

# ЭМГЛИЗИН

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

**Торговое название:** Эмглизин.

**Международное непатентованное название:** эмпаглифлозин.

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

**Состав:** каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: Эмпаглифлозин MS 25 мг.

**Фармакотерапевтическая группа:** Гипогликемическое средство для перорального применения - ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа.

**Код АТХ:** A10BK03.

**Фармакологическое действие:**

*Фармакодинамика:*

Гипогликемическое средство для приема внутрь. Ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа с величиной концентрации, необходимой для ингибирования 50% активности фермента (IC50), равной 1,3 нмоль. Селективность эмпаглифлозина к натрийзависимому переносчику глюкозы 2 типа в 5000 раз превышает селективность к натрийзависимому переносчику глюкозы 1 типа, ответственному за абсорбцию глюкозы в кишечнике.

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

Натрийзависимый переносчик глюкозы 2 типа является основным белком-переносчиком, ответственным за реабсорбцию глюкозы из почечных клубочков обратно в кровоток.

Эмпаглифлозин улучшает гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) путем уменьшения реабсорбции глюкозы в почках. Количество глюкозы, выделяемой почками с помощью этого механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и СКФ. Ингибирование натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа у пациентов с СД 2 и гипергликемией приводит к выведению избытка глюкозы почками.

Эмпаглифлозин (в дозе 10 мг и 25 мг) уменьшает концентрацию глюкозы в плазме крови как в случае приема натошак, так и после еды.

Механизм действия эмпаглифлозина не зависит от функционального состояния β-клеток поджелудочной железы и метаболизма инсулина, что способствует низкому риску возможного развития гипогликемии. Было отмечено положительное влияние эмпаглифлозина на суррогатные маркеры функции β-клеток, включая индекс HOMA-β (модель 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 АД.

В клинических исследованиях было доказано статистически значимое снижение гликозилированного гемоглобина (HbA1c), уменьшение концентрации глюкозы плазмы натошак, а также снижение АД и массы тела.

Эмпаглифлозин способствует снижению случаев сердечно-сосудистой смерти и уменьшает риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Снижает риск возникновения нефропатии или прогрессирующее ухудшение нефропатии.

У пациентов с исходной макроальбуминурией эмпаглифлозин существенно чаще по сравнению с плацебо приводил к устойчивой нормо- или микроальбуминурии.

*Фармакокинетика:*

После приема внутрь эмпаглифлозин быстро всасывается из ЖКТ, Стах эмпаглифлозина в плазме крови достигается через 1,5 ч. Затем концентрация эмпаглифлозина в плазме снижается двухфазно: с быстрой фазой распределения и относительно медленной конечной фазой. После приема препарата в дозе 25 мг 1 раз/сут средняя величина AUC в равновесном состоянии составляла 4740 нмоль×ч/л, а Стах - 687 нмоль/л. Прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику эмпаглифлозина.

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

В равновесном состоянии кажущийся Vd составлял приблизительно 73,8 л. Связывание с белками плазмы - 86%. Основной путь метаболизма эмпаглифлозина у человека - глюкуронизация с участием уридин-5'-дифосфо-глюкуронозилтрансфераз UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 и UGT1A9. Наиболее часто выявляемыми метаболитами эмпаглифлозина являются три глюкуроновых конъюгата (2-O, 3-O и 6-O глюкуронид). Системное влияние каждого метаболита невелико (менее 10% от общего влияния эмпаглифлозина).

T1/2 составляет приблизительно 12,4 ч. При применении эмпаглифлозина 1 раз/сутки C<sub>ss</sub> в плазме крови достигалась после пятой дозы. После приема внутрь меченого эмпаглифлозина [14C] у здоровых добровольцев выводилось примерно 96% дозы (через кишечник - 41%, почками - 54%). Через кишечник большая часть меченого вещества выводилась в неизменном виде. Почками в неизменном виде выводилась только половина меченого вещества.

У пациентов с почечной недостаточностью Стах эмпаглифлозина в плазме возрастала примерно на 20%, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Данные популяционного фармакокинетического анализа показали, что общий клиренс эмпаглифлозина уменьшался по мере снижения СКФ, что приводило к увеличению воздействия.

У пациентов с нарушениями функции печени легкой, средней и тяжелой степени тяжести (согласно классификации Чайлд-Пью) значения AUC эмпаглифлозина увеличивались примерно на 23%, 47% и 75% соответственно, а значения Стах примерно на 4%, 23% и 48% соответственно (по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени).

**Показания к применению:**

Сахарный диабет типа 2 у взрослых пациентов с неадекватным

гликемическим контролем в дополнение к диетотерапии и физическим упражнениям:

- в качестве монотерапии;
  - в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин. Препарат показан пациентам с сахарным диабетом типа 2 и высоким сердечно-сосудистым риском\* в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения:
  - общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности;
  - сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности.
- \*Высокий сердечно-сосудистый риск определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без).

**Противопоказания:**

гиперчувствительность к эмпаглифлозину и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата; сахарный диабет типа 1; диабетический кетоацидоз; редкие наследственные нарушения (дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция); почечная недостаточность при СКФ <45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; применение в комбинации с аналогами ГПП-1 (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности); беременность и период грудного вскармливания; возраст старше 85 лет; возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности).

**Беременность и период лактации:**

Применение эмпаглифлозина во время беременности противопоказано ввиду недостаточности данных по эффективности и безопасности.

Применение эмпаглифлозина в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения эмпаглифлозина в период грудного вскармливания кормление грудью следует прекратить.

**Способ применения и дозы:**

Таблетки следует принимать внутрь, запивая водой. Препарат Эмглизин можно принимать независимо от приема пищи в любое время дня.

*Монотерапия или комбинированная терапия сахарного диабета 2 типа.*

Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг 1 раз в сутки. В случае если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, доза может быть увеличена до 25 мг 1 раз в сутки.

Максимальная суточная доза составляет 25 мг.

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

*Терапия сердечной недостаточности.*

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

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

*Применение препарата в особых группах пациентов.*

Применение препарата у пациентов с почечной недостаточностью при СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> противопоказано. Пациентам с СКФ ≥30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> коррекции дозы не требуется. Эмпаглифлозин не должен применяться у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности или у находящихся на гемодиализе. Пациентам с нарушениями функции печени коррекции дозы не требуется.

Коррекции дозы эмпаглифлозина в зависимости от возраста не требуется. У пациентов в возрасте 75 лет и старше следует учитывать повышенный риск гиповолемии. У пациентов в возрасте 85 лет и старше начинать терапию не рекомендуется в связи с ограниченным опытом применения.

**Побочные действия:**

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получавших эмпаглифлозин в плацебо-контролируемых исследованиях, представлены ниже. Нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000) или очень редко (<1/10000); выделяются также НР, частота которых неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных). **Инфекционные и паразитарные заболевания:** часто - вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей. **Со стороны обмена веществ и питания:** очень часто - гипогликемия (при совместном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином); редко - диабетический кетоацидоз.

**Со стороны кожи и подкожных тканей:** часто - зуд (генерализованный), сыпь на коже; нечасто - крапивница; частота неизвестна - ангионевротический отек.

**Нарушения со стороны сосудов:** нечасто - гиповолемия. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** часто - увеличение мочевыделения; нечасто - дисурия. **Общие расстройства и нарушения в месте введения:** часто - жажда.

**Лабораторные и инструментальные данные:** часто - повышение концентрации липидов в плазме крови; нечасто - снижение СКФ, повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение гематокрита.

**Передозировка:**

**Симптомы:** во время проведения контролируемых клинических исследований у здоровых добровольцев однократные дозы эмпаглифлозина, достигавшие 800 мг (в 32 раза превышавшие максимальную суточную дозу), и многократные дозы,

достигавшие 100 мг (в 4 раза превышавшие максимальную суточную дозу) у пациентов с СД2 переносились хорошо. Наблюдавшееся увеличение объема мочи не зависело от величины дозы и не имело клинического значения. **Лечение:** в случае передозировки эмпаглифлозина поддерживающее лечение должно проводиться соответственно клиническому состоянию пациента. Выведение эмпаглифлозина с помощью гемодиализа не изучалось.

**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:**

*Фармакодинамическое взаимодействие.*

**Диуретики.** Эмпаглифлозин может усилить диуретический эффект тиазидных и "петлевых" диуретиков, что, в свою очередь, может увеличить риск развития дегидратации и артериальной гипотензии.

Инсулин и препараты, усиливающие его секрецию, такие как производные сульфонилмочевины, могут увеличить риск гипогликемии. Поэтому при одновременном применении эмпаглифлозина с инсулином и препаратами, усиливающими его секрецию, может потребоваться снижение их дозы, во избежание риска развития гипогликемии.

*Фармакокинетическое взаимодействие.*

Оценка лекарственного взаимодействия *in vitro*. Эмпаглифлозин не ингибирует, не инактивирует и не индуцирует изоферменты CYP450. Основным путем метаболизма эмпаглифлозина у человека является глюкуронидация с участием уридин-5'-дифосфо-глюкуронозилтрансфераз UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 и UGT1A9. Эмпаглифлозин не ингибирует UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 или UGT2B7. Лекарственные взаимодействия эмпаглифлозина и лекарственных препаратов, являющихся субстратами изоферментов CYP450 и UGT, считаются маловероятными. Совместное применение с известными индукторами ферментов UGT не рекомендуется из-за потенциального риска снижения эффективности эмпаглифлозина. При необходимости применения индукторов UGT следует проводить мониторинг гликемического контроля для оценки эффективности терапии эмпаглифлозином.

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 взаимодействие с препаратами, которые являются субстратами для 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.

Оценка лекарственного взаимодействия *in vivo*. При совместном применении эмпаглифлозина с другими часто используемыми лекарственными препаратами клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось. Результаты фармакокинетических исследований свидетельствуют об отсутствии необходимости изменять дозу препарата Эмглизин при одновременном его применении с часто используемыми лекарственными препаратами.

Фармакокинетика эмпаглифлозина не меняется у здоровых добровольцев в случае его совместного применения с метформин, глмепиридом, пиоглитазоном, ситаглиптином, линagliптином, варфарином, верапамилом, рамиприлом, симвастатином и у пациентов с СД 2 в случае совместного применения с 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, глмеперида, пиоглитазона, ситаглиптина, линаглиптина, варфарина, дигоксина, рамиприла, симвастина, гидрохлоротиазида, торасемиды и пероральных контрацептивных препаратов у здоровых добровольцев.

**Особые указания:**

**Кетоацидоз.** При применении эмпаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом сообщалось о случаях кетоацидоза, серьезного и опасного для жизни состояния, требующего срочной госпитализации, в т.ч. с летальным исходом. В некоторых из этих случаев проявления были атипичными и выражались в умеренном повышении концентрации глюкозы крови (не более 14 ммоль/л (250 мг/дл)). Риск развития кетоацидоза должен учитываться в случае появления таких неспецифических симптомов, как тошнота, рвота, отсутствие аппетита, боль в животе, выраженная жажда, затруднение дыхания, дезориентация, немотивированная утомляемость или сонливость.

При появлении таких симптомов пациент должен быть незамедлительно госпитализирован и обследован на предмет кетоацидоза, независимо от показателей концентрации глюкозы в крови. При диагностированном кетоацидозе или подозрении на него терапия эмпаглифлозином должна быть немедленно прекращена, пациента следует обследовать и начинать проведение соответствующей терапии.

Перед началом применения эмпаглифлозина следует определить наличие в анамнезе пациента факторов риска, предрасполагающих к кетоацидозу. К числу пациентов, у которых возможен более высокий риск развития кетоацидоза при приеме препарата Эмглизин, относятся пациенты, находящиеся на диете с очень низким содержанием углеводов (в этом случае данная комбинация может еще больше увеличить продукцию кетонов в организме), пациенты с острыми заболеваниями, пациенты с заболеваниями поджелудочной железы, предполагающими дефицит инсулина (например, сахарный диабет 1 типа, панкреатит в анамнезе или операции на поджелудочной железе), при снижении дозы инсулина (включая неэффективную работу инсулиновой помпы), пациенты, злоупотребляющие алкоголем, пациенты с выраженной дегидратацией и пациенты с кетоацидозом в анамнезе. У таких пациентов препарат Эмглизин следует применять с осторожностью. У пациентов, получающих терапию эмпаглифлозином, следует рассмотреть вопрос о временном прекращении приема препарата Эмглизин в клинических

ситуациях, предрасполагающих к развитию кетоацидоза (например, длительное голодание из-за острого заболевания или хирургического вмешательства). В таких ситуациях рекомендуется проведение мониторинга содержания кетонов (предпочтительнее в крови, чем в моче), даже если прием препарата Эмглизин был прекращен.

Клинические исследования показали, что лечение эмпаглифлозином не приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска. Применение эмпаглифлозина в дозе 25 мг не приводит к удлинению интервала QT.

**Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье).** При применении ингибиторов SGLT2, включая эмпаглифлозин, у пациентов и женского и мужского пола, сообщалось о случаях некротизирующего 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 Эмглизин, развиваются такие симптомы как боль или болезненная чувствительность, покраснение, отек в области гениталий или промежности, лихорадка, недомогание, его необходимо обследовать на предмет наличия некротизирующего фасциита. При подозрении на некротизирующий фасциит применение препарата Эмглизин должно быть прекращено и назначена срочная терапия антибиотиками широкого спектра и, в случае необходимости, иссечение некротических тканей.

**Применение у пациентов с нарушением функции почек.** Применение препарата у пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>противопоказано.

**Мониторирование функции почек.** Рекомендуется контролировать функцию почек перед назначением Эмглизин и периодически во время лечения (как минимум, 1 раз в год), а также перед назначением сопутствующей терапии, которая может отрицательно повлиять на функцию почек.

**Пациенты пожилого возраста.** У пациентов в возрасте 75 лет и старше имеется повышенный риск обезвоживания, поэтому препарат Эмглизин следует назначать с осторожностью в данной возрастной группе пациентов. У таких пациентов, получавших эмпаглифлозин, более часто (по сравнению с пациентами, получавшими плацебо) отмечались нежелательные реакции, обусловленные гиповолемией.

Опыт применения эмпаглифлозина у пациентов старше 85 лет ограничен, поэтому назначать препарат Эмглизин пациентам старше 85 лет не рекомендуется.

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

Согласно механизму действия, прием препарата Эмглизин может приводить к умеренному снижению АД. Поэтому следует применять препарат с осторожностью в тех случаях, когда снижение АД нежелательно, например, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями; у пациентов, принимающих гипотензивные препараты (со случаями артериальной гипотензии в анамнезе), а также у пациентов старше 75 лет. В случае если у пациента, принимающего препарат Эмглизин, развиваются состояния, которые могут привести к потере жидкости (например, при заболеваниях ЖКТ), следует тщательно мониторировать состояние пациента, АД, а также контролировать гематокрит и электролитный баланс. Может потребоваться временное, вплоть до восстановления водного баланса, прекращение приема препарата.

Осложненные инфекции мочевыводящих путей. Случаи развития осложненных инфекций мочевыводящих путей, включая пиелонефрит и уросепсис, отмечались у пациентов, принимавших эмпаглифлозин. В случае развития осложненных инфекций мочевыводящих путей необходимо временное прекращение терапии эмпаглифлозином.

**Лабораторный анализ мочи.** Согласно механизму действия, у пациентов, принимающих препарат Эмглизин, определяется глюкоза в моче.

**Увеличение частоты ампутации нижних конечностей.** В долгосрочных клинических исследованиях другого ингибитора SGLT2 наблюдалось увеличение частоты ампутаций нижних конечностей (преимущественно пальцев стоп). Известно, вызывает ли терапия другими ингибиторами SGLT2 данное осложнение. Пациентам с сахарным диабетом, в т.ч. получающим препарат Эмглизин, следует рекомендовать постоянный профилактический уход за стопами в обязательном порядке.

**Поражение печени.** Причинно-следственная взаимосвязь между применением эмпаглифлозина и поражением печени не установлена.

**Повышение уровня гематокрита.** Наблюдался случай повышения уровня гематокрита на фоне терапии эмпаглифлозином.

**Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.**

Клинических исследований по влиянию эмпаглифлозина на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводилось. Пациентам следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, т.к. при применении препарата Эмглизин (особенно в комбинации с производным сульфонилмочевины и/или инсулином) может развиваться гипогликемия.

**Форма выпуска:**

2 таблетки, покрытых пленочной оболочкой в алу-алу блистере. 7 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.

**Условия хранения:** Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности:**

Указано на упаковке. Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска:**

По рецепту врача.



Произведено для:  
**BELINDA Laboratories**  
Лондон, Великобритания  
Производитель:  
High-Q Pharmaceuticals,  
Карачи, Пакистан