпагліфлозину на основі популяційного фармакокінетичного аналізу. У цьому аналізі AUC була на 5,82 %, 10,4 % та 17,3 % меншою у пацієнтів з ІМТ 30, 35 та 45 кг/м^2 відповідно, порівняно з пацієнтами з індексом маси тіла 25 кг/м^2.

Стать

Стать не мала клінічно значущого впливу на фармакокінетику емпагліфлозину на основі популяційного фармакокінетичного аналізу.

Раса

На основі популяційного фармакокінетичного аналізу AUC була на 13,5 % більшою у пацієнтів монголоїдної раси з індексом маси тіла 25 кг/м^2 порівняно з пацієнтами інших рас з індексом маси тіла 25 кг/м^2.

Пацієнти літнього віку

Вік не мав клінічно значущого впливу на фармакокінетику емпагліфлозину на основі популяційного фармакокінетичного аналізу.

Діти

В ході педіатричного дослідження фази 1 вивчали фармакокінетику та фармакодинаміку емпагліфлозину (5 мг, 10 мг і 25 мг) у дітей та підлітків ≥ 10 – <18 років із цукровим діабетом 2 типу. Отримані фармакокінетичні та фармакодинамічні дані відповідали таким у дорослих.

В ході педіатричного дослідження фази 3 вивчали фармакокінетику та фармакодинаміку (зміна HbA1c порівняно з вихідним рівнем) емпагліфлозину у дозі 10 мг із можливим збільшенням до 25 мг у дітей та підлітків віком від 10 до 17 років із цукровим діабетом 2 типу. Спостережуване співвідношення експозиція/реакція було загалом порівнянним у дорослих, дітей та підлітків. Після перорального застосування експозиція емпагліфлозину була в межах діапазону, що спостерігається у дорослих пацієнтів.

Спостережувані середні геометричні мінімальні концентрації та середні геометричні концентрації через 1,5 години після введення в рівноважному стані становили 26,6 нмоль/л і 308 нмоль/л для 10 мг емпагліфлозину один раз на добу та 67,0 нмоль/л і 525 нмоль/л для 25 мг емпагліфлозину один раз на добу.

Метформін

Абсорбція

Після перорального прийому дози метформіну максимальна концентрація (T_{max}) досягається через 2,5 години. Абсолютна біодоступність метформіну гідрохлориду у формі таблеток по 500 мг або 850 мг у здорових добровольців становить приблизно 50–60 %. Після перорального прийому неабсорбована частка, що виводиться з калом, становила 20–30 %. Після перорального прийому абсорбція метформіну гідрохлориду є насичуваною та неповною. Вважається, що фармакокінетика абсорбції метформіну є нелінійною. При дотриманні рекомендованих доз та режиму прийому метформіну стабільні концентрації в плазмі крові досягаються протягом 24–48 годин і загалом становлять менш ніж 1 мкг/мл. За даними контрольованих клінічних досліджень максимальна концентрація метформіну в плазмі крові (C_{max}) не перевищувала 5 мкг/мл, навіть при прийомі максимальних доз.

Їжа зменшує ступінь та дещо затримує абсорбцію метформіну. Після прийому 850 мг метформіну гідрохлориду спостерігалося зменшення його пікової концентрації в плазмі крові на 40 %, зменшення AUC (площі під кривою) на 25 % та затримка у часі досягнення пікової концентрації в плазмі крові на 35 хвилин. Клінічна значущість цих зменшень невідома.

Розподіл

Зв’язування з білками плазми крові є незначним. Метформін переходить в еритроцити. Пік в крові є меншим за пік у плазмі та досягається приблизно за однаковий час. Еритроцити, імовірніше за все, являють собою вторинний відділ розподілу. Середній об’єм розподілу (Vd) варіювався від 63 до 276 літрів.

Біотрансформація

Метформін виводиться з сечею у незміненому вигляді. Метаболіти у людей виявлені не були.

Виведення

Нирковий кліренс метформіну становить > 400 мл/хв, що вказує на те, що метформін виводиться шляхом клубочкової фільтрації та канальцевої секреції. Після перорального прийому дози явний кінцевий елімінаційний період напіввиведення становить приблизно 6,5 години.

При погіршенні ниркової функції нирковий кліренс зменшується пропорційно кліренсу креатиніну, і таким чином, кінцевий елімінаційний період напіввиведення подовжується, що призводить до збільшення рівнів метформіну в плазмі крові.

Особливі групи пацієнтів

Діти

Дослідження разових доз: після прийому разових доз метформіну гідрохлориду 500 мг фармакокінетичний профіль у дітей був порівнянним із тим, що спостерігався у здорових дорослих пацієнтів.

Дослідження багаторазових доз: після прийому повторних доз по 500 мг двічі на добу протягом 7 днів пікова концентрація в плазмі крові (C_{max}) та системний вплив (AUC_{0-t}) у дітей зменшувались приблизно на 33 % та 40 % відповідно порівняно з такими показниками у дорослих хворих на цукровий діабет, які отримували повторні дози 500 мг двічі на добу протягом 14 днів. Оскільки доза визначається індивідуально на основі глікемічного контролю, клінічна значущість цих даних вважається обмеженою.

Клінічні характеристики.

Показання.

СІНДЖАРДІ показаний дорослим та дітям віком від 10 років для лікування цукрового діабету 2-го типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень:

- якщо застосування максимальної переносимої дози одного лише метформіну недостатньо;
- якщо застосування метформіну в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування діабету не забезпечує достатнього глікемічного контролю;
- якщо пацієнти вже отримують терапію із застосуванням комбінації емпагліфлозину і метформіну у вигляді окремих препаратів.

Щодо результатів дослідження застосування комбінацій, впливу на глікемічний контроль та серцево-судинні захворювання, а також характеристики досліджуваної популяції див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка».

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин;

- будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (зокрема лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз) (див. розділ «Особливості застосування»);

- діабетична прекома;

- тяжка ниркова недостатність (рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»);

- гострі стани, що можуть змінювати ниркову функцію, такі як зневоднення, тяжка інфекція, шок (див. розділи «Побічні реакції» та «Особливості застосування»);

- гострі захворювання або загострення хронічних захворювань, що можуть спричиняти тканинну гіпоксію, такі як декомпенсована серцева недостатність або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок (див. розділ «Особливості застосування»);

- печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування багаторазових доз емпагліфлозину та метформіну значно не змінює як фармакокінетику емпагліфлозину, так і фармакокінетику метформіну у здорових добровольців.

Дослідження взаємодії препарату СІНДЖАРДІ з іншими препаратами не проводились. Наведені дані відображають відому інформацію про кожну активну діючу речовину окремо.

Емпагліфлозин

Фармакодинамічні взаємодії

Діуретики

Емпагліфлозин може посилювати сечогінний ефект тіазидних та петльових діуретиків і збільшує ризик дегідратації і артеріальної гіпотензії (див. розділ «Особливості застосування»).

Інсулін та стимулятори секреції інсуліну

Інсулін та стимулятори секреції інсуліну, такі як сульфонілсечовина, збільшують ризик гіпоглікемії. Таким чином, може бути потрібне зниження дози інсуліну або стимуляторів секреції інсуліну для зменшення ризику гіпоглікемії при застосуванні в поєднанні з емпагліфлозином (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Побічні

реакції»).

Фармакокінетичні взаємодії

Вплив інших лікарських засобів на емпагліфлозин

Дані *in vitro* вказують на те, що основним шляхом метаболізму емпагліфлозину у людини є глюкуронідація уридин-5’-дифосфо-глюкуроносилтрансферазами UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 і UGT2B7. Емпагліфлозин є субстратом транспортерів поглинання у людини OAT3, OATP1B1 і OATP1B3, але не OAT1 і OCT2. Емпагліфлозин є субстратом Р-глікопротеїну (P-gp) і білка резистентності раку молочної залози.

Супутнє застосування емпагліфлозину з пробенецидом, інгібітором ферментів уридин-дифосфо-глюкуроносилтрансферазами (UGT) і OAT3, призвело до підвищення піка концентрації емпагліфлозину в плазмі (C_{max}) на 26 % і збільшення площі під кривою концентрація–час (AUC) на 53 %. Ці зміни не вважались клінічно значущими.

Вплив індукції UGT (індукція рифампіцином або фенатоїном) на емпагліфлозин не вивчався. Застосування з відомими індукторами ферментів UGT не рекомендується через потенційний ризик зменшення ефективності. Якщо необхідне супутнє застосування з індукторами ферментів UGT, доцільним є моніторинг глікемічного контролю для оцінки впливу на лікарський засіб СІНДЖАРДІ.

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

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

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

Дослідження взаємодії вказують на те, що на фармакокінетику емпагліфлозину не впливає супутнє введення метформіну, глімепіриду, піоглітазону, ситагліптину, лінагліптину, варфарину, верапамілу, раміприлу, симвастатину, торасеміду і гідрохлоротіазиду.

Вплив емпагліфлозину на інші лікарські засоби

Емпагліфлозин може підвищити виведення літію нирками та знизити рівень літію в крові. Після початку прийому емпагліфлозину та зміни дози слід частіше контролювати концентрацію літію в сироватці крові. Необхідно направити пацієнта до лікаря, який призначає літій, щоб контролювати концентрацію літію в сироватці крові.

За даними досліджень *in vitro*, емпагліфлозин не інгібує, не інактивує та не індукує ізоформи CYP450. Емпагліфлозин не інгібує UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 або

UGT2B7. Міжлікарські взаємодії за участю основних ізоформ CYP450 або UGT з емпагліфлозином і супутньо введеними субстратами цих ферментів вважаються малоймовірними.

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

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

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

Метформін

Комбінації, які не рекомендується застосовувати

Алкоголь

Алкогольна інтоксикація пов’язана з підвищеним ризиком лактоацидозу (особливо у разі голодування, недостатнього харчування або печінкової недостатності).

Органічні катіонні транспортери (*OKT)*

Метформін є субстратом двох транспортерів – OKT1 і OKT2.

Супутнє застосування метформіну:

- з інгібіторами OKT1 (такими як верапаміл) може знизити ефективність метформіну;

- з індукторами OKT1 (такими як рифампіцин) може посилювати абсорбцію шлунково-кишкового тракту та ефективність метформіну;

- з інгібіторами OKT2 (такими як циметидин, долутегравір, ранолазин, триметоприм, вандетаніб, ісавуконазол) може знизити елімінацію нирками метформіну і, отже, призвести до збільшення концентрації метформіну в плазмі;

- з інгібіторами OKT1 і OKT2 (такими як кризотиніб, олапариб) може змінити ефективність і елімінацію нирками метформіну.

Концентрація метформіну в плазмі може збільшуватися при одночасному прийомі вище зазначених препаратів з метформіном, тому необхідна обережність при застосуванні, особливо пацієнтам з порушеннями функції нирок. Якщо потрібно, дозу метформіну можна регулювати, оскільки інгібітори/індуктори OKT можуть змінювати ефективність

метформіну (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Йодовмісні контрастні речовини

Застосування метформіну потрібно припинити до початку або на період досліджень. Лікування не слід відновлювати раніше ніж через 48 годин після досліджень, якщо перевірка ниркової функції встановила її стабільність, див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози».

Комбінації, які слід застосовувати з обережністю

Деякі лікарські засоби можуть негативно впливати на ниркову функцію (наприклад НПЗП, включаючи інгібітори циклооксигенази II, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II та діуретики, зокрема петльові діуретики), що може підвищити ризик лактоацидозу. При застосуванні таких препаратів у комбінації з метформіном потрібно ретельно контролювати функцію нирок.

Глюкокортикоїди (що вводились системно та місцево), бета-2-агоністи та діуретики мають власні гіперглікемічні властивості. Пацієнта слід повідомити про це та частіше перевіряти рівень глюкози в крові, особливо на початку лікування такими лікарськими засобами. За потреби дозу антигіперглікемічного лікарського засобу слід скоригувати під час терапії іншим препаратом, а також при його відміні.

Інсулін та стимулятори секреції інсуліну

Інсулін та стимулятори секреції інсуліну, такі як сульфонілсечовина, збільшують ризик гіпоглікемії. Таким чином, може виникнути потреба у зниженні дози інсуліну або стимуляторів секреції інсуліну для зменшення ризику гіпоглікемії при застосуванні одночасно з метформіном (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції»).

Діти

Дослідження взаємодії проводилися лише за участю дорослих.

Особливості застосування.

Загальна інформація

Емпагліфлозин не слід застосовувати пацієнтам із цукровим діабетом 1 типу (див. «Діабетичний кетоацидоз» у розділі «Особливості застосування»).

Лактоацидоз

Лактоацидоз – дуже рідкісне, але серйозне ускладнення, пов’язане з розладом обміну

речовин, що найчастіше виникає у разі гострого погіршення функції нирок, кардіо-респіраторної хвороби або сепсису. Накопичення метформіну відбувається при гострому погіршенні функції нирок і підвищує ризик розвитку лактоацидозу.

У разі зневоднення (внаслідок тяжкої діареї або блювання, лихоманки або зменшення вживання рідини) слід тимчасово припинити застосування метформіну та звернутися до лікаря.

Лікарські засоби, які можуть спричинити гостре погіршення функції нирок (наприклад антигіпертензивні препарати, діуретики, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)), потрібно застосовувати з обережністю пацієнтам, що отримують метформін. До інших факторів ризику розвитку лактоацидозу належать зловживання алкоголем, печінкова недостатність, погано контрольований цукровий діабет, кетоз, тривале голодування, будь-які стани, пов'язані з гіпоксією, а також супутнє застосування лікарських засобів, що можуть спричинити лактоацидоз (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнтів та/або тих, хто за ними доглядає, потрібно проінформувати про ризик розвитку лактоацидозу. Лактоацидоз характеризується ацидозним диспное, болем у животі, м'язовими спазмами, астенією і гіпотермією з подальшою комою. У разі появи перерахованих вище симптомів пацієнти повинні припинити застосування метформіну та негайно звернутись до лікаря. Діагностичні лабораторні ознаки лактоацидозу включають зниження pH крові (< 7,35), підвищення рівня лактату у плазмі (> 5 ммоль/л), а також підвищену аніонну різницю та співвідношення лактат/піруват.

Пацієнти зі встановленими або підозрюваними мітохондріальними захворюваннями

Пацієнтам зі встановленими мітохондріальними захворюваннями, такими як мітохондріальна енцефалопатія з лактоацидозом та інсультоподібними епізодами (синдром MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes)) та мітохондріальний успадкований діабет і глухота (mitochondrial inherited diabetes and deafness (MIDD)), застосування метформіну не рекомендується через ризик загострення лактоацидозу та неврологічних ускладнень, що можуть призвести до погіршення перебігу захворювання.

Якщо після застосування метформіну виникають ознаки і симптоми, що свідчать про синдром MELAS або про MIDD, лікування метформіном слід негайно припинити та провести швидку діагностичну оцінку.

Діабетичний кетоацидоз

Під час застосування інгібіторів НЗКТГ2 (включаючи емпагліфлозин) повідомляли про рідкісні випадки діабетичного кетоацидозу (ДКА), в тому числі із загрозою для життя та летальні. У кількох випадках ДКА проявлявся атипово, з лише помірним збільшенням рівня глюкози в крові [нижче 14 ммоль/л (250 мг/дл)]. Невідомо, чи підвищення дози емпагліфлозину впливає на імовірність виникнення ДКА.

Необхідно враховувати ризик ДКА у разі появи таких неспецифічних симптомів, як нудота, блювання, відсутність апетиту, біль у животі, надмірна спрага, ускладнення

дихання, сплутаність свідомості, незвичайна втома або сонливість. При виникненні цих симптомів пацієнтів потрібно негайно перевірити щодо розвитку кетоацидозу незалежно від рівня глюкози в крові.

Застосування емпагліфлозину пацієнтам з підозрою або діагностованим ДКА слід негайно припинити.

У разі госпіталізації пацієнта для значних хірургічних процедур або у разі серйозних гострих хвороб лікування потрібно перервати. У цих пацієнтів рекомендується моніторинг рівня кетонів. Віддають перевагу вимірюванню рівня кетонів у крові, а не в сечі. Лікування емпагліфлозином можна відновити, коли рівень кетонів нормалізується і стан пацієнта стабілізується.

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

При застосуванні емпагліфлозину спостерігалися тривалий діабетичний кетоацидоз і тривала глюкозурія.

Після припинення застосування емпагліфлозину діабетичний кетоацидоз може тривати довше, ніж очікувалося, зважаючи на період напіввиведення емпагліфлозину з плазми (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»). Незалежні від емпагліфлозину фактори, такі як дефіцит інсуліну, можуть сприяти тривалим періодам діабетичного кетоацидозу.

Високий ризик кетоацидозу мають пацієнти з низькою функцією бета-клітин (наприклад, у випадку цукрового діабету 2-го типу з низьким рівнем С-пептиду, латентного аутоімунного діабету у дорослих або панкреатиту в анамнезі); пацієнти зі станами, які призводять до обмеження прийому їжі або сильного зневоднення; пацієнти, яким дозу інсуліну знижують, та пацієнти з підвищеною потребою в інсуліні у зв’язку з гострою хворобою, хірургічним втручанням або зловживанням алкоголем. Цим пацієнтам інгібітори НЗКТГ2 слід застосовувати з обережністю.

Відновлення терапії інгібіторами НЗКТГ2 для пацієнтів з ДКА під час попереднього лікування інгібіторами НЗКТГ2 не рекомендується, якщо точно не встановлено та не усунено інший фактор, що провокує ДКА.

СІНДЖАРДІ не слід застосовувати пацієнтам з цукровим діабетом 1-го типу. Дані клінічного дослідження за участю пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу показали збільшення частоти ДКА у разі застосування 10 мг та 25 мг емпагліфлозину як доповнення до інсуліну порівняно з плацебо.

Застосування йодовмісних контрастних речовин

Внутрішньосудинне введення йодовмісних контрастних речовин може викликати контрастіндуковану нефропатію. Це може спричинити кумуляцію метформіну та підвищити ризик розвитку лактоацидозу. Таким чином, лікування метформіном слід припинити до початку або на період проведення досліджень. Лікування не слід відновлювати раніше ніж через 48 годин після досліджень та лише якщо перевірка

ниркової функції встановила її стабільність (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення функції нирок

У зв’язку із механізмом дії, зниження функції нирок призведе до зниження глікемічної ефективності емпагліфлозину. Фіксована комбінація емпагліфлозину/метформіну протипоказана пацієнтам з рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м^2.

Застосування препарату слід тимчасово припинити у разі наявності факторів, які змінюють ниркову функцію (див. розділ «Протипоказання»).

Моніторинг функції нирок

Оцінку функції нирок рекомендується проводити таким чином:

- перед початком застосування емпагліфлозину/метформіну та періодично під час лікування, тобто принаймні один раз на рік (див. розділ «Спосіб застосування та дози»);

- до початку застосування будь-якого супутнього лікарського засобу, який може мати негативний вплив на функцію нирок.

Серцева функція

Пацієнти із серцевою недостатністю мають більш високий ризик розвитку гіпоксії та ниркової недостатності. Пацієнтам зі стабільною хронічною серцевою недостатністю препарат СІНДЖАРДІ можна застосовувати при моніторингу функцій серця та нирок. Препарат СІНДЖАРДІ протипоказаний пацієнтам із гострою та нестабільною серцевою недостатністю через вміст метформіну (див. розділ «Протипоказання»).

Операції

Лікування метформіном слід припинити на час операції із застосуванням загальної, спинномозкової або епідуральної анестезії. Лікування препаратом можна відновити не раніше ніж через 48 годин після операції або відновлення перорального харчування і лише після повторної оцінки функції нирок та підтвердження її стабільності.

Ризик зменшення об’єму міжклітинної рідини

Як наслідок дії інгібіторів НЗКТГ2 осмотичний діурез, що супроводжує лікарську глюкозурію, може призвести до незначного зниження артеріального тиску (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»). Слід застосовувати з обережністю пацієнтам, для яких зниження артеріального тиску, обумовлене емпагліфлозином, може становити небезпеку, наприклад пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями в анамнезі, пацієнтам (з гіпотензією в анамнезі), що проходять терапію антигіпертензивними препаратами, або пацієнтам віком від 75 років.

У разі розвитку станів, що можуть призвести до втрати рідини (наприклад шлунково-кишкових захворювань), пацієнтам, які отримують препарат СІНДЖАРДІ, рекомендується ретельний моніторинг ступеня зменшення об’єму міжклітинної рідини

(наприклад, фізичний огляд, вимірювання артеріального тиску, лабораторні тести, включаючи рівень гематокриту) і застосування електролітів. Слід розглянути необхідність тимчасового припинення лікування препаратом СІНДЖАРДІ до поповнення об’єму рідини в організмі.

Пацієнти літнього віку

Вплив емпагліфлозину на виведення глюкози з сечею пов’язаний з осмотичним діурезом, що може вплинути на стан гідратації. Пацієнти віком від 75 років мають підвищений ризик зменшення об’єму міжклітинної рідини. Тому необхідно звернути особливу увагу на об’єм міжклітинної рідини у разі одночасного застосування лікарських засобів, які можуть призвести до його зменшення (таких як діуретики, інгібітори АПФ).

Інфекції сечовивідних шляхів

У постмаркетингових дослідженнях спостерігались випадки ускладнень у вигляді інфекцій сечостатевих шляхів, включаючи пієлонефрит та уросепсис, у пацієнтів, які отримували лікування емпагліфлозином (див. розділ «Побічні реакції»). Слід розглянути необхідність тимчасового припинення лікування емпагліфлозином для пацієнтів з ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів.

Некротизуючий фасціїт промежини (гангрена Фурньє)

Були виявлені випадки некротизуючого фасціїту промежини (також відомого як гангрена Фурньє) у жінок та чоловіків, які приймали інгібітори НЗКТГ2, включаючи емпагліфлозин. Гангрена Фурньє – це рідкісна, але серйозна та потенційно небезпечна для життя інфекція, яка вимагає невідкладного хірургічного втручання та призначення антибіотиків.

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

Ампутації нижніх кінцівок

Збільшення випадків ампутації нижніх кінцівок (в першу чергу, пальців на нозі) спостерігалось в довгострокових клінічних дослідженнях з іншим інгібітором НЗКТГ2. Невідомо, чи це притаманно для всього класу препаратів. Для всіх пацієнтів з цукровим діабетом важливо проводити консультації щодо регулярного профілактичного догляду за нижніми кінцівками.

Ураження печінки

Під час клінічних досліджень повідомлялося про ураження печінки при застосуванні емпагліфлозину. Причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням емпагліфлозину і ураженням печінки не встановлений.

Підвищений гематокрит

Підвищення гематокриту спостерігалось під час лікування емпагліфлозином (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти з вираженим підвищенням гематокриту повинні перебувати під наглядом і проходити обстеження щодо наявності основного гематологічного захворювання.

Хронічна хвороба нирок

Є досвід застосування емпагліфлозину для лікування цукрового діабету у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (рШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 $м^2$) як з альбумінурією, так і без неї. Пацієнти з альбумінурією можуть отримати більшу користь від лікування емпагліфлозином.

Лабораторні аналізи сечі

Очікується, що у пацієнтів, які приймають препарат СІНДЖАРДІ, тест на глюкозу в сечі буде позитивним.

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

Моніторинг глікемічного контролю за вмістом 1,5-АГ не рекомендується, оскільки результати вимірювання 1,5-АГ недостовірні у пацієнтів, які приймають інгібітори НЗКТГ2. Рекомендується використовувати альтернативні методи глікемічного контролю.

Вітамін $В_{12}$

Метформін може знизити рівень вітаміну $В_{12}$. Ризик низького рівня вітаміну $В_{12}$ зростає зі збільшенням дози метформіну, подовженням тривалості лікування та/або у разі наявності у пацієнта факторів ризику, які, як відомо, спричиняють дефіцит вітаміну $В_{12}$. У разі підозри на дефіцит вітаміну $В_{12}$ (наприклад, анемія або нейропатія) слід контролювати рівень вітаміну $В_{12}$ у сироватці крові. Може бути потрібний періодичний моніторинг рівня вітаміну $В_{12}$ у пацієнтів із факторами ризику дефіциту вітаміну $В_{12}$. Терапію метформіном слід продовжувати доти, доки вона переноситься і щодо неї немає протипоказань, а також потрібно проводити відповідне коригувальне лікування дефіциту вітаміну $В_{12}$ відповідно до поточних клінічних рекомендацій.

Діти

У дослідженні DINAMO (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка») загальний профіль безпеки у дітей та підлітків був подібним до відомого профілю безпеки у дорослих та не спостерігалося суттєвих відмінностей між групами застосування плацебо та емпагліфлозину щодо росту або статевого дозрівання пацієнтів після 26 тижнів лікування. Впродовж контрольованого клінічного

дослідження тривалістю один рік не було виявлено впливу метформіну на ріст та статеве дозрівання, проте довгострокових даних щодо росту та статевого дозрівання немає. Тому рекомендується ретельне спостереження за впливом метформіну на ці параметри у дітей, які приймають метформін, особливо у дітей препубертатного віку.

Діти віком 10–12 років

Лише 15 пацієнтів віком від 10 до 12 років були включені в контрольовані клінічні дослідження метформіну за участю дітей та підлітків.

Дослідження DINAMO включало 157 пацієнтів, 91 % яких отримували метформін як базову терапію, 25 із цих пацієнтів були віком від 10 до 12 років.

Хоча ефективність та безпека застосування метформіну у цих дітей не відрізнялися від ефективності та безпеки у дітей старшого віку та підлітків, рекомендується з обережністю призначати метформін дітям віком від 10 до 12 років.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Даних щодо застосування цього лікарського засобу або емпагліфлозину вагітним жінкам немає. Дослідження на тваринах показують, що емпагліфлозин дуже обмеженою мірою проникає крізь плаценту на пізніх термінах вагітності, але не вказують на прямий чи непрямий шкідливий вплив на ранній ембріональний розвиток. Однак дослідження на тваринах показали негативний вплив на постнатальний розвиток. Деякі дані вказують на те, що застосування метформіну вагітним жінкам не пов’язане з підвищеним ризиком вроджених аномалій. Дослідження на тваринах із застосуванням комбінації емпагліфлозину та метформіну або лише метформіну продемонстрували репродуктивну токсичність лише при застосуванні вищих доз метформіну.

Якщо пацієнтка планує завагітніти або завагітніла, рекомендується не застосовувати цей лікарський засіб для лікування цукрового діабету. Таких хворих необхідно перевести на інсулін для підтримання по можливості близьких до норми рівнів глюкози в крові, щоб знизити ризик вад розвитку плода, асоційованих із відхиленнями від норми рівнів глюкози в крові.

Період годування груддю

Метформін екскретується в грудне молоко. Жодного несприятливого впливу на новонароджених/немовлят, матері яких приймали лікарський засіб, не виявлено. Немає даних про те, що емпагліфлозин екскретується в грудне молоко людини. Наявні дані досліджень на тваринах продемонстрували, що емпагліфлозин та метформін проникають в молоко. Ризик для новонароджених/немовлят не може бути виключений.

Цей лікарський засіб не слід застосовувати у період годування груддю.

Фертильність

Дослідження впливу цього лікарського засобу або емпагліфлозину на фертильність у людей не проводились. Дослідження емпагліфлозину та метформіну на тваринах не виявили прямого чи непрямого шкідливого впливу на фертильність.

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

Препарат СІНДЖАРДІ чинить незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Пацієнтам слід порадити вживати заходів для уникнення розвитку гіпоглікемії при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами, зокрема, при застосуванні препарату СІНДЖАРДІ в комбінації з сульфонілсечовиною та/або інсуліном.

Спосіб застосування та дози.

Дози

Дорослі з нормальною функцією нирок (рШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73 м^2)

Рекомендована доза становить 1 таблетку двічі на добу. Дозу препарату підбирають індивідуально на основі поточного режиму пацієнта, ефективності та переносимості рекомендованої добової дози 10 мг або 25 мг емпагліфлозину при цьому не перевищуючи максимальну рекомендовану добову дозу метформіну.

Для пацієнтів, у яких не забезпечується достатній контроль при застосуванні одного лише метформіну або метформіну у комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування діабету

Для пацієнтів, у яких не забезпечується достатній контроль при застосуванні одного лише метформіну або метформіну в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування діабету рекомендована початкова доза препарату СІНДЖАРДІ становить 5 мг емпагліфлозину двічі на добу (добова доза 10 мг) з поточною дозою метформіну. Для пацієнтів, які добре переносять загальну добову дозу емпагліфлозину 10 мг та які потребують більш суворого глікемічного контролю, дозу можна збільшити до 25 мг емпагліфлозину на добу (максимальна добова доза емпагліфлозину 25 мг).

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

Для пацієнтів, що переходять з комбінованої терапії емпагліфлозином і метформіном як окремими препаратами

Для пацієнтів, що переходять з окремих препаратів емпагліфлозину (загальна добова доза 10 мг або 25 мг) та метформіну на препарат СІНДЖАРДІ, рекомендовано починати з поточної добової дози емпагліфлозину та метформіну, яку вони наразі приймають або розпочати з найнижчої відповідної терапевтичної дози метформіну (див. розділ «Склад» щодо наявності дозування лікарського засобу).

Пропущена доза

У разі пропуску прийому дози її слід прийняти якомога скоріше, як тільки пацієнт згадає. Не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. У такому випадку пропущену дозу не приймають.

Особливі групи пацієнтів

Ниркова недостатність

Глікемічна ефективність емпагліфлозину залежить від стану функції нирок у пацієнта. Для зниження серцево-судинного ризику як доповнення до стандартного лікування пацієнтам із рШКФ нижче 60 мл/хв/1,73 м^2 слід застосовувати емпагліфлозин у дозі 10 мг на добу (див. таблицю 2). Оскільки ефективність зниження глікемії емпагліфлозином зменшується у пацієнтів із помірною нирковою недостатністю та, ймовірно, відсутня у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю, якщо потрібен подальший контроль глікемії, у таких пацієнтів, слід розглянути можливість додавання інших антигіперглікемічних засобів.

Рекомендації щодо коригування дози відповідно до рШКФ або CrCL див. в таблиці 2.

Потрібно оцінити рШКФ перед початком лікування препаратами, що містять метформін. Надалі оцінку слід проводити щонайменше щорічно. У пацієнтів з підвищеним ризиком подальшого прогресування ниркової недостатності та у літніх пацієнтів функцію нирок слід оцінювати частіше, наприклад кожні 3−6 місяців.

Якщо адекватне дозування препарату СІНДЖАРДІ відсутнє, слід використовувати окремо монокомпоненти замість фіксованої комбінації.

Рекомендації щодо дозування у педіатричній практиці див. у підрозділі «Діти» нижче.

Таблиця 2

Дозування для дорослих хворих з порушеною функцією нирок[a]

рШКФ, мл/хв/1,73 м^2, або CrCL, (мл/хв)	Метформін	Емпагліфлозин
≥ 60	Максимальна добова доза – 3000 мг. Зменшення дози можна розглянути у зв'язку зі зниженням ниркової функції.	Початкова доза – 10 мг. Пацієнтам, які переносять дозу 10 мг і потребують додаткового глікемічного контролю, дозу можна збільшити до 25 мг.

45 – <60	Максимальна добова доза – 2000 мг. Початкова доза становить не більше половини максимальної дози.	Початкова доза – 10мг[b]. Пацієнтам, які вже приймають емпагліфлозин, слід продовжувати прийом 10 мг.
30 – < 45	Максимальна добова доза – 1000мг. Початкова доза становить не більше половини максимальної дози.	Початкова доза – 10 мг[b]. Пацієнтам, які вже приймають емпагліфлозин, слід продовжувати прийом 10 мг[b].
< 30	Метформін протипоказаний	Емпагліфлозин не рекомендується

[a] – див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції», «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика та Фармакодинаміка».

[b] – Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу та встановленими серцево-судинними захворюваннями.

Печінкова недостатність

Цей лікарський засіб не слід застосовувати пацієнтам з печінковою недостатністю (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

Пацієнти літнього віку

Зважаючи на механізм дії, знижена ефективність емпагліфлозину є наслідком порушення функції нирок. Оскільки метформін виводиться нирками, а пацієнти літнього віку більш схильні мати порушення функції нирок, цій категорії пацієнтів слід з обережністю застосовувати препарат СІНДЖАРДІ. Для профілактики лактоацидозу, викликаного метформіном, необхідний контроль функції нирок, зокрема у пацієнтів літнього віку (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»). У пацієнтів віком від 75 років слід враховувати підвищений ризик зменшення об’єму міжклітинної рідини (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції»).

Спосіб застосування

Препарат СІНДЖАРДІ застосовують двічі на добу під час прийому їжі для зменшення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, пов’язаних із застосуванням метформіну. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою. Всі пацієнти повинні продовжувати дотримуватись дієти з належним розподілом вживання вуглеводів протягом дня. Пацієнтам з надлишковою масою тіла слід продовжувати дотримуватись низькокалорійної дієти.

Діти.

Дозування слід підбирати індивідуально на основі поточного режиму лікування пацієнта, ефективності та переносимості терапії.

Якщо емпагліфлозин додають до лікування пацієнтам, які вже отримують метформін, доза метформіну має залишатися такою ж, яку вже приймає пацієнт. Рекомендована початкова доза емпагліфлозину становить 5 мг двічі на добу (загальна добова доза 10 мг). Пацієнтам, які добре переносять емпагліфлозин у дозі 5 мг двічі на добу та потребують додаткового контролю глікемії, дозу можна збільшити до 12,5 мг двічі на добу (загальна добова доза 25 мг).

Якщо пацієнта переводять з окремих таблеток емпагліфлозину та метформіну на СІНДЖАРДІ, слід залишити таку саму добову дозу емпагліфлозину та метформіну, яка вже приймається, або найближчу терапевтично прийнятну дозу метформіну.

Максимальна рекомендована добова доза СІНДЖАРДІ становить 25 мг емпагліфлозину та 2000 мг метформіну (див. загальну інформацію у розділі «Спосіб застосування та дози»).

Немає даних щодо застосування препарату дітям з рШКФ нижче 60 мл/хв/1,73 $м^2$ та дітям віком до 10 років.

Передозування.

Симптоми

Емпагліфлозин

В ході контрольованих клінічних досліджень разові дози до 800 мг емпагліфлозину (еквівалентно 32-кратній найвищій рекомендованій добовій дозі) у здорових добровольців і декілька щоденних доз до 100 мг емпагліфлозину (еквівалентно 4-кратній найвищій рекомендованій добовій дозі) у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу не спричинили жодної токсичності. Емпагліфлозин збільшував виведення глюкози з сечею, що призводило до збільшення об’єму сечі. Виявлене збільшення об’єму сечі не залежало від дози і не було клінічно значущим. Досвіду застосування доз вище 800 мг людям немає.

Метформін

При прийомі доз метформіну до 85 г гіпоглікемія не спостерігалась, хоча за таких обставин спостерігались випадки лактоацидозу. Значне передозування метформіну або супутні ризики можуть спричинити лактоацидоз. Лактоацидоз − це стан, що вимагає термінової медичної допомоги та лікування у стаціонарі (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

Лікування

У разі передозування лікування слід розпочинати відповідно до клінічного стану пацієнта. Найефективнішим методом виведення лактату та метформіну є гемодіаліз. Виведення емпагліфлозину шляхом гемодіалізу не вивчалось.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях були гіпоглікемія (у разі застосування з інсуліном та/або сульфонілсечовиною) та шлунково-кишкові симптоми (нудота, блювання, діарея, біль у животі та втрата апетиту). В ході клінічних досліджень не виявлено жодних додаткових побічних реакцій у разі застосування емпагліфлозину як доповнення до метформіну порівняно з побічними реакціями у разі застосування кожного компонента окремо.

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

Побічні реакції подано за класами систем органів та частотою їх виникнення: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 – <1/10), нечасто (≥ 1/1000 – < 1/100), рідко (≥1/10 000 – < 1/1000), дуже рідко (< 1/10 000), частота невідома (частоту не можна оцінити за наявними даними).

Таблиця 3

Перелік побічних реакцій (за MedDRA), що виникали в ході плацебо-контрольованих досліджень та постмаркетингового застосування

Класи систем органів	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко
Інфекції та інвазії		Вагінальний кандидоз, вульвовагі- ніт, баланіт та інші інфекції статевих органів[1,2], інфекції сечовивідних шляхів (вклю- чаючи пієлонеф- рити та уросепсис)[1,2]		Некротизу-ючий фасціїт промежини (гангрена Фурньє)[a]	
З боку метаболізму та системи травлення	Гіпоглікемія (при застосуван-ні одночасно з сульфоніл-сечовиною або інсуліном)[1]	Спрага[2], зниження/ дефіцит вітаміну B_{12}[3,a]		Діабетичний кетоацидоз[a]	Лактоаци-доз[3]
З боку нервової системи		Порушення смаку[3]			
З боку судинної системи			Зменшення об’єму міжклітинної рідини[1,2,d]		
З боку шлунково-кишкового тракту	Шлунково-кишкові симптоми[3,4]	Запор			
З боку гепатобіліар-ної системи					Відхиле-ння у функціона-льних печінкових пробах[3], гепатит[3]
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Свербіж (генералізо-ваний)[2,3], висип	Кропив’янка, ангіоне-вротичний набряк		Еритема[3]
З боку нирок та сечовивідних шляхів		Підвищене виділення сечі[1,2]	Дизурія[2]		Тубуло-інтерсти-ціальний нефрит

Дослідження	Підвищення рівня ліпідів сироватки крові[2,b]	Підвищення рівня креатиніну в крові/ зниження швидкості клубочкової фільтрації[1], збільшення гематокри-ту[2,c]

[1] Дивіться наведені нижче підрозділи для отримання додаткової інформації.

[2] Виявлені побічні реакції при монотерапії емпагліфлозином.

[3] Виявлені побічні реакції при монотерапії метформіном.

[4] Шлунково-кишкові симптоми, а саме: нудота, блювання, діарея, біль у животі та втрата апетиту – найчастіше виникають на початку лікування і, як правило, спонтанно зникають.

[a] Див. розділ «Особливості застосування».

[b] Середній відсоток збільшується відносно базового рівня для емпагліфлозину 10 мг та 25 мг порівняно з плацебо; відповідно для загального холестерину – 5,0 % і 5,2 % порівняно з 3,7 %; ЛПВГ-холестерину – 4,6 % і 2,7 % порівняно з 0,5 %; ЛПНГ-холестерину – 9,1 % і 8,7 % порівняно з 7,8 %; тригліцериди – 5,4 % і 10,8 % порівняно з 12,1 %.

[c] Середні зміни гематокриту відносно базового рівня для емпагліфлозину 10 мг та 25 мг порівняно з плацебо складали відповідно 3,6 % та 4,0 % порівняно з 0 %. У ході дослідження EMPA-REG Outcome значення гематокриту поверталось до базового рівня після періоду спостереження протягом 30 днів після припинення лікування.

[d] Об’єднані дані досліджень емпагліфлозину за участю пацієнтів із серцевою недостатністю (де половина пацієнтів мали цукровий діабет 2 типу) показали більш високу частоту зменшення об’єму міжклітинної рідини («дуже часто»: 11,4 % для емпагліфлозину порівняно з плацебо 9,7 %).

–

Опис окремих побічних реакцій

Гіпоглікемія

Під час відповідних досліджень частота розвитку гіпоглікемії залежала від базисної терапії і була подібною при застосуванні емпагліфлозину і плацебо як доповнення до метформіну, як доповнення до лінагліптину та метформіну, а також при застосуванні комбінації емпагліфлозину з метформіном у пацієнтів, що вперше отримували лікування, порівняно з пацієнтами, які застосовували емпагліфлозин і метформін як окремі компоненти раніше і як доповнення до стандартної терапії. Підвищення частоти спостерігалось при введенні емпагліфлозину як доповнення до метформіну та сульфонілсечовини (емпагліфлозин в дозі 10 мг: 16,1 %, емпагліфлозин в дозі 25 мг: 11,5 %, плацебо: 8,4 %) або як доповнення до метформіну та інсуліну (емпагліфлозин в дозі 10 мг: 31,3 %, емпагліфлозин в дозі 25 мг: 36,2 % та плацебо: 34,7 %).

Тяжка гіпоглікемія (гіпоглікемія, що потребувала лікування)

Загальна частота виникнення тяжкої гіпоглікемії у пацієнтів була низькою (< 1 %) та

подібною при застосуванні емпагліфлозину і плацебо як доповнення до метформіну, а також при застосуванні комбінації емпагліфлозину з метформіном у пацієнтів, що вперше отримували лікування, порівняно з пацієнтами, які застосовували емпагліфлозин і метформін як окремі компоненти раніше і як доповнення до стандартної терапії. Тяжка гіпоглікемія спостерігалась у 0,5 %, 0 % та 0,5 % пацієнтів, які приймали емпагліфлозин в дозі 10 мг, емпагліфлозин в дозі 25 мг та плацебо при доповненні до метформіну та інсуліну відповідно. При застосуванні комбінації з метформіном та сульфонілсечовиною, а також як доповнення до лінагліптину та метформіну тяжка гіпоглікемія не відмічалась.

Інфекції сечовивідних шляхів

Загальна частота інфекцій сечовивідних шляхів, про які повідомлялось як про небажані явища, була вищою в групі пацієнтів, що приймали метформін на фоні прийому емпагліфлозину в дозі 10 мг (8,8 %), порівняно з групою пацієнтів, що приймали емпагліфлозин в дозі 25 мг (6,6 %) або плацебо (7,8 %). Як і у групі плацебо, інфекції сечовивідних шляхів спостерігались частіше на фоні прийому емпагліфлозину у пацієнтів з хронічними або рецидивними інфекціями сечовивідних шляхів в анамнезі. Інтенсивність (легка, помірна, тяжка) інфекцій сечовивідних шляхів була подібною у пацієнтів, що отримували плацебо. Інфекції сечовивідних шляхів спостерігались частіше у жінок на фоні прийому емпагліфлозину в дозі 10 мг порівняно з плацебо, але не спостерігались на фоні прийому емпагліфлозину в дозі 25 мг. Частота інфекцій сечовивідних шляхів була нижчою у чоловіків та була порівнянною в групах лікування.

Вагінальний кандидоз, вульвовагініт, баланіт та інші інфекції статевих органів

Вагінальний кандидоз, вульвовагініт, баланіт та інші інфекції статевих органів відмічались частіше в групі пацієнтів, що приймали метформін на фоні прийому емпагліфлозину в дозі 10 мг (4,0 %) та в дозі 25 мг (3,9 %), порівняно з пацієнтами в групі прийому плацебо (1,3 %) і спостерігались частіше у жінок на фоні прийому емпагліфлозину порівняно з плацебо. Різниця в частоті виникнення була менш вираженою у чоловіків. Інфекції статевих органів були слабко або помірно виражені. Жодних тяжких інфекцій не відмічено.

Повідомлялося про випадки фімозу/набутого фімозу, які супроводжувалися інфекціями статевих органів, і в деяких випадках вимагалося обрізання.

Підвищене виділення сечі

Зважаючи на механізм дії, підвищене виділення сечі (включаючи полакіурію, поліурію і ніктурію) спостерігалось з більшою частотою у пацієнтів, що приймали метформін на фоні прийому емпагліфлозину в дозі 10 мг (3,0 %) та в дозі 25 мг (2,9 %), порівняно з пацієнтами в групі прийому плацебо (1,4 %) як доповнення до метформіну. Часте сечовипускання було переважно слабке або помірне. Частота зареєстрованих випадків ніктурії була порівнянною в групі прийому плацебо та емпагліфлозину (< 1 %).

Зменшення об’єму міжклітинної рідини

Загальна частота зменшення об’єму міжклітинної рідини (включаючи попередньо

визначені терміни: зниження артеріального тиску (амбулаторно), зниження систолічного артеріального тиску, зневоднення, артеріальна гіпотензія, гіповолемія, ортостатична гіпотензія і непритомність) у пацієнтів, що приймали метформін на фоні прийому емпагліфлозину, була низькою: 0,6 % в групі прийому емпагліфлозину в дозі 10 мг, 0,3 % в групі прийому емпагліфлозину в дозі 25 мг та 0,1 % в групі прийому плацебо. Вплив емпагліфлозину на виведення глюкози з сечею пов'язаний з осмотичним діурезом, що може вплинути на стан гідратації пацієнтів віком від 75 років. Серед пацієнтів віком від 75 років дегідратація відмічалась у одного пацієнта, який застосовував емпагліфлозин в дозі 25 мг як доповнення до метформіну.

Підвищення рівня креатиніну в крові/ зниження швидкості клубочкової фільтрації

Загальна частота підвищення рівня креатиніну в крові і зниження швидкості клубочкової фільтрації була подібною при застосуванні емпагліфлозину і плацебо як доповнення до метформіну (підвищення рівня креатиніну в крові: емпагліфлозин в дозі 10 мг: 0,5 %, емпагліфлозин в дозі 25 мг: 0,1 %, плацебо: 0,4 %; зниження швидкості клубочкової фільтрації: емпагліфлозин в дозі 10 мг: 0,1 %, емпагліфлозин в дозі 25 мг: 0 %, плацебо: 0,2 %).

Як правило, у пацієнтів, які отримували емпагліфлозин як доповнення до метформіну, при тривалому лікуванні початкові підвищення рівня креатиніну і зниження швидкості клубочкової фільтрації були тимчасовими або оборотними після припинення терапії.

У ході дослідження EMPA-REG OUTCOME у пацієнтів, які приймали емпагліфлозин, спостерігалось початкове зниження рШКФ (середнє значення: 3 мл/хв/1,73 $м^2$). Таким чином, рШКФ підтрмувалась протягом безперервного лікування. Середня рШКФ поверталась до початкових значень після припинення лікування, що свідчить про те, що тяжкі порушення гемодинаміки можуть відігравати певну роль у цих змінах функції нирок.

Діти

У дослідженні DINAMO брали участь 157 дітей віком від 10 років із цукровим діабетом 2 типу, з яких 52 пацієнти отримували емпагліфлозин, 52 – лінагліптин та 53 – плацебо (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»). Під час плацебо-контрольованої фази найчастішою побічною реакцією на препарат була гіпоглікемія (емпагліфлозин 10 мг та 25 мг, сукупно: 23,1 %, плацебо: 9,4 %). Жодна з цих подій не була серйозною та не потребувала допомоги.

Загальний профіль безпеки у дітей був подібним до профілю безпеки у дорослих із цукровим діабетом 2 типу.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням:

https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, в блістері, по 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany.

Берінгер Інгельхайм Хеллас Сингл Мембер С.А., Греція/

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A., Greece.

ПАТЕОН ФРАНЦІЯ, Франція/

PATHEON FRANCE, France.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Бінгер Штрассе 173, 55216 Інгельхайм на Рейні, Німеччина/

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

5-й км Пайаніа-Маркопоуло, Коропі Аттика, 19441, Греція/

5th km Paiania-Markopoulo, Koropi Attiki, 19441, Greece.

40, бульвар Шампаре, БУРГУЕН-ЖАЛЬЄ, 38300, Франція/

40 boulevard de Champaret, BOURGOIN JALLIEU, 38300, France.