

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДЖАРДІНС®

(JARDIANCE®)

Склад:

діюча речовина: емпагліфлозин;

1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

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

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

Фармакотерапевтична група.

Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ2). Код АТХ A10B K03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Емпагліфлозин є оборотним сильнодіючим (IC_{50} 1,3 нмоль) і селективним конкурентним інгібітором натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 (НЗКТГ-2). Емпагліфлозин не інгібує

інші транспортери глюкози, які відіграють важливу роль у доставці глюкози у периферичні тканини, і є в 5000 разів більш селективним відносно НЗКТГ-2 порівняно з НЗКТГ-1, основним транспортером, відповідальним за поглинання глюкози в кишечнику. НЗКТГ-2 експресується на високому рівні в нирках, тоді як експресія в інших тканинах відсутня або дуже низька. Як основний транспортер він відповідає за реабсорбцію глюкози з просвіту канальців назад до кровотоку. У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та гіперглікемією фільтрується і поглинається більша кількість глюкози.

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

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

Емпагліфлозин покращує рівні глюкози в плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Механізм дії емпагліфлозину не залежить від функції β-клітин та шляху дії інсуліну, що сприяє зниженню ризику гіпоглікемії. Було відзначено покращення маркерів функції β-клітин, в тому числі гомеостатичної моделі оцінки функції β-клітин (НОМА-β). Крім того, виділення глюкози з сечею спричиняє втрату калорій, пов'язану зі зниженням жирів і зменшенням маси тіла. Глюкозурія, що спостерігалась при застосуванні емпагліфлозину, супроводжується діурезом, що може сприяти довготривалому і помірному зниженню артеріального тиску.

Емпагліфлозин також зменшує реабсорбцію натрію і збільшує доставку натрію до дистальних канальців. Це може впливати на декілька фізіологічних функцій, включаючи збільшення канальцево-клубочкового зворотного зв'язку та зниження внутрішньоклубочкового тиску, зниження перед/постнавантаження серця та попередження симпатичної активності, а також зниження навантаження на стінки лівого шлуночка, про що свідчать нижчі значення NT-proBNP та сприятливий вплив на ремоделювання серця, тиск наповнення та діастолічну функцію.

Клінічна ефективність та безпека

Цукровий діабет 2 типу

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

Лікування емпагліфлозином окремо та в комбінації з метформіном, піоглітазоном, сульфонілсечовиною, інгібіторами ДПП-4 та інсуліном призводило до клінічно значущого покращення рівнів HbA1c, глюкози в плазмі крові натще, маси тіла, систолічного та діастолічного артеріального тиску. При застосуванні емпагліфлозину в дозі 25 мг підвищилася частка пацієнтів, які досягли цільового рівня HbA1c менше ніж 7%, і знизилася кількість пацієнтів, які потребували глікемічної терапії, у порівнянні із застосуванням емпагліфлозину в дозі 10 мг і плацебо. Чим вищим був рівень HbA1c на вихідному рівні, тим більшим було його

зниження під дією препарату.

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

Серцево-судинні прогнози

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

Емпагліфлозин переважав плацебо у запобіганні смертності внаслідок серцево-судинних захворювань, нелетального інфаркту міокарда або нелетального інсульту. Ефект був обумовлений значним зниженням ризику серцево-судинної смертності без суттєвих змін щодо нелетального інфаркту міокарда або нелетального інсульту. Зниження смертності при серцево-судинних захворюваннях було порівнянним для емпагліфлозину 10 мг та 25 мг (див. графік нижче) і підтверджено покращенням загального виживання (табл. 1).

Вплив емпагліфлозину на первинну комбіновану кінцеву точку смерть внаслідок серцево-судинних захворювань, нелетального інфаркту міокарда або нелетального інсульту значною мірою не залежить від глікемічного контролю або функцій нирок, яка, як правило, у всіх категорій пацієнтів характеризувалася показником рШКФ від 30 мл/хв/1,73 м² та вище в дослідженні EMPA-REG OUTCOME.

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

Таблиця 1

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

Показник ефективності	Плацебо N=2333	Емпагліфлозин ^b N=4687
Час до виникнення першого летального випадку внаслідок серцево-судинних захворювань, нелетального інфаркту міокарда або нелетального інсульту), N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95,02% довірчий інтервал (ДІ))*		0,86 (0,74; 0,99)
р-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)
р-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)
р-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)
р-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)
р-значення		<0.0001
Смертність, не пов'язана із серцево-судинними захворюваннями, N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95% ДІ)		0,84 (0,60; 1,16)

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

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

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

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

Серцева недостатність, що вимагає госпіталізації

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

-

Нефропатія

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

групою плацебо (18,8 %).

Крім цього, 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 %).

Серцева недостатність

Застосування емпагліфлозину пацієнтам із серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду

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

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

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

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

	Плацебо	Емпагліфозин 10 мг
N	1867	1863
Час до підтвердженого першого епізоду СС смерті або ГСН, N (%)	462 (24,7)	361 (19,4)
Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95,04% ДІ)*		0,75 (0,65, 0,86)
р-значення для найбільшої ефективності		<0,0001
СС смерть, N (%)	202 (10,8)	187 (10,0)
Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95% ДІ)		0,92 (0,75, 1,12)
ГСН (перший епізод), N (%)	342 (18,3)	246 (13,2)
Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95% ДІ)		0,69 (0,59, 0,81)
ГСН (перша та повторна), кількість подій	553	388
Співвідношення ризиків у порівнянні з плацебо (95,04% ДІ)*		0,70 (0,58, 0,85)
р-значення		0,0003
Нахил зміни рШКФ (ХХН ЕРІ)сг, швидкість зниження (мл/хв./1.73м²/рік)	-2,28	-0,55
Різниця між методами лікування порівняно з плацебо (99,9% ДІ)		1,73 (1,10, 2,37)
р-значення		p< 0,0001

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

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

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

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

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

Застосування емпагліфлозину пацієнтам із серцевою недостатністю та збереженою фракцією викиду

Рандомізоване сліпе плацебо-контрольоване дослідження (EMPEROR-Preserved) було проведено за участю 5 988 пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (NYHA II-IV) і збереженою фракцією викиду (ФВЛШ > 40 %) для оцінки ефективності та безпеки застосування емпагліфлозину у дозі 10 мг 1 раз на добу як доповнення до стандартної терапії. Первинною кінцевою точкою був час до першого випадку смерті від серцево-судинного захворювання або підтвердженої госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН). Підтверджена госпіталізація з приводу СН (перша та повторна) та нахил зміни рШКФ (СКД-EPI) від вихідного рівня були включені в підтверджувальне тестування. Базова терапія включала інгібітори АПФ/блокатори рецепторів ангіотензину/інгібітор рецепторів ангіотензину/неприлізину (80,7 %), бета-блокатори (86,3 %), антагоністи мінералокортикоїд-них рецепторів (37,5 %) та діуретики (86,2 %).

Емпагліфлозин продемонстрував найбільшу ефективність щодо зниження ризику первинної кінцевої точки смерті від серцево-судинного захворювання або госпіталізації з приводу серцевої недостатності порівняно з плацебо. Крім того, емпагліфлозин значно знижував ризик виникнення госпіталізації з приводу СН (первинної та повторної) та значно уповільнював швидкість зниження рШКФ.

Таблиця 3

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

Показник	Плацебо	Емпагліфлозин, 10 мг
N	2991	2997
Час до підтвердженого першого епізоду СС смерті або госпіталізації з приводу СН, N (%)	511 (17,1)	415 (13,8)
Співвідношення ризиків порівняно з таким при застосуванні плацебо (95,04 % ДІ)*		0,79 (0,69, 0,90)
р-значення для найбільшої ефективності		< 0,0003
СС смерть, N (%)*	244 (8,2)	219 (7,3)
Співвідношення ризиків порівняно з такими при застосуванні плацебо (95 % ДІ)		0,92 (0,75, 1,12)

Госпіталізація з приводу СН (перший епізод), N (%)	352 (18,3)	259 (8,6)
Співвідношення ризиків порівняно з такими при застосуванні плацебо (95 % ДІ)		0,71 (0,60, 0,83)
Госпіталізація з приводу СН (перша та повторна), кількість подій	541	407
Співвідношення ризиків у порівняно з такими при застосуванні плацебо (95,04 % ДІ)*		0,73 (0,61, 0,88)
р-значення		0,0009
Нахил зміни рШКФ (ХХН ЕРІ)сг, швидкість зниження (мл/хв/1,73 м²/рік)	-2,62	-1,25
Різниця між методами лікування порівняно з плацебо (99,9 % ДІ)		1,36 (1,06, 1,66)
р-значення		p < 0,0001

СС – серцево-судинний, СН – серцевої недостатності, рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, ХХН ЕРІ – епідеміологічне вирівнювання при хронічній хворобі нирок.

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

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

Рис. 3 Час до першої підтвердженої події серцево-судинної смерті або госпіталізації через серцеву недостатність.

Результати первинної комбінованої кінцевої точки були узгоджені в кожній із попередньо визначених підгруп, класифікованих, наприклад, за ФВЛШ, статусом цукрового діабету або функцією нирок (до 20 мл/хв/1,73 м²).

Під час лікування зниження рШКФ з часом було повільнішим в групі емпагліфлозину порівняно з групою плацебо. Лікування емпагліфлозином у дозі 10 мг суттєво уповільнювало швидкість зниження рШКФ, а ефект був однаковий у всіх попередньо визначених підгрупах. У пацієнтів, які отримували емпагліфлозин, відзначалося початкове зниження показника рШКФ, який повернувся до вихідного рівня після припинення лікування, що підтверджує роль гемодинамічних змін у гострому впливі емпагліфлозину на рШКФ.

Емпагліфлозин у госпіталізованих пацієнтів з приводу гострої серцевої недостатності

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження (EMPULSE) було проведено за участю 530 пацієнтів госпіталізованих з приводу гострої серцевої недостатності незалежно від ФВЛШ (33,0% з de novo та 67,0 % з декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю), які були стабілізовані. У дослідженні оцінювали клінічну ефективність і безпеку емпагліфлозину 10 мг 1 раз на добу, як доповнення до стандартної терапії. Лікування було розпочато в стаціонарі і тривало 90 днів. Основною кінцевою точкою були клінічна користь, сукупність випадків смерті, кількість випадків серцевої недостатності (включаючи госпіталізації з приводу серцевої недостатності, термінові відвідування серцевої недостатності та незаплановані амбулаторні візити), час до першої події серцевої недостатності та зміна від вихідного рівня в Опитувальнику кардіоміопатії Канзас-Сіті. Підсумкова оцінка ЗПБ-ОККЗ (Загальний підсумковий бал опитувальника кардіоміопатії Канзас-Сіті) після 90 днів лікування оцінюється за коефіцієнтом перемог. Базова терапія включала інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ)/блокатори рецепторів ангіотензину/інгібітор рецепторів ангіотензину-неприлізину (70,0%), бета-блокатори (79,4%) та діуретики (90,6%).

Загалом 265 пацієнтів були рандомізовані для прийому емпагліфлозину 10 мг або плацебо та спостерігалися протягом 98 днів. Досліджуване населення складалося з 66,2 % чоловіків і 33,8 % жінок із середнім віком 68,5 років (діапазон: 22-98 років); 37,2 % були у віці 75 років і старше. 77,9 % досліджуваного населення були білими, 10,8 % азіатами і 10,2 % чорношкірими/афроамериканцями. При рандомізації 2,6 % пацієнтів належали до класу I за NYHA, 35,1 % до класу II, 52,6 % до класу III, 9,2 % до класу IV і 45,3% пацієнтів мали ЦД2. Популяція дослідження EMPULSE включала 66,8% пацієнтів з ФВЛШ $\leq 40\%$ і 31,9% з ФВЛШ $> 40\%$. На початку 36,6 % пацієнтів мали ШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м², 22,8 % від 45 до < 60 мл/хв/1,73 м², 25,3 % від 30 до < 45 мл/хв/1,73 м² і 8,3 % від 20 до < 30 мл/хв/1,73 м².

У первинному аналізі кожного пацієнта в групі емпагліфлозину порівнювали з кожним пацієнтом у групі плацебо в кожній страті (de novo або декомпенсована хронічна СН). Парні порівняння проводилися в ієрархічній послідовності з використанням часу до смерті, за яким слідувала кількість випадків серцевої недостатності, час до першої серцевої недостатності та різниця ≥ 5 балів у зміні від вихідного рівня в ЗПБ-ОККЗ, що визначало тягар і частоту симптомів СН. Потім розраховували стратифікований співвідношення переваг, поєднуючи кількість перемог у групі емпагліфлозину, поділену на кількість втрат між стратами. Пацієнти, які отримували емпагліфлозин, мали на 36% більше шансів відчувати клінічну користь порівняно з плацебо (співвідношення переваг 1,36, 95% ДІ 1,09, 1,68; $p = 0,0054$).

Пацієнти, які приймали емпагліфлозин мали на 36% більше шансів отримати клінічну користь порівняно з плацебо (співвідношення переваг 1,36, 95% ДІ 1,09, 1,68; $p = 0,0054$ (див. таблицю 4).

Таблиця 4

Співвідношення переваг клінічної користі

	Плацебо	Емпагліфлозин, 10 мг
Кількість порівнянь ¹ (100 %)	39162	

Переваги обумовлені часом до смерті (%)	4,01	7,15
Переваги обумовлені частотою УСН ² (%)	7,65	10,59
Переваги обумовлені часом УСН (%)	0,57	0,24
Переваги обумовлені ≥ 5 різницею в балах у зміні від вихідного рівня в ЗПБ-ОККЗ ³ на 90 день (%)	27,48	35,91
Співпадіння (%)	6,41	
Співвідношення переваг порівнянно з плацебо (Емпагліфлозин переваги/Плацебо переваги) (95% ДІ) ⁴		1,36 (1,09, 1,68)
p-значення переваги		0,0054

УСН - ускладнення серцевої недостатності. ЗПБ-ОККЗ - Загальний підсумковий бал опитувальника кардіоміопатії Канзас-Сіті.

¹ Пари пацієнтів були аналізовані в межах співвідношення переваг, застосовуючи вагові коефіцієнти, аналогічні підходу Мантеля-Гензеля.

² Частота обумовлена ускладненнями у цензурованих пацієнтів.

³ На основі підстановки даних, що відсутні з 100 ітераціями.

⁴ Дисперсія, розрахована за допомогою підходу асимптотичної нормальної статистики.

Результати первинної кінцевої точки були загалом узгодженими для попередньо визначених підгруп, включаючи серцеву недостатність de novo та декомпенсовану хронічну серцеву недостатність, і не залежали від ФВЛШ.

Дані щодо безпеки, отримані в цьому дослідженні, відповідали попередньому відомому профілю безпеки емпагліфлозину.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Фармакокінетика емпагліфлозину широко описана у здорових добровольців та пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Після прийому перорально емпагліфлозин швидко поглинався, пікова концентрація в плазмі крові відзначалася при середньому $t_{\max}$ 1,5 години після прийому препарату. Після цього концентрація в плазмі знижувалась двофазно, зі швидкою фазою розподілу та відносно повільною кінцевою фазою. Середні показники площі під кривою «концентрація-час» (AUC) та максимальної концентрації ($C_{\max}$) в плазмі крові у стані спокою

становили 1870 нмоль/год та 259 нмоль/л для емплагліфлозину 10 мг та 4740 нмоль/год та 687 нмоль/л для емплагліфлозину 25 мг 1 раз на добу. Системна дія емплагліфлозину збільшувалась пропорційно дозі. Фармакокінетичні параметри емплагліфлозину у стані спокою після введення одноразової дози були подібними, що вказує на лінійну фармакокінетику відносно часу. Клінічно достовірної різниці щодо фармакокінетики емплагліфлозину між здоровими добровольцями та пацієнтами з цукровим діабетом 2 типу не було.

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

Розподіл

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

Біотрансформація

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

Виведення

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

Спеціальні категорії пацієнтів

Пацієнти з нирковою недостатністю

У пацієнтів з легкими, помірними або тяжкими порушеннями функцій нирок ($\text{pШКФ} < 30 < 90$ мл/хв/1,73 м²) та пацієнтів з нирковою недостатністю/термінальною стадією хронічної ниркової недостатності (ТСХНН) AUC емплагліфлозину збільшилась приблизно на 18 %, 20 %, 66 % та 48 % відповідно, порівняно з суб'єктами з нормальною нирковою функцією. Пікові рівні емплагліфлозину у плазмі крові були подібними у пацієнтів з помірними порушеннями функцій нирок та нирковою недостатністю / ТСХНН, порівняно з суб'єктами з нормальною функцією нирок. Пікові рівні емплагліфлозину у плазмі крові були приблизно на 20% вищими у пацієнтів з легкими та тяжкими порушеннями функцій нирок, порівняно з суб'єктами з нормальною

функцією нирок. З огляду на фармакокінетику у суб'єктів, очевидний пероральний кліренс емплагліфлозину зменшувався зі зниженням рШКФ, що обумовлює підсилення дії препарату.

Пацієнти з печінковою недостатністю

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

Індекс маси тіла

Індекс маси тіла не мав клінічно значущого впливу на фармакокінетику емплагліфлозину. AUC була на 5,82 %, 10,4 % та 17,3 % меншою у пацієнтів з ІМТ 30, 35 та 45 кг/м² відповідно, порівняно з пацієнтами з індексом маси тіла 25 кг/м².

Стать

Стать не мала клінічно значущого впливу на фармакокінетику емплагліфлозину.

Раса

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

Пацієнти літнього віку

Вік не мав клінічно значущого впливу на фармакокінетику емплагліфлозину.

Діти

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Цукровий діабет 2 типу

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

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

Щодо результатів дослідження комбінованої терапії, зокрема контролю глікемії та серцево-судинних ускладнень, див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими

лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості».

Серцева недостатність

ДЖАРДІНС показаний дорослим пацієнтам для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності.

Протипоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії

Діуретики

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

Інсулін та стимулятори секреції інсуліну

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

Фармакокінетичні взаємодії

Вплив інших лікарських засобів на емпагліфлозин

Дані *in vitro* вказують на те, що основним шляхом метаболізму емпагліфлозину у людини є глюкуронідація уридин-5'-дифосфоглюкуроносилтрансферазами UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 і UGT2B7. Емпагліфлозин є субстратом транспортерів поглинання у людини OAT3, OATP1B1 і OATP1B3, але не OAT1 і OAT2. Емпагліфлозин транспортується за участю Р-глікопротеїну (P-gp) та білка резистентності раку молочної залози (BCRP).

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

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

Дослідження взаємодії з гемфіброзилом, інгібітором транспортерів OAT3 та OATP1B1/1B3 *in*

vitro, показало, що після супутнього застосування $C_{\max}$ емпагліфлозину підвищувалася на 15 %, а AUC зменшувалась на 59 %. Ці зміни не вважались клінічно значущими.

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

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

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

Вплив емпагліфлозину на інші лікарські засоби

Емпагліфлозин може збільшувати виведення літію нирками та знижувати рівень літію у крові. Після початку прийому емпагліфлозину та зміни дози слід частіше контролювати концентрацію літію в сироватці крові. Пацієнт повинен бути направлений до лікаря, який призначив препарати літію, для контролю концентрації 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-гр у терапевтичних дозах. За даними досліджень *in vitro*, малоймовірно, що емпагліфлозин спричинить взаємодію з діючими речовинами, що є субстратами P-гр. Супутнє застосування дигоксину, субстрату P-гр, і емпагліфлозину обумовило до 6 % збільшення AUC та 14 % збільшення $C_{\max}$ дигоксину. Ці зміни не вважались клінічно значущими.

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

Дослідження взаємодії, проведені 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.

Особливості застосування.

Кетоацидоз

У пацієнтів з діабетом, які застосували інгібітори НЗКТГ-2 (включаючи емпагліфлозин), повідомлялося про рідкісні випадки кетоацидозу, зокрема про випадки із загрозою для життя та летальні випадки. У кількох випадках кетоацидоз проявлявся атипово, з лише помірним

збільшенням рівня глюкози в крові (нижче 14 ммоль/л (250 мг/дл)). Невідомо, чи впливає підвищення дози емпагліфлозину на ймовірність виникнення кетоацидозу.

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

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

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

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

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

Відновлення терапії інгібіторами НЗКТГ-2 для пацієнтів з кетоацидозом, який спостерігався раніше під час лікування інгібіторами НЗКТГ-2 не рекомендується, якщо точно не встановлено та не усунено інший фактор, що провокує кетоацидоз.

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

Ниркова недостатність

За показанням цукровий діабет 2 типу для пацієнтів з рШКФ нижче 60 мл/хв/1,73 м² або КК нижче 60 мл/хв денна доза емпагліфлозину має становити 10 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Емпагліфлозин не рекомендований, якщо рШКФ нижче 30 мл/хв/1,73 м² або КК нижче 30 мл/хв.

За показанням серцева недостатність, препарат ДЖАРДІНС не рекомендований пацієнтам з рШКФ нижче 20 мл/хв/1,73 м²

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

Моніторинг функцій нирок

Рекомендується провести оцінку функцій нирок таким чином:

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

Застосування пацієнтам із ризиком зменшення об'єму міжклітинної рідини

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

У разі розвитку станів, що можуть призвести до втрати рідини (таких як шлунково-кишкові захворювання), пацієнтам, які отримують емплагліфлозин, 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 емплагліфлозином до усунення втрати рідини.

Пацієнти літнього віку

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

Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів

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

Некротизуючий фасциїт промежини (гангрена Фурн'є)

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

Пацієнтів слід повідомляти про необхідність терміново звернутись до лікаря, якщо у них виникають такі симптоми, як біль, чутливість, еритема чи набряк в ділянці статевих органів або

промежини, що супроводжуються лихоманкою або нездужанням. Слід відмітити, що урогенітальна інфекція або абсцес промежини може передувати некротичному фасциїту. У разі підозри на гангрену Фурн'є препарат ДЖАРДІНС слід відмінити та швидко розпочати лікування (включаючи призначення антибіотиків та хірургічну обробку ураженої зони).

Ампутація нижніх кінцівок

В дослідженні з іншим інгібітором НЗКТГ-2 спостерігалось збільшення випадків ампутації нижніх кінцівок (в першу чергу пальця ноги). Невідомо, чи є цей ефект загальним для відповідного класу лікарських засобів. Необхідно порадити пацієнтам з цукровим діабетом проводити профілактичне лікування захворювань стоп.

Ураження печінки

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

Підвищений гематокрит

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

Хронічна хвороба нирок

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

Інфільтративна хвороба або кардіоміопатія такоцубо

Застосування емпагліфлозину пацієнтам з інфільтративною хворобою або з кардіоміопатією такоцубо спеціально не вивчалось. Тому ефективність для таких пацієнтів не встановлена.

Лабораторні аналізи сечі

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

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

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

Лактоза

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

Натрій

Одна таблетка лікарського засобу містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг), тобто цей лікарський засіб майже вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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

Період годування груддю

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

Репродуктивна функція

Дослідження впливу препарату ДЖАРДІНС на фертильність людини не проводились.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Цукровий діабет 2 типу

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

Серцева недостатність

Рекомендована доза становить 10 мг емплагліфлозину 1 раз на добу.

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

Коли емплагліфлозин застосовують у комбінації з сульфонілсечовиною або інсуліном, слід розглянути можливість застосування сульфонілсечовини або інсуліну в низьких дозах, для того

щоб зменшити ризик гіпоглікемії (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

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

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з нирковою недостатністю

У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу глікемічна ефективність емпагліфлозину залежить від функції нирок. Для зменшення серцево-судинного ризику та як доповнення до стандартного лікування, пацієнтам з рШКФ нижче 60 мл/хв/1,73 м² слід застосовувати емпагліфлозин у дозі 10 мг один раз на добу (див таблицю 5). Це пов'язано з тим, що глюкозознижуючий ефект емпагліфлозину зменшується у пацієнтів з помірною нирковою недостатністю і, ймовірно, відсутній у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю. У разі необхідності подальшого контролю глікемії слід розглядати можливість давання інших цукрознижуючих засобів. Рекомендації щодо корекції дози відповідно до рШКФ або кліренсу креатиніну див. в таблиці 5.

Таблиця 5

Рекомендації щодо корекції дози^a

Показання до застосування	рШКФ [мл/хв./1,73 м ²] або кліренс креатиніну [мл/хв.]	Загальна добова доза
Цукровий діабет 2 типу	≥60	Розпочати терапію із 10 мг емпагліфлозину. У пацієнтів, які добре переносять емпагліфлозин 10 мг та потребують додаткового глікемічного контролю, доза може бути збільшена до 25 мг емпагліфлозину.
	45 - <60	Розпочати терапію із 10 мг емпагліфлозину ^b . Продовжувати прийом 10 мг емпагліфлозину пацієнтам, які вже отримують лікарський засіб ДЖАРДІНС.
	30 - <45 ^b	Розпочати терапію із 10 мг емпагліфлозину. Продовжувати прийом 10 мг емпагліфлозину пацієнтам, які вже отримують лікарський засіб ДЖАРДІНС.
	<30	Емпагліфлозин не рекомендований для застосування
Серцева недостатність (з цукровим діабетом 2 типу або без нього)	≥20	Рекомендована добова доза становить 10 мг емпагліфлозину.
	<20	Через обмежений досвід, емпагліфлозин не рекомендований для застосування.

^a Див. розділи «Побічні реакції», «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості».

Фармакодинаміка» та «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика».

^b Пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу та встановленими серцево-судинними захворюваннями

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

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

Пацієнти з печінковою недостатністю

Пацієнтам з печінковою недостатністю коригування дози не потрібне. Дія емпагліфлозину підсилюється у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю. Досвід застосування емпагліфлозину пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю обмежений, тому цей препарат не рекомендується застосовувати цій категорії пацієнтів (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Пацієнти літнього віку

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

Спосіб застосування

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

Діти.

Безпека та ефективність застосування емпагліфлозину дітям (віком до 18 років) не вивчались, препарат не застосовують цій категорії пацієнтів.

Передозування.

Симптоми

В ході контрольованих клінічних досліджень разові дози до 800 мг емпагліфлозину у здорових добровольців і декілька щоденних доз до 100 мг емпагліфлозину у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу не обумовили 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 людині доз вище 800 мг немає.

Лікування

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

Побічні реакції.

Цукровий діабет 2 типу

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

Серцева недостатність

В дослідженнях EMPEROR взяли участь пацієнти з серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (N = 3 726) та збереженою фракцією викиду (N = 5 985), які приймали емплагліфлозин 10 мг або плацебо. Приблизно половина з цих пацієнтів мали цукровий діабет 2 типу. Найчастішою побічною реакцією за об'єднаними даними досліджень EMPEROR-Reduced та EMPEROR-Preserved була гіповолемія (емплагліфлозин 10 мг: 11,4 %, плацебо: 9,7 %).

Загальний профіль безпеки лікарського засобу ДЖАРДІНС, як правило, відповідав всім досліджуваним показанням до застосування.

Побічні реакції, що виникали у пацієнтів, які отримували емплагліфлозин в ході плацебо-контрольованих досліджень, представлені у таблиці 6.

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

Таблиця 6

Побічні реакції (за даними плацебо-контрольованих досліджень)

Класи системи органів	Дуже часті	Часті	Нечасті	Поодинокі	Рідкісні
-----------------------	------------	-------	---------	-----------	----------

Інфекції та інвазії		Вагінальний кандидоз, вульвовагініт, баланіт та інші інфекції статевих органів ^a Інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрити та уросепсис) ^a		Некротизуючий фасциїт промежини (гангрена Фурн'є) ^{b, *}
Порушення обміну речовин і системи травлення	Гіпоглікемія (при застосуванні з препаратами сульфонілсечовини або інсуліном) ^a	Відчуття спраги		Діабетичний кетоацидоз [*]
Шлунково-кишкові розлади		Закреп		
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини		Свербіж (загальний) Висип	Кропив'янка, ангіоедема	
Розлади з боку судин	Зменшення об'єму міжклітинної рідини ^a			
Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів		Підвищене виділення сечі ^a	Дизурія	Тубулоінтерстиціальний нефрит
Дослідження		Збільшення ліпідів сироватки крові ^a	Підвищення рівня креатиніну в крові/ зниження швидкості клубочкової фільтрації ^a Збільшення гематокриту ^a	

^a Додаткову інформацію див. у підрозділах нижче.

* Див. розділ «Особливості застосування».

-

-

Опис деяких побічних реакцій

Гіпоглікемія

Частота гіпоглікемії залежала від фонові терапії під час відповідних досліджень та була подібною у разі застосування емпагліфлозину і плацебо як монотерапії, як доповнення до метформіну, як доповнення до піоглітазону з метформіном або без нього, як доповнення до

лінагліптину та метформіну, а також у разі застосування комбінації емпагліфлозину з метформіном пацієнтам, що вперше отримували лікування, порівняно з пацієнтами, які застосовували емпагліфлозин і метформін як окремі компоненти раніше. Підвищення частоти легкої гіпоглікемії спостерігалось при введенні емпагліфлозину і плацебо як доповнення до метформіну та сульфонілсечовини (емпагліфлозин у дозі 10 мг - 16,1 %, емпагліфлозин у дозі 25 мг - 11,5 %, плацебо - 8,4 %) та як доповнення до базального інсуліну з метформіном або без нього та з препаратом сульфонілсечовини або без нього (емпагліфлозин у дозі 10 мг - 19,5 %, емпагліфлозин у дозі 25 мг - 28,4 %, плацебо - 20,6 % під час перших 18 тижнів лікування, коли дозу інсуліну не можна було скоригувати, емпагліфлозин у дозі 10 мг - 36,1 %, емпагліфлозин у дозі 25 мг - 36,1 %, плацебо - 35,3 % у ході 78-тижневого дослідження), а також як доповнення до інсуліну у дозованому шприці з метформіном або без нього (емпагліфлозин у дозі 10 мг - 39,8 %, емпагліфлозин у дозі 25 мг - 41,3 %, плацебо - 37,2 % під час перших 18 тижнів лікування, коли дозу інсуліну не можна було скоригувати, емпагліфлозин у дозі 10 мг - 51,1 %, емпагліфлозин у дозі 25 мг - 57,7 %, плацебо - 58 % у ході 52-тижневого дослідження).

У дослідженнях EMPEROR щодо серцевої недостатності подібну частоту гіпоглікемії відзначали при додаванні препарату до сульфонілсечовини або інсуліну (емпагліфлозин 10 мг: 6,5 %, плацебо: 6,7 %).

Тяжка гіпоглікемія (гіпоглікемія, що потребує лікування)

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

У дослідженнях EMPEROR щодо серцевої недостатності спостерігалася схожа частота гіпоглікемії у хворих на цукровий діабет при лікуванні емпагліфлозином та плацебо як доповнення до сульфонілсечовини або інсуліну (емпагліфлозин 10 мг: 2,2 %, плацебо: 1,9 %).

Вагінальний кандидоз, вульвовагініт, баланіт та інші інфекції статевих органів

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

У дослідженнях EMPEROR щодо серцевої недостатності частота даних інфекцій була більш вираженою у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (емпагліфлозин 10 мг: 2,3 %, плацебо: 0,8 %) ніж у пацієнтів без цукрового діабету (емпагліфлозин 10 мг: 1,7 %, плацебо: 0,7 %) при лікуванні емпагліфлозином порівняно з плацебо.

Підвищене виділення сечі

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

У дослідженнях EMPEROR щодо серцевої недостатності посилене сечовивипускання спостерігалось з подібною частотою у пацієнтів, які отримували емпагліфлозин та плацебо (емпагліфлозин 10 мг: 0,9 %, плацебо: 0,5 %).

Інфекції сечовивідних шляхів

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

Зменшення об'єму міжклітинної рідини

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

Підвищення рівня креатиніну в крові/ зниження швидкості клубочкової фільтрації

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

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

У ході дослідження EMPA-REG OUTCOME у пацієнтів, які приймали емпагліфлозин,

спостерігалось початкове зниження рШКФ (середнє значення - 3 мл/хв/1,73 м²). Після цього рШКФ залишалась стабільною протягом безперервного лікування. Середня рШКФ поверталась до початкових значень після припинення лікування, що свідчить про те, що тяжкі порушення гемодинаміки можуть відігравати певну роль у цих змінах функції нирок.

Підвищення рівня ліпідів у сироватці крові

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

Збільшення гемокриту

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

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

або

Роттендорф Фарма ГмбХ, Німеччина/Rottendorf Pharma GmbH, Germany.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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

або

Остенфельдер Штрассе 51-61, 59320 Еннігерлох, Німеччина/ Ostenfelder Strasse 51-61, 59320 Ennigerloh, Germany.