

ЭМГЛИЗИН МЕТ

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Эмглизин Мет.
Международное непатентованное название: эмгалифлозин + метформин.
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Состав: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: эмгалифлозин MS 12,5 мг
Метформина гидрохлорид USP 850 мг.
Фармакотерапевтическая группа: Комбинированные пероральные гипогликемические средства.
Код АТХ: A10BD20.
Фармакологическое действие:
Фармакодинамика:
Эмгалифлозин является обратимым, высокоактивным, селективным и конкурентным ингибитором натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (SGLT2) с величиной концентрации, необходимой для ингибирования 50% активности фермента (IC₅₀), равной 1,3 нмоль. Селективность эмгалифлозина в 5000 раз превышает селективность натрийзависимого переносчика глюкозы 1 типа (SGLT1), ответственного за абсорбцию глюкозы в кишечнике.
Кроме того, было установлено, что эмгалифлозин 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.
Эмгалифлозин 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 эмгалифлозина; этот эффект продолжался на протяжении 24 ч. Увеличение выведения глюкозы почками сохранялось до конца 4-недельного периода лечения, состоявшего при применении эмгалифлозина 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.
Эмгалифлозин уменьшает концентрацию глюкозы в плазме крови как в случае приема натошак, так и после еды.
Инсулинонезависимый механизм действия эмгалифлозина способствует низкому риску возможного развития гипогликемии.
Эффект эмгалифлозина не зависит от функционального состояния β-клеток поджелудочной железы и метаболизма инсулина. Было отмечено положительное влияние эмгалифлозина на суррогатные маркеры функции β-клеток, включая индекс HOMA-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 эмгалифлозина, сопровождается небольшим увеличением диуреза, который может способствовать умеренному снижению АД.
Метформин - лекарственное средство класса биганидов, 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. В терапевтических дозах оказывает благоприятное влияние на метаболизм липидов: уменьшает концентрацию общего холестерина в плазме крови, холестерина в составе ЛПНП и триглицеридов.
Фармакокинетика:
Ниже приведены положения, отражающие фармакокинетические свойства отдельных действующих веществ препарата Эмглизин Мет.
После приема внутрь эмгалифлозин быстро всасывается из ЖКТ, С_{max} эмгалифлозина в плазме крови достигается через 1,5 ч. Затем концентрация эмгалифлозина 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 С_{max} - 687 нмоль/л. Прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику эмгалифлозина.
Фармакокинетика эмгалифлозина 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 эмгалифлозина у человека - глюкуронизация с участием уридин-5'-дифосфо-глюкурозилтрансфераз UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 и UGT1A9. Наиболее часто выявляемыми метаболитами эмгалифлозина являются три глюкуроновых конъюгата (2-О, 3-О и 6-О глюкуронид). Системное влияние каждого метаболита невелико (менее 10% от общего влияния эмгалифлозина). T_{1/2} составляет приблизительно 12,4 ч. При применении эмгалифлозина 1 раз/сутки C_{ss} в плазме крови достигалась после пятой дозы. После приема внутрь меченого эмгалифлозина [¹⁴C] у здоровых добровольцев выводилось примерно 96% дозы (через кишечник - 41%, почками - 54%). Через кишечник большая часть меченого вещества выводилась в неизмененном виде. Почками в неизмененном виде выводилась только половина меченого вещества.
У пациентов с почечной недостаточностью С_{max} эмгалифлозина в плазме возрастала примерно на 20%, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Данные популяционного фармакокинетического анализа показали, что общий клиренс эмгалифлозина 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 эмгалифлозина увеличивались примерно на 23%, 47% и 75% соответственно, а значения С_{max} примерно на 4%, 23% и 48% соответственно (по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени).
Метформин.
Всасывание. После приема внутрь метформин абсорбируется из ЖКТ достаточно полно. Доля невошедшего метформина, обнаруженного в кале, составляет 20-30%. Процесс всасывания метформина характеризуется насыщаемостью. Предполагается, что фармакокинетика его всасывания нелинейна. С_{max} (примерно 2 мкг/мл или 15 нмоль) в плазме достигается через 2,5 ч. При применении в рекомендуемых дозах C_{ss} 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. С_{max} в крови ниже С_{max} в плазме крови и достигается примерно за то же время. Метформин проникает в эритроциты. Вероятно, эритроциты представляют собой вторичный компартмент распределения метформина. Средний Vd 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 КК), что свидетельствует о наличии активной канальцевой секреции. T_{1/2} составляет приблизительно 6,5 ч.
Фармакокинетика у особых групп пациентов.
Нарушение функции почек. При нарушении функции почек клиренс метформина уменьшается пропорционально КК, соответственно, T_{1/2} 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 взрослых.
При многократном применении в дозе 500 мг 2 раза/сут в течение 7 дней у детей и подростков до 18 лет С_{max} и 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/сут в течение 14 дней. Поскольку доза метформина подбирается индивидуально на основании показателей гликемического контроля, полученные данные имеют ограниченную клиническую значимость.
Показания к применению:
Препарат Эмглизин Мет 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 максимальной 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 эмгалифлозином и метформином в виде отдельных препаратов.
Противопоказания:
Повышенная чувствительность к эмгалифлозину, метформину или любому из вспомогательных веществ

препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; диабетическая прекома, кома; почечная недостаточность при СКФ <45 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 т.ч. 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 лактации (грудного вскармливания); возраст 85 лет и старше; детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности); применение в течение 48 ч до и в течение 48 ч 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 ЖКТ, приводящие к потере жидкости; диабетический кетоацидоз (ДКА) в анамнезе; почечная недостаточность средней степени тяжести (СКФ 45–59 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; заболевания поджелудочной железы в анамнезе (панкреатит или операция на поджелудочной железе) или низкая секреторная активность β-клеток поджелудочной железы; при комбинированной терапии с инсулином — в случае снижения дозы инсулина; совместное применение с гипотензивными препаратами, диуретиками и НПВП; инфекции мочевыводящих путей; возраст старше 75 лет.
Беременность и период лактации:
Применение препарата Эмглизин Мет во время беременности противопоказано ввиду недостаточности данных по эффективности и безопасности.
Применение в период грудного вскармливания противопоказано.
Способ применения и дозы:
Взрослые пациенты с нормальной функцией почек (СКФ ≥ 90 мл/мин).
Рекомендуемая доза составляет 1 таблетка 2 раза в сутки.
Режим дозирования препарата должен быть откорректирован в индивидуальном порядке с учетом характера текущей гипогликемической терапии, ее эффективности и переносимости. Максимальная рекомендуемая суточная доза препарата Эмглизин Мет составляет 25 мг эмгалифлозина и 2000 мг метформина.
Когда препарат Эмглизин Мет следует принимать во время еды с целью уменьшения нежелательных явлений со стороны ЖКТ, вызываемых метформином.
Для пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии на фоне монотерапии метформином либо в комбинации с другими гипогликемическими препаратами, препарат Эмглизин Мет обычно должен назначаться таким образом, чтобы доза эмгалифлозина составляла 5 мг 2 раза/сут (суточная доза 10 мг), а доза метформина оставалась такой же, как ранее. У пациентов, хорошо переносящих суточную дозу эмгалифлозина 10 мг и при необходимости улучшения контроля гликемии, она может быть увеличена до 25 мг.
Для пациентов, ранее получавших монотерапию эмгалифлозином, препарат Эмглизин Мет назначают таким образом, чтобы суточная доза эмгалифлозина была такой же, как ранее.
Для пациентов, ранее получавших комбинацию эмгалифлозина и метформина в виде двух отдельных препаратов, препарат Эмглизин Мет должен назначаться таким образом, чтобы дозы эмгалифлозина и метформина были такими же, как ранее.
Когда препарат Эмглизин Мет 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 дозировка препарата Эмглизин Мет не подходит, от приема комбинированного препарата следует отказаться и продолжить терапию двумя отдельными препаратами эмгалифлозина и метформина.
Дозировки для пациентов с почечной недостаточностью:

СКФ, мл/мин	Метформин	Эмгалифлозин
60-89	Максимальная дневная доза - 3000 мг. Возможно снижение дозы при снижении функции почек.	Максимальная дневная доза - 25 мг.
45-59	Максимальная дневная доза - 2000 мг. Начальная доза не должна превышать половину максимальной дозы.	Начинать лечение эмгалифлозином не следует. Доза должна быть снижена до максимальной суточной дозы в 10 мг или сохранена на этом уровне.
30-44	Максимальная дневная доза - 1000 мг. Начальная доза не должна превышать половину максимальной дозы.	Применение эмгалифлозина не рекомендуется.
<30	Применение метформина противопоказано.	Применение эмгалифлозина 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 в возрасте до 18 лет противопоказано в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности.
Пациенты с нарушением функции печени. Применение препарата Эмглизин Мет 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.
Побочные действия:
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 эмгалифлозина 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-органному 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 нежелательные реакции, частота которых неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).
Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде наблюдения
Инфекционные и паразитарные заболевания: часто — кандидозный вагинит, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции¹, инфекции мочевыводящих путей (в т.ч. пиелонефрит и уросепсис)¹; частота неизвестна — некротический фасциит промежности (гангрена Фурье)¹.
Со стороны обмена веществ и питания: очень часто — гипогликемия (при совместном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином); часто — жажда²; редко — ДКА; очень редко — лактоацидоз³, снижение всасывания витамина B12^{2,3}.
Со стороны нервной системы: часто — нарушения вкусовых ощущений².
Со стороны сосудов: нечасто — гиповолемия¹.
Со стороны ЖКТ: очень часто — снижение аппетита^{2,4}, диарея^{2,4}, тошнота^{2,4}, рвота^{2,4}, боль в животе^{2,4}.
Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко — гепатит², отклонение от нормы показателей функциональных проб печени².
Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто — зуд^{1,2}, сыпь; нечасто — крапивница; очень редко — эритема²; частота неизвестна — ангионевротический отек¹.
Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто — увеличение мочеотделения¹; нечасто — дизурия¹.
Лабораторные и инструментальные данные: часто — повышение концентрации липидов в плазме крови¹; нечасто — повышение концентрации креатинина в плазме крови/снижение СКФ, повышение гематокрита¹.
¹Нежелательные реакции, зафиксированные при монотерапии эмгалифлозином.
²Нежелательные реакции, зафиксированные при монотерапии метформином.
³Длительное лечение метформином сопровождалось снижением всасывания витамина B12, которое в очень редких случаях могло приводить к клинически значимому дефициту витамина B12, например, меланобластной анемии.
⁴Желудочно-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.
Передозировка:
Симптомы: во время проведения контролируемых клинических исследований при однократном приеме эмгалифлозина 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 метформина или наличие сопутствующих факторов риска может привести к лактоацидозу. Лактат-ацидоз относится к категории неотложных медицинских ситуаций, лечение в таких случаях должно проводиться в стационаре.
Лечение: в случае передозировки рекомендуется удаление неабсорбированного препарата из ЖКТ, осуществление клинического контроля и проведение симптоматического лечения. Самым

эффективным методом выведения лактата и метформина является гемодиализ; возможность выведения эмгалифлозина с помощью гемодиализа не изучалась.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:

проводились фармакокинетические исследования по лекарственным взаимодействиям компонентов препарата Эмглизин Мет: эмгалифлозина и метформина.

Эмгалифлозин.

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

Инсулин и стимуляторы секреции инсулина. При совместном применении эмгалифлозина 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 эмгалифлозином для снижения риска возникновения гипогликемии.

Оценка лекарственных взаимодействий in vitro. Эмгалифлозин не ингибирует, не инактивирует и не индуцирует изоферменты CYP450. Основным путем метаболизма эмгалифлозина у человека является глюкуронидация с участием УДФ-ГТ (UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 и UGT2B7). Эмгалифлозин не ингибирует UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 и UGT2B7. Способность эмгалифлозина, применяемого в терапевтических дозах, обратно ингибировать или инактивировать основные изоферменты CYP450 или UGT1A1 невелика. Лекарственные взаимодействия эмгалифлозина и лекарственных препаратов, являющихся субстратами изоферментов CYP450 и UGT1A1, считаются маловероятными. Эмгалифлозин является субстратом для Р-р и BCRP, но в терапевтических дозах не ингибирует эти белки. На основании данных, полученных в исследованиях in vitro, считается, что способность эмгалифлозина вступать во взаимодействия с препаратами, которые являются субстратами для Р-р, маловероятна. Эмгалифлозин 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 эмгалифлозина с препаратами, являющимися субстратами для вышеописанных белков-переносчиков, считаются маловероятными.

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

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

Эмгалифлозин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику метформина, глимеирида, 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 Эмглизин Мет необходимо отменить, в зависимости от функции почек, за 48 ч до или на время рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств и не возобновлять ранее 48 ч 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 ЛС, содержащих этанол.

Субстраты транспортера органических катионов 1 и 2 (OCT1 и OCT2). Метформин является субстратом органических катионов OCT1 и OCT2. При совместном применении с метформином: - ингибиторы OCT1 (такие как верапамил) могут снизить гипогликемическое действие метформина; - индукторы OCT1 (такие как рифампицин) могут увеличить всасывание метформина в ЖКТ и усилить его гипогликемическое действие;

- ингибиторы OCT2 (такие как циметидин, долутегавир, раналазин, триметоприм, вандетаниб, изавуназол) могут снизить выведение метформина почками и привести к увеличению его концентрации в плазме крови; - ингибиторы OCT1 и OCT2 (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 нейропатиками и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы в крови.

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 β2-адреномиметики. Повышают концентрацию глюкозы в крови вследствие стимуляции β2-адренорецепторов. В этом случае необходим контроль концентрации глюкозы в крови. При необходимости рекомендуется назначение инсулина.

При одновременном применении вышеперечисленных ЛС 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 ЛС, за исключением ингибиторов АПФ. Могут снижать концентрацию глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу метформина.

Нифедипин. Повышает абсорбцию и Стах 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 может снижать феноксиакиды, глюкагон, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, симпатомиметики, никотиновая кислота, изоэтиазид, БКК, 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 Эмглизин Мет противопоказано у пациентов с сахарным диабетом типа 1.

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

Риск развития ДКА 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 ДКА препарат Эмглизин Мет следует отменить, обследовать пациента и незамедлительно назначить лечение.

Более высокий риск развития ДКА при приеме препарата Эмглизин Мет возможен у пациентов, находящихся на диете с очень низким содержанием углеводов (т.к. 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 Эмглизин Мет должен применяться с осторожностью.

У пациентов, получающих препарат Эмглизин Мет, следует рассмотреть вопрос о мониторинге кетоацидоза и временном прекращении приема препарата Эмглизин Мет в клинических ситуациях, predisposing к развитию кетоацидоза (например, длительное голодание из-за острого заболевания или хирургического вмешательства).

Не рекомендуется возобновление терапии ингибиторами SGLT2 у пациентов, у которых на фоне их приема развился ДКА, 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 НПВП), должны назначаться с осторожностью пациентам, принимающим 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 развития подозрительных симптомов пациент должен прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу.

Диагностическое значение имеют изменения лабораторных показателей — снижение pH крови (<7,35), повышение концентрации лактата в плазме (>5 ммоль/л), увеличение дефицита анионов и повышение соотношения лактат/пироват. 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, накоплению метформина и риску возникновения лактоацидоза. Прием метформина необходимо отменить за 48 ч до или во время рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств и возобновлять не ранее чем через 48 ч после окончания исследования и только после того, как будет повторно оценена и признана нормальной функция почек.

Некротический фасцит промежности (гангрена Фурье). При применении ингибиторов SGLT2, включая эмгалифлозин, у пациентов и женского и мужского пола, сообщалось о случаях некротического фасцита промежности (также известного как гангрена Фурье), 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 Мет, развиваются такие симптомы как боль или болезненная чувствительность, покраснение, отек в области гениталий или промежности, лихорадка, недомогание, его необходимо обследовать на предмет наличия некротического фасцита. При подозрении на некротический фасцит применение препарата Эмглизин Мет 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 эмгалифлозина зависит от функции почек. Рекомендуется перед началом терапии и регулярно в последующем определять СКФ. Препарат Эмглизин Мет противопоказан пациентам с СКФ <45 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 XCH I–II класса согласно классификации NYHA, ограничен, и эмгалифлозин никогда не применялся в клинических исследованиях с участием пациентов с XCH III–IV класса по NYHA. Сообщается, что в исследовании EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes — исследование влияния эмгалифлозина на исходы заболеваний сердечно-сосудистой системы и смертность от них среди пациентов с СД2) 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 XCH со стабильными показателями гемодинамики препарат Эмглизин Мет может применяться при условии регулярного мониторинга функции сердца и почек. Пациентам с острой сердечной недостаточностью и XCH с нестабильными показателями гемодинамики препарат Эмглизин Мет противопоказан, т.к. он содержит метформин.

Поражение печени. В ходе клинических исследований были получены сообщения о случаях поражения печени у пациентов, получавших эмгалифлозин. Причинно-следственная взаимосвязь между применением эмгалифлозина и поражением печени не установлена.

Повышение уровня гематокрита. Наблюдались случаи повышения уровня гематокрита на фоне терапии эмгалифлозинотерапией.

Пациенты пожилого возраста. У пациентов в возрасте 75 лет и более имеется повышенный риск гиповолемии. Поэтому у таких пациентов препарат Эмглизин Мет должен применяться с осторожностью. Опыт применения у пациентов старше 85 лет ограничен, в связи с чем применение препарата Эмглизин Мет у пациентов старше 85 лет противопоказано. Поскольку метформин выделяется почками, а у лиц пожилого возраста имеется тенденция к снижению функций почек, применение препарата Эмглизин Мет 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 АД. Поэтому следует применять препарат с осторожностью в тех случаях, когда снижение АД нежелательно, например у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, пациентов, принимающих гипотензивные препараты (со случаями артериальной гипотензии в анамнезе), а также пациентов старше 75 лет. В случае если у пациента, принимающего препарат Эмглизин Мет, развиваются состояния, которые могут привести к потере жидкости (например, при заболеваниях ЖКТ), следует тщательно мониторировать его состояние, АД, 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 эмгалифлозина в дозе 25 мг в комбинации с метформином и плацебо в комбинации с метформином и выше при применении эмгалифлозина в дозе 10 мг в комбинации с метформином. Осложненные инфекции мочевыводящих путей, в т.ч. такие как пиелонефрит и уросепсис, отмечались у пациентов, принимавших эмгалифлозин в пострегистрационных исследованиях. В случае развития осложненных инфекций мочевыводящих путей необходимо временное прекращение терапии.

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

Результаты лабораторного исследования мочи. Согласно механизму действия, у пациентов, принимающих препарат Эмглизин Мет, определяется глюкоза в моче.

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Исследований по влиянию препарата Эмглизин Мет 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 Эмглизин Мет в комбинации с производными сульфонилмочевины и/или инсулином, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска:

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

Условия хранения:

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С.

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