

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Синджарди

Регистрационное удостоверение: ЛП-№(000741)-(РГ-РУ)

Торговое наименование: СИНДЖАРДИ

Группировочное наименование: метформин + эмпаглифлозин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Таблетки 500 мг + 5 мг

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

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

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

Таблетки 850 мг + 5 мг

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

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

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

Таблетки 1000 мг + 5 мг

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

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

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

Таблетки 500 мг + 12,5 мг

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

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

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

Таблетки 850 мг + 12,5 мг

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

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

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

Таблетки 1000 мг + 12,5 мг

действующие вещества: метформина гидрохлорид – 1000,000 мг;

эмпаглифлозин – 12,500 мг;

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

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

Описание

Таблетки 500 мг + 5 мг

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

Таблетки 850 мг + 5 мг

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

Таблетки 1000 мг + 5 мг

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

Таблетки 500 мг + 12,5 мг

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

Таблетки 850 мг + 12,5 мг

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой

розовато-белого цвета. На одной стороне ~~таблетки гравировка символа~~ компании Берингер Ингельхайм и «S12», на другой стороне – гравировка «850».

Таблетки 1000 мг + 12,5 мг

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

Фармакотерапевтическая группа

комбинированные пероральные гипогликемические средства

Код АТХ: A10BD20

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Эмпаглифлозин является обратимым, высокоактивным, селективным и конкурентным ингибитором натрий-зависимого переносчика глюкозы 2 типа (SGLT2) с величиной концентрации, необходимой для ингибирования 50 % активности фермента (IC_{50}), равной 1,3 нмоль. Селективность эмпаглифлозина в 5000 раз превышает селективность натрий-зависимого переносчика глюкозы 1 типа (SGLT1), ответственного за абсорбцию глюкозы в кишечнике.

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

SGLT2 является основным белком-переносчиком, ответственным за реабсорбцию глюкозы из почечных клубочков обратно в кровоток.

Эмпаглифлозин улучшает гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) путем уменьшения реабсорбции глюкозы в почках. Количество глюкозы, выделяемой почками с помощью этого механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Ингибирование SGLT2 у пациентов с СД 2 и

гипергликемией приводит к выведению избытка глюкозы почками.

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

Эмпаглифлозин уменьшает концентрацию глюкозы в плазме крови как в случае приема натощак, так и после еды.

Инсулинонезависимый механизм действия эмпаглифлозина способствует низкому риску возможного развития гипогликемии.

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

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

Метформин – лекарственное средство класса бигуанидов, гипогликемический эффект которого обеспечивается путем снижения базальной и постпрандиальной концентрации глюкозы в крови. Метформин не стимулирует секрецию инсулина и поэтому его прием не приводит к развитию гипогликемии.

Метформину свойственны три механизма действия:

- снижение синтеза глюкозы в печени путем ингибирования

глюконеогенеза и гликогенолиза;

- повышение чувствительности периферических рецепторов к инсулину и утилизации глюкозы клетками;
- замедление всасывания глюкозы в кишечнике.

Метформин стимулирует внутриклеточный синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу.

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

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

Сердечно-сосудистый риск:

В ходе клинического исследования изучалось влияние эмпаглифлозина на частоту сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 и высоким сердечно-сосудистым риском (учитывался один или несколько факторов сердечно-сосудистого риска, в том числе ИБС, заболевания периферических артерий, инфаркт миокарда в анамнезе или инсульт в анамнезе), получающих стандартную терапию, которая включала гипогликемические препараты и препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В качестве первичной конечной точки оценивались случаи сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда без смертельного исхода и инсульта без смертельного исхода. Дополнительными заранее определенными конечными точками были выбраны сердечно-сосудистая смертность, общая смертность, развитие нефропатии или прогрессирующее ухудшение нефропатии, госпитализация по поводу сердечной недостаточности.

Эмпаглифлозин показал значимое снижение риска по первичной конечной точке (оценивались случаи сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда без смертельного исхода и инсульта без смертельного исхода). Эмпаглифлозин улучшал общую выживаемость за счет снижения риска сердечно-сосудистой смерти. Эмпаглифлозин снижал риск госпитализации по

поводу сердечной недостаточности. Также в ходе клинического исследования было показано, что эмпаглифлозин снижал риск возникновения нефропатии или прогрессирующего ухудшения нефропатии.

У пациентов с исходной макроальбуминурией установлено, что эмпаглифлозин существенно чаще по сравнению с плацебо приводил к устойчивой нормо- или микроальбуминурии (отношение рисков 1,82 [95 % ДИ 1,40; 2,37]).

Фармакокинетика

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

Эмпаглифлозин

Всасывание

Эмпаглифлозин после приема внутрь быстро всасывался, максимальная концентрация эмпаглифлозина в плазме крови (C_{max}) достигалась через 1,5 часа. Затем концентрация эмпаглифлозина в плазме снижалась в две фазы. После приема эмпаглифлозина в дозе 10 мг средняя величина площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в период устойчивой концентрации в плазме крови составляла 1870 нмоль х час/л, а величина C_{max} – 259 нмоль/л, а после применения эмпаглифлозина в дозе 25 мг – 4740 нмоль х час/л и 687 нмоль/л, соответственно.

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

У здоровых добровольцев фармакокинетика эмпаглифлозина в дозе 5 мг, применявшегося два раза в день, и эмпаглифлозина в дозе 10 мг, применявшегося один раз в день, была сравнима. Общее воздействие эмпаглифлозина (AUC_{ss}) за 24-часовой период в случае приема препарата в дозе 5 мг два раза в день и в дозе 10 мг один раз в день было сходным. Величина C_{max} эмпаглифлозина, применявшегося в дозе 5 мг два раза в день, была ниже по сравнению с C_{max} эмпаглифлозина, применявшегося в дозе 10 мг один раз в день, однако в первом случае отмечалась более высокая базальная

концентрация эмпаглифлозина в плазме (C_{\min}).

Прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику эмпаглифлозина.

Распределение

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

Метаболизм

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

Выведение

Период полувыведения составлял примерно 12,4 часа. В случае применения эмпаглифлозина один раз в день устойчивая концентрация в плазме крови достигалась после пятой дозы. После перорального применения меченого эмпаглифлозина [^{14}C] у здоровых добровольцев выводилось примерно 95,6 % дозы (через кишечник 41,2 % и почками 54,4 %). Через кишечник большая часть меченого эмпаглифлозина выводилась в неизменном виде. Почками в неизменном виде выводилась только половина меченого эмпаглифлозина.

Фармакокинетика у особых популяций пациентов

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой ($60 < \text{СКФ} < 90$ мл/мин/1,73 м²), средней ($30 < \text{СКФ} < 60$ мл/мин/1,73 м²), тяжелой ($\text{СКФ} < 30$ мл/мин/1,73 м²) степени тяжести и у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности значения AUC эмпаглифлозина увеличивались, соответственно, примерно на 18 %, 20 %, 66 % и 48 % по сравнению с

пациентами с нормальной функцией почек. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести и у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности максимальная концентрация эмпаглифлозина в плазме была сходна с соответствующими значениями у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с почечной недостаточностью легкой и тяжелой степени максимальная концентрация эмпаглифлозина в плазме была примерно на 20 % выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек. Данные популяционного фармакокинетического анализа показали, что общий клиренс эмпаглифлозина уменьшался по мере снижения СКФ, что приводило к увеличению воздействия препарата.

Нарушения функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени (согласно классификации Чайлд-Пью) значения AUC эмпаглифлозина увеличивались, соответственно, примерно на 23 %, 47 % и 75 %, а значения C_{max} , соответственно, примерно на 4 %, 23 % и 48 % (по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени).

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

Дети и подростки до 18 лет

Исследования фармакокинетики эмпаглифлозина у детей и подростков до 18 лет не проводились.

Метформин

Всасывание

После приема внутрь метформин абсорбируется из желудочно-кишечного тракта достаточно полно. Доля невсосавшегося метформина, обнаруженного в кале, составляет 20-30 %. Процесс всасывания метформина характеризуется насыщенностью. Предполагается, что фармакокинетика его всасывания нелинейна. Максимальная концентрация (C_{max}) (примерно 2 мкг/мл или 15 мкмоль) в плазме достигается через 2,5 ч. При применении в рекомендуемых дозах равновесная концентрация метформина в плазме крови

достигается в течение 24-48 ч и, как правило, не превышает 1 мкг/мл. Абсолютная биодоступность у здоровых добровольцев составляет 50-60 %. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и задерживается.

Распределение

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

Метаболизм и выведение

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

Нарушение функции почек

При нарушении функции почек клиренс метформина уменьшается пропорционально клиренсу креатинина, соответственно, период полувыведения увеличивается, концентрация метформина в плазме повышается, повышается риск его кумуляции.

Дети и подростки до 18 лет

При однократном применении в дозе 500 мг у детей и подростков до 18 лет фармакокинетические параметры метформина были сходны с таковыми у здоровых взрослых.

При многократном применении в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней у детей и подростков до 18 лет C_{\max} и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC_{0-t}) метформина были снижены примерно на 33 % и 40 % соответственно, по сравнению со взрослыми пациентами с сахарным

диабетом, которые получали метформин в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. Поскольку доза метформина подбирается индивидуально на основании показателей гликемического контроля, полученные данные имеют ограниченную клиническую значимость.

Показания к применению

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

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

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ препарата;
- Сахарный диабет 1 типа;
- Диабетический кетоацидоз;
- Диабетическая прекома, кома;
- Почечная недостаточность при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²;
- Острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее или рвоте); тяжелые инфекционные заболевания, шок;
- Клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная

недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда);

- Печеночная недостаточность;
- Лактоацидоз;
- Острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности);
- Применение в течение 48 часов до и в течение 48 часов после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества;
- Соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут);
- Обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии.

С осторожностью

- Заболевания желудочно-кишечного тракта, приводящие к потере жидкости;
- Диабетический кетоацидоз в анамнезе;
- Почечная недостаточность средней степени тяжести (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²);
- Применение в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином;
- Хроническая сердечная недостаточность со стабильными гемодинамическими показателями;
- Диета с очень низким содержанием углеводов;
- Злоупотребление алкоголем;
- У лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза на фоне приема метформина;

- Заболевания поджелудочной железы в анамнезе (панкреатит или операция на поджелудочной железе) или низкая секреторная активность бета-клеток поджелудочной железы;
- При комбинированной терапии с инсулином – в случае снижения дозы инсулина;
- Совместное применение с гипотензивными препаратами, диуретиками и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП);
- При инфекциях мочевыводящих путей;
- Возраст старше 75 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

Грудное вскармливание

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

Способ применения и дозы

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

Рекомендуемая доза составляет одну таблетку два раза в день.

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

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

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

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

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

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

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с почечной недостаточностью легкой степени коррекция дозы не требуется.

Однако у таких пациентов необходимо контролировать СКФ перед назначением препарата и как минимум 1 раз в год в течение всего периода терапии препаратом. У пациентов с повышенным риском дальнейшего

прогрессирования почечной недостаточности ~~и у пациентов пожилого~~ возраста необходимо проводить контроль функции почек более часто, например, каждые 3-6 месяцев.

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

Таблица 1. Дозировки для пациентов с почечной недостаточностью

СКФ, мл/мин	Метформин	Эмпаглифлозин
60-89	Максимальная дневная доза – 3000 мг. Возможно снижение дозы при снижении функции почек.	Максимальная дневная доза – 25 мг. Коррекции дозы не требуется.
45-59	Максимальная дневная доза – 2000 мг. Начальная доза не должна превышать половину максимальной дозы.	Коррекции дозы не требуется.
30-44	Максимальная дневная доза – 1000 мг. Начальная доза не должна превышать половину максимальной дозы.	Коррекции дозы не требуется.
<30	Применение метформина противопоказано.	Применение эмпаглифлозина не рекомендуется.

Пациенты пожилого возраста

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

Дети и подростки

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

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата СИНДЖАРДИ у пациентов с нарушением функции печени противопоказано.

Действия при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата

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

Побочное действие

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

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

Нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) или очень редко ($< 1/10000$); выделяются также нежелательные реакции, частота которых неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде наблюдения:

Системно-органный класс	Частота встречаемости	Нежелательная реакция
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	Часто	Кандидозный вагинит, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции ¹ Инфекции мочевыводящих путей (в том числе

		пиелонефрит и уросепсис) ¹
	Частота неизвестна	Некротический фасциит промежности (гангрена Фурнье) ¹
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	Очень часто	Гипогликемия (при совместном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином)
	Часто	Жажда ¹
	Редко	Диабетический кетоацидоз
	Очень редко	Лактоацидоз ²
	Часто	Дефицит/снижение всасывания витамина В ₁₂ ²
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Часто	Нарушения вкусовых ощущений ²
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Нечасто	Гиповолемия ¹
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта³</i>	Очень часто	Снижение аппетита ² Диарея ² Тошнота ² Рвота ² Боль в животе ²
	Часто	Запор
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Очень редко	Гепатит ² Отклонение от нормы показателей функциональных проб печени ²
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>	Часто	Зуд ^{1,2} Сыпь
	Нечасто	Крапивница
	Очень редко	Эритема ²

	Частота неизвестна	Ангионевротический отек ¹
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Часто	Увеличение мочеотделения ¹
	Нечасто	Дизурия ¹
	Очень редко	Тубулоинтерстициальный нефрит ¹
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Часто	Повышение концентрации липидов в плазме крови ¹
	Нечасто	Повышение концентрации креатинина в плазме крови/ снижение скорости клубочковой фильтрации Повышение гематокрита ¹

¹ нежелательные реакции, зафиксированные при монотерапии эмпаглифлозином;

² нежелательные реакции, зафиксированные при монотерапии метформином;

³ желудочно-кишечные симптомы, такие как снижение аппетита, диарея, тошнота, рвота и боль в животе наиболее часто появлялись в самом начале терапии и спонтанно исчезали в большинстве случаев.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гипогликемия

Частота гипогликемии зависела от применявшейся сопутствующей гипогликемической терапии и была сравнима для эмпаглифлозина и плацебо при применении в комбинации с метформином, в комбинации с линаглиптином и метформином, для комбинации эмпаглифлозина с метформином у пациентов, ранее не получавших лечения в сравнении с пациентами, получавшими эмпаглифлозин и метформин как отдельные препараты и как дополнение к стандартной терапии. В случае назначения

эмпаглифлозина в комбинации с производными сульфонилмочевины + метформин (эмпаглифлозин 10 мг: 16,1%, эмпаглифлозин 25 мг: 11,5%, плацебо: 8,4%) или в комбинации с инсулином + метформин (эмпаглифлозин 10 мг: 31,3%, эмпаглифлозин 25 мг: 36,2%, плацебо: 34,7%) частота развития гипогликемии была выше, чем в случае использования плацебо.

Тяжелая гипогликемия (требующая медицинского вмешательства)

Доля пациентов с тяжелой гипогликемией была невысокой (менее 1 %) и сравнимой для эмпаглифлозина и плацебо при применении в комбинации с метформином, и для комбинации эмпаглифлозина с метформином у пациентов, ранее не получавших лечения, в сравнении с пациентами, получавшими эмпаглифлозин и метформин как отдельные препараты и как дополнение к стандартной терапии. Частота случаев тяжелой гипогликемии составляла 0,5%, 0% и 0,5% при применении эмпаглифлозина 10 мг, эмпаглифлозина 25 мг и плацебо, соответственно, на фоне терапии метформином в комбинации с инсулином. При применении эмпаглифлозина на фоне терапии метформином в комбинации с препаратами сульфонилмочевины, а также на фоне терапии метформином в комбинации с линаглиптином ни одного случая тяжелой гипогликемии не наблюдалось.

Инфекции мочевыводящих путей

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

эмпаглифлозина в дозе 25 мг в комбинации с метформином. Частота инфекций мочевыводящих путей у мужчин была небольшой и схожей в лечебных группах.

Генитальные инфекции

Частота развития таких нежелательных явлений как кандидозный вагинит, вульвовагинит, баланит и других генитальных инфекций была выше в случае применения эмпаглифлозина в дозе 10 мг в комбинации с метформином (4,0 %) и эмпаглифлозина в дозе 25 мг в комбинации с метформином (3,9 %), чем при применении плацебо или плацебо в комбинации с метформином (1,3 %). Эти различия в частоте были менее заметными у мужчин. Нежелательные реакции со стороны половых органов были легкой и средней степени тяжести.

Увеличение мочеотделения

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

Гиповолемия

Частота развития гиповолемии (которая выражалась снижением артериального давления, ортостатической артериальной гипотензией, дегидратацией, обмороком) при применении эмпаглифлозина в комбинации с метформином была низкой или сопоставимой с плацебо (эмпаглифлозин в дозе 10 мг в комбинации с метформином (0,6 %), эмпаглифлозин в дозе 25 мг в комбинации с метформином (0,3 %), плацебо в комбинации с метформином (0,1 %). Глюкозурический эффект эмпаглифлозина сопровождается

осмотическим диурезом, который ~~может оказывать влияние на состояние~~ гидратации пациентов в возрасте 75 лет и более. У пациентов в возрасте ≥ 75 лет сообщалось об одном случае гиповолемии у пациента, получающего эмпаглифлозин в дозе 25 мг в качестве дополнения к терапии метформином.

Снижение скорости клубочковой фильтрации и повышение концентрации креатинина в крови

Общая частота снижения скорости клубочковой фильтрации и повышения концентрации креатинина в крови были схожи при применении эмпаглифлозина и плацебо с метформином (повышение концентрации креатинина в крови: эмпаглифлозин 10 мг 0,5 %, эмпаглифлозин 25 мг 0,1 %, плацебо 0,4 %; снижение скорости клубочковой фильтрации: эмпаглифлозин 10 мг 0,1 %, эмпаглифлозин 25 мг 0 %, плацебо 0,2 %). Наблюдалось начальное транзиторное повышение концентрации креатинина в крови (среднее изменение по сравнению с исходным значением после 12 недель: эмпаглифлозин в дозе 10 мг – 0,02 мг/дл, эмпаглифлозин в дозе 25 мг – 0,02 мг/дл) и начальное транзиторное снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (среднее изменение по сравнению с исходным значением после 12 недель: эмпаглифлозин в дозе 10 мг – 1,46 мл/мин/1,73 м², эмпаглифлозин в дозе 25 мг – 2,05 мл/мин/1,73 м²). В долгосрочных исследованиях эти изменения обычно были обратимыми при продолжении лечения или после прекращения приема препарата.

Передозировка

Симптомы

Во время проведения контролируемых клинических исследований при однократном приеме эмпаглифлозина в дозе 800 мг (в 32 раза превышавшей максимальную суточную дозу) здоровыми добровольцами препарат переносился хорошо.

При применении метформина в дозах, достигавших 85 г, гипогликемия не наблюдалась, однако в ряде случаев это привело к развитию лактоацидоза.

Значительная передозировка метформином или наличие сопутствующих факторов риска может привести к лактоацидозу. Лактоацидоз относится к категории неотложных медицинских ситуаций, лечение в таких случаях должно проводиться в стационаре.

Лечение

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Эмпаглифлозин

Диуретики

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

Препараты лития

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

Инсулин и стимуляторы секреции инсулина

При совместном применении эмпаглифлозина с инсулином и стимуляторами секреции инсулина, такими как производные сульфонилмочевины, может

повышаться риск возникновения гипогликемии. В связи с этим необходимо снижать дозы инсулина и стимуляторов секреции инсулина при применении в комбинации с эмпаглифлозином для снижения риска возникновения гипогликемии.

Оценка лекарственных взаимодействий in vitro

Эмпаглифлозин не ингибирует, не инактивирует и не индуцирует изоферменты CYP450. Основным путем метаболизма эмпаглифлозина у человека является глюкуронидация с участием уридин-5'-дифосфоглюкуронозилтрансфераз UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 и UGT2B7. Эмпаглифлозин не ингибирует UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 и UGT2B7. Способность эмпаглифлозина, применяемого в терапевтических дозах, обратимо ингибировать или инактивировать основные изоферменты CYP450 или UGT1A1 невелика. Лекарственные взаимодействия эмпаглифлозина и лекарственных препаратов, являющихся субстратами изоферментов CYP450 и UGT1A1, считаются маловероятными.

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

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

снижения эффективности эмпаглифлозина.

Оценка лекарственных взаимодействий in vivo

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

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

Метформин

Совместное применение противопоказано

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства

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

Совместное применение не рекомендуется

Алкоголь

При острой алкогольной интоксикации увеличивается риск развития лактоацидоза, особенно в случае недостаточного питания, соблюдения низкокалорийной диеты или печеночной недостаточности. Во время приема

препарата следует избегать приема ~~алкоголя и лекарственных средств,~~
содержащих этанол.

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

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

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

Комбинации, требующие осторожности

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

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

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

Диуретики: одновременный прием «петлевых» диуретиков может привести к

развитию лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности.

Назначаемые в виде инъекций β_2 -адреномиметики: повышают концентрацию глюкозы в крови вследствие стимуляции β_2 -адренорецепторов. В этом случае необходим контроль концентрации глюкозы в крови. При необходимости рекомендуется назначение инсулина.

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

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

Нифедитин повышает абсорбцию и C_{\max} метформина.

Инсулин и стимуляторы секреции инсулина

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

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

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

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

Метформин может снижать действие антикоагулянтов непрямого действия.

Особые указания

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

Диабетический кетоацидоз

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

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

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

Более высокий риск развития диабетического кетоацидоза при приеме препарата СИНДЖАРДИ возможен у пациентов, находящихся на диете с очень низким содержанием углеводов (так как эта комбинация может дополнительно увеличить образование кетоновых тел), пациентов с острым заболеванием, пациентов с заболеваниями поджелудочной железы, предполагающими дефицит инсулина (например, сахарный диабет типа 1, панкреатит в анамнезе или операции на поджелудочной железе), при снижении дозы инсулина (включая неэффективную работу инсулиновой помпы), пациентов, злоупотребляющих алкоголем, пациентов с тяжелой дегидратацией и пациентов с кетоацидозом в анамнезе. У таких пациентов препарат СИНДЖАРДИ должен применяться с осторожностью. У пациентов,

получающих препарат СИНДЖАРДИ, ~~следует рассмотреть вопрос о~~ мониторинге кетоацидоза и временном прекращении приема препарата СИНДЖАРДИ в клинических ситуациях, предрасполагающих к развитию кетоацидоза (например, длительное голодание из-за острого заболевания или хирургического вмешательства). В таких ситуациях следует рассмотреть вопрос о мониторинге кетонов, даже если прием препарата СИНДЖАРДИ был прекращен.

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

Лактоацидоз

Лактоацидоз – очень редкое, но серьезное метаболическое осложнение, как правило, выражающееся в ухудшении функции почек, кардиореспираторных заболеваниях или сепсисе. Острое нарушение функции почек сопровождается накоплением метформина, что повышает риск развития лактоацидоза.

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

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

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

Пациенты должны быть проинформированы о риске развития лактоацидоза.

Лактоацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болью в животе,

мышечными судорогами, астенией и гипотермией с последующим развитием комы. В случае подозрительных симптомов пациент должен прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу.

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

Применение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств

Внутрисосудистое применение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств во время радиологических исследований может привести к почечной недостаточности и, соответственно, к накоплению метформина и риску возникновения лактоацидоза. Прием метформина необходимо отменить за 48 часов до или во время рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств и следует возобновлять не ранее чем через 48 часов после окончания исследования и только после того, как будет повторно оценена и признана нормальной функция почек.

Некротический фасциит промежности (гангрена Фурнье)

При применении ингибиторов SGLT2, включая эмпаглифлозин, у пациентов и женского и мужского пола, сообщалось о случаях некротического фасциита промежности (также известного как гангрена Фурнье), редкой, но серьезной и опасной для жизни некротизирующей инфекции. Серьезные исходы включали госпитализацию, множественные хирургические вмешательства и смерть.

В случае если у пациента, принимающего препарат СИНДЖАРДИ, развиваются такие симптомы как боль или болезненная чувствительность, покраснение, отек в области гениталий или промежности, лихорадка, недомогание, его необходимо обследовать на предмет наличия некротического фасциита. При подозрении на некротический фасциит применение препарата СИНДЖАРДИ должно быть прекращено и назначена срочная терапия антибиотиками широкого спектра и, в случае необходимости,

иссечение и удаление некротических тканей.

Влияние на функцию почек

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

Препарат СИНДЖАРДИ противопоказан пациентам с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² и применение препарата должно быть прекращено в случае наличия состояний, влияющих на функцию почек.

Функция сердца

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

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

Поражение печени

В ходе клинических исследований были получены сообщения о случаях

поражения печени у пациентов, получавших эмпаглифлозин. Причинно-следственная взаимосвязь между применением эмпаглифлозина и поражением печени не установлена.

Повышение уровня гематокрита

Наблюдались случаи повышения уровня гематокрита на фоне терапии эмпаглифлозином.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов в возрасте 75 лет и более имеется повышенный риск гиповолемии. Поэтому у таких пациентов препарат СИНДЖАРДИ должен применяться с осторожностью.

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

Применение у пациентов с риском гиповолемии

Согласно механизму действия, прием ингибиторов SGLT2 может приводить к умеренному снижению артериального давления. Поэтому следует применять препарат с осторожностью в тех случаях, когда снижение артериального давления нежелательно, например, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями; пациентов, принимающих гипотензивные препараты (со случаями артериальной гипотензии в анамнезе), а также у пациентов старше 75 лет.

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

Инфекции мочевыводящих путей

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

Хирургические вмешательства

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

Витамин В12

Риск снижения уровня витамина В12 повышается с увеличением дозы метформина, продолжительности лечения и/или у пациентов с известными факторами риска развития дефицита витамина В12. В случае подозрения на дефицит витамина В12 (например, при анемии или нейропатии) следует контролировать уровень витамина В12 в сыворотке крови. Периодический мониторинг витамина В12 может потребоваться пациентам с факторами риска развития дефицита витамина В12. Терапию метформином следует продолжать до тех пор, пока она хорошо переносится и отсутствуют противопоказания, а необходимое корректирующее лечение дефицита витамина В12 проводится в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями.

Результаты лабораторного исследования мочи

Согласно механизму действия у пациентов, принимающих препарат

СИНДЖАРДИ, определяется глюкоза в моче.

Увеличение частоты ампутаций нижних конечностей

В долгосрочных клинических исследованиях другого ингибитора SGLT2 наблюдалось увеличение частоты ампутаций нижних конечностей (преимущественно пальцев стоп). Неизвестно, вызывает ли терапия другими ингибиторами SGLT2 данное осложнение. Пациентам с сахарным диабетом, в том числе, получающим препарат СИНДЖАРДИ, следует рекомендовать постоянный профилактический уход за стопами в обязательном порядке.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

Форма выпуска

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

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

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

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не следует принимать препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

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

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия

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

Производитель

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ

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

или

Берингер Ингельхайм Эллас Сингл Мембер С.А.

5-й км Пайания-Маркопуло, Коропи Аттики, 19441, Греция

Организация, уполномоченная на принятие претензий от потребителей

ООО «Берингер Ингельхайм»

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

Тел: +7 495 544 50 44

Факс: +7 495 544 56 20