



ТИББИЁТДА ҚўЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙўРИҚНОМА ДИАМПА

Препаратнинг савдо номи: Диампа

Таъсир этувчи модда (ХПН): эмпаглифлозин

Дори шакли: плёнка қобик билан қопланган таблеткалар

Таркиби:

Ҳар бир таблетка қуйидагиларни сақлайди:

фаол модда: эмпаглифлозин - 10 мг, 25 мг.

ёрдамчи моддалар: фарматоза DCL 11 (лактоза моногидрати), авицел РН-102 (микрoкристалл целлюлоза), натрий кросскармеллозаси, клуцел EXF фарм (гидроксипропил целлюлоза), аэросил 200 (коллоидли кремний диоксиди), магний стеарати, pharmacoat 606 (гипромелоза бсрс), титан диоксиди, тальк тозаланган, ПЭГ 6000 (макрогол), темир II оксиди сариқ.

Таърифи:

10 мг дозалаш учун: Бир томонида "GP" гравировкали ва бошқа томонида рискали, силлиқ, плёнка қобик билан қопланган, оч сариқ рангли, икки томони қабарик, думалоқ шаклли таблеткалар.

25 мг дозалаш учун: Икки томонида рискали, силлиқ, плёнка қобик билан қопланган, оч сариқ рангли, икки томони қабарик, чўзинчоқ шаклдаги таблеткалар.

Фармакотерапевтик гуруҳи: Диабетга қарши восита.

АТХ коди: A10BK03

Фармакологик хусусиятлар

Эмпаглифлозин ферментнинг фаоллигини 50% ингибиция қилиш (IC50) учун керак керак бўладиган концентрация қиймати 1,3 нмольга тенг бўлган глюкозани натрийга боғлиқ ташувчисининг 2-турини орқага қайтувчан юқори фаол селектив ва рақобатли ингибитори ҳисобланади. Эмпаглифлозиннинг селективлиги ичакда глюкозанинг сўрилишига жавобгар бўлган 1-тур натрийга боғлиқ глюкоза ташувчисининг селективлигидан 5000 мартага юқори бўлади. Бундан ташқари, эмпаглифлозин турли тўқималарда глюкоза гомеостази учун жавобгар глюкозанинг бошқа ташувчиларига нисбатан юқори селективликка эгаллиги аниқланган.

2-тур натрийга боғлиқ глюкоза ташувчиси қон оқимидан қайта буйрак коптокчаларидан глюкозанинг қайта сўрилиши учун жавобгар бўлган асосий оқсил-ташувчи ҳисобланади. Эмпаглифлозин буйракларда глюкозанинг қайта сўрилишини камайтириш йўли билан 2-тур қандли диабет (ҚД 2) бўлган пациентларда гликемик назоратни яхшилайти. Ушбу механизм ёрдамида буйраклар орқали ажратиб чиқариладиган глюкозанинг миқдори қонда глюкоза концентрацияси ва КФТ га боғлиқ. ҚД 2 ва гипергликемия бўлган пациентларда 2-тур глюкозанинг натрийга боғлиқ ташувчисининг ингибиция қилиниши буйраклар орқали глюкозанинг ортиқчасини ажралиб чиқарилишига олиб келади.

4-ҳафталик клиник тадқиқотлар давомида, ҚД 2 бўлган пациентларда эмпаглифлозиннинг биринчи дозасини қўллашдан сўнг дарҳол буйраклар орқали глюкозанинг чиқарилиши ошганлиги аниқланган; бу самара 24 соат давомида давом этган. Буйраклар орқали глюкозанинг чиқарилишини ошиши эмпаглифлозинни кунига 1 марта 25 мг дозада қўллашда ўртача тахминан 78 г/кун ташкил қилиб даволашнинг охиригача сақланиб қолган. ҚД 2 бўлган пациентларда буйраклар орқали глюкозанинг чиқарилишини ошиши қон плазмасида глюкоза концентрациясининг дарҳол пасайишига олиб келган.

Эмпаглифлозин (10 ва 25 мг дозаларда) оч қоринга қабул қилинганда қандай бўлса, овқат истеъмол қилингандан кейин ҳам худди шундай қон плазмасида глюкозанинг концентрациясини камайтирган.

Эмпаглифлозиннинг таъсир механизми меъдаости беши бета-хужайраларнинг функционал ҳолатига ва инсулиннинг метаболизмига боғлиқ эмас, бу гипогликемиянинг ривожланиш эҳтимолининг хавфини пасайтиришга имкон туғдиради. Эмпаглифлозиннинг бета-хужайраларнинг фаолиятини суррогат маркерларига, шу жумладан НОМА-β индекс (гомеостаз-В ни баҳолаш учун модель) ва инсулинни инсулинга нисбатига ижобий таъсири қайд қилинган. Бундан ташқари, буйраклар орқали глюкозани қўшимча чиқарилиши калорияларни йўқотилишини чақиради, бу ёғ тўқимасининг ҳажмини пасайиши ва тана вазнининг пасайиши билан кузатиб борилади.

Эмпаглифлозинни қўллаш вақтида кузатиладиган глюкозурия, АБ нинг ўртача пасайишига имкон туғдирадиган диурезнинг унча юқори бўлмаган ошиши билан кузатиб борилади.

Монодаволаш, метформин билан мажмуавий даволаш, ҚД 2 биринчи аниқланган пациентларда метформин билан мажмуавий даволаш; сульфонилмочевина ҳосилалари билан метформин билан мажмуавий даволаш, пиоглитазон +/- метформин билан мажмуавий даволаш, ҚД 2 биринчи аниқланган пациентларда линаглиптин билан мажмуавий даволаш, метформин билан даволашга қўшиладиган линаглиптин билан мажмуавий даволаш, линаглиптин ва метформинни қабул қилиш фониди ўхшаш бўлмаган гликемик назорати бўлган пациентларда плацебо қабул қилиш билан таққослаш бўйича линаглиптин билан мажмуавий даволаш, глимепирид билан таққослаш бўйича метформин билан мажмуавий даволаш (2-йиллик тадқиқотларнинг маълумотлари); инсулин +/- метформин билан мажмуавий даволаш (инсулиннинг кўп марталик инъекциялари тартиби), базаль инсулин билан мажмуавий даволаш; ДПП-4 ингибитори, метформин +/- бошқа гипогликемик перорал дори воситалари билан мажмуавий даволаш кўринишида эмпаглифлозин қўлланиладиган клиник тадқиқотларда HbA1c нинг статистик аҳамиятли пасайиши, оч қоринда плазмада глюкоза концентрациясининг пасайиши, ҳамда АБ ва тана вазнининг пасайиши исботлаб берилган.

Клиник тадқиқотлар давомида ҚД 2 ва юрак-қон томир хавфи юқори бўлган пациентларда юрак-қон томир ҳодисалари тез-тезликка препаратнинг таъсири ўрганилган (қуйидаги касалликлар ва/ёки ҳолатларнинг ҳеч бўлмаганда бирининг мавжудлиги каби аниқланганда: ЮИК (анамнезда миокард инфаркти, коронар артерияларни шунтлаш, бир коронар қон томирни шикастлаш билан ЮИК, бир нечта коронар қон томирлари шикастланиши билан ЮИК), анамнезда ишемик ёки гемморагик инсульт, симптоматикаси ёки усиз периферик артерияларнинг касалликлари), улар ўз ичига гипогликемик препаратларни ва юрак-қон томир касалликларини даволаш учун препаратларни олган. Бирламчи якуний нуқта сифатида юрак-қон томир ўлими, ўлим оқибатисиз миокард инфаркти ва ўлим оқибатисиз инсульт ҳолатлари баҳоланган. Олдиндан аниқланган қўшимча якуний нуқталар қилиб юрак-қон томир ўлими, умумий ўлим, нефропатия ривожланиши ёки нефропатиянинг ривожланаётган ёмонлашиши, юрак етишмовчилиги сабаби бўйича госпитализация танланган.

Эмпаглифлозин юрак-қон томир ўлим ҳодисаларини пасайтириш ҳисобига умумий яшаб қолишликни яхшилаган. Эмпаглифлозин юрак етишмовчилиги сабаби бўйича госпитализация хавфини пасайтирган. Шу билан бирга клиник тадқиқот давомида препарат нефропатия вужудга келиш ёки нефропатиянинг ривожланаётган ёмонлашуви хавфини пасайтирганлиги кўрсатиб берилган.

Бошланғич макроальбуминурияси бўлган пациентларда препарат плацебо билан таққослаш бўйича турғун меъёр- ёки микроальбуминурияга сезиларли кўпроқ олиб келганлиги аниқланган (хавфлар нисбати 1,82; 95% ДИ: 1,4–2,37).

Эмпаглифлозин фармакокинетикаси соғлом кўнгиллиларда ва ҚД2 бўлган пациентларда ҳар томонлама ўрганиб чиқилган.

Сўрилиши. Эмпаглифлозин ичга қабул қилингандан кейин тез сўрилган, эмпаглифлозиннинг қон плазмасидаги C_{max} 1,5 соатдан кейин эришилган. Кейин эмпаглифлозиннинг плазмадаги концентрацияси икки фазага пасайган. Эмпаглифлозинни кунига 1 марта 25 мг дозада қабул қилингандан кейин плазмада C_{ss} даврида AUC ўртача қиймати 4740 нмоль·соат/л ни, C_{max} қиймати эса - 687 нмоль/л ни ташкил қилган. Эмпаглифлозин фармакокинетикаси соғлом кўнгиллиларда ва ҚД2 бўлган пациентларда, умуман, бир хил бўлган.

Овқат қабул қилиниши эмпаглифлозин фармакокинетикаси клиник аҳамиятли таъсир кўрсатмаган.

Тақсимланиши. C_{ss} плазма даврида V_d тахминан 73,8 л ни ташкил қилган. Нишонланган эмпаглифлозинни [14C] соғлом кўнгиллилар томонидан перорал қабул қилингандан кейин плазма оксиллари билан боғланиш 86,2% ни ташкил қилган.

Метаболизми. Одамда эмпаглифлозиннинг метаболизмининг асосий йўли - УДФ-ГТ (UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 ва UGT1A9) иштирокида глюкуронидация. Эмпаглифлозиннинг анча тез-тез аниқланадиган метаболитлари 3 та глюкурон конъюгат (2-О, 3-О ва 6-О глюкуронид) ҳисобланади. Ҳар бир метаболитнинг тизимли таъсири катта эмас (эмпаглифлозиннинг умумий таъсиридан 10% дан кам).

Чиқарилиши. $T_{1/2}$ тахминан 12,4 соатни ташкил қилади. Эмпаглифлозинни кунига 1 марта қўллаш ҳолатида плазмада C_{ss} га бешинчи дозадан кейин эришилган. Нишонланган эмпаглифлозинни [14C] соғлом кўнгиллиларда перорал қўллашдан кейин дозанинг тахминан 96% чиқариб юборилган (ичаклар орқали 41% ва буйраклар орқали 54%).

Нишонланган препаратнинг катта қисми ичаклар орқали ўзгармаган кўринишда чиқарилган. Буйраклар орқали ўзгармаган кўринишда фақат нишонланган препаратнинг ярми чиқарилган.

Пациентларнинг махсус популяцияларида фармакокинетика

Буйрак фаолиятининг бузилиши. Енгил ($60 < \text{КФТ} < 90$ мл/дак/1,73 м²), ўртача ($30 < \text{КФТ} < 60$ мл/дак/1,73 м²), оғир ($\text{КФТ} < 30$ мл/дак/1,73 м²) даражадаги буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда ва буйрак етишмовчилиги терминал босқичда бўлган пациентларда эмпаглифлозиннинг AUC қиймати буйраклар фаолияти меъёрда бўлган пациентлар билан таққослаш бўйича мувофиқ тарзда тахминан 18, 20, 66 ва 48% га кўтарилган. Ўртача оғирлик даражасидаги буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда ва буйрак етишмовчилиги терминал босқичда бўлган пациентларда плазмада эмпаглифлозиннинг C_{max} буйраклар фаолияти меъёрда бўлган пациентлардаги мувофиқ қийматлар билан ўхшаш бўлган. Енгил ва оғир даражадаги буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда плазмада эмпаглифлозиннинг C_{max} буйрак фаолияти меъёрда бўлган пациентларга қараганда тахминан 20% га юқори бўлган. Популяцион фармакокинетик таҳлилнинг маълумотлари эмпаглифлозиннинг умумий клиренси КФТ пасайиб бориши бўйича камайган, бу препаратнинг таъсирининг ошишига олиб келган.

Жигар фаолиятининг бузилиши. Енгил, ўртача ва оғир даражада жигар фаолиятининг бузилиши бўлган пациентларда (Чайлд-Пью таснифланишиги биноан) эмпаглифлозиннинг AUC қиймати мувофиқ тарзда тахминан 23, 47 ва 75% га, C_{max} қиймати эса мувофиқ тарзда тахминан 4, 23 ва 48% га ошган (жигар фаолияти меъёрда бўлган пациентлар билан таққослаш бўйича).

Тана вазни индекси (ТВИ), жинс, ирқ ва ёш эмпаглифлозиннинг фармакокинетикасига клиник аҳамиятли таъсир кўрсатмаган.

Болалар. Болаларда эмпаглифлозин фармакокинетикасининг тадқиқоти ўтказилмаган.

Қўлланилиши

2-тур қандли диабет:

- кўтараолмаслик сабабли метформин буюрилиши имконсиз бўлган ўхшаш бўлмаган гликемик назорати бўлган пациентларда фақат парҳез ва жисмоний машғулотлар фониди монодаволаш сифатида;

Қуйидагиларни пасайтириш мақсадида юрак-қон томир касалликларини стандарт даволаш билан мажмуада 2-тур қандли диабети ва юқори юрак-қон томир хавфи бўлган пациентларга буюрилган:

- юрак-қон томир ўлимини пасайтириш ҳисобига умумий ўлим;
- юрак-қон томир ўлими ёки юрак етишмовчилиги сабабли госпитализацияда қўлланилади.

Қўллаш усули ва дозалари

Ичга, куннинг ҳар қандай вақтида, овқат қабул қилишдан қатъий назар.

Монодаволаш ёки мажмуавий даволаш

Тавсия этилган бошланғич доза кунига 1 марта 10 мг (1 табл. 10 мг) ни ташкил қилади.

Агар суткалик доза 10 мг тўғри гликемик назоратни таъминламаётган ҳолатда, доза 25 мг гача оширилиши мумкин (1 табл. 25 мг кунига 1 марта). Максимал суткалик доза 25 мг ни ташкил қилади.

Дори препаратининг бир ёки бир нечта дозаларини қабул қилишда ўтказиб юборишнинг таъсири. Доза ўтказиб юборилганида пациент бу ҳақда ёдга олган вақтда дарҳол препаратни қабул қилиши керак. 1 кунда иккиланган дозани қабул қилиш керак эмас.

Пациентларнинг махсус гуруҳлари

КФТ 45 мл/мин/1,73 м² дан кам бўлган буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларга препаратни қўллаш тавсия этилмайди. КФТ 45 мл/мин/1,73 м² дан юқори бўлган пациентларга дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди.

Жигар функцияси бузилиши бўлган пациентларга дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди.

Ножўя таъсирлари

Эмпаглифлозин ёки клиник тадқиқотларда плацебо қабул қилган пациентларда ножўя ҳолатларнинг умумий тез-тезлиги ўхшаш бўлган. Эмпаглифлозинни сульфонилмочевина ҳосилалари ёки инсулин билан мажмуада қўллашда қайд қилинган гипогликемия анча тез-тез ножўя реакция бўлган (алоҳида ножўя реакциялар тавсифига қаранг).

Плацебо-назоарт қилинадиган тадқиқотларда эмпаглифлозинни қабул қилган пациентларда кузатилган ножўя реакциялар уларнинг мутлоқ тез-тезлигини кўрсатиш билан қуйида тақдим этилган (ножўя реакциялар аъзолар ва тизимлар бўйича ва MedDRA маъқул кўриладиган терминлар билан мувофиқликда таснифланган). Тез-тезлик тоифалари қуйидаги тарзда аниқланади: жуда тез-тез ($\geq 1/10$); тез-тез ($\geq 1/100$ дан $< 1/10$ гача); тез-тез эмас ($\geq 1/1000$ дан $< 1/100$ гача); кам ҳолларда ($\geq 1/10000$ дан $< 1/1000$ гача) ёки жуда кам ҳолларда ($< 1/10000$); тез-тезлиги номаълум бўлган ножўя реакциялар ҳам ажратиб берилди (мавжуд бўлган маълумотларга асосан баҳолалиши мумкин эмас).

Буйраклар ва сийдик чиқариш йўллари томонидан: тез-тез - вагинал кандидоз, вульвовагинит, баланит ва бошқа генитал инфекциялар, сийдик чиқариш йўллари инфекцияси.

Модда алмашинуви ва озиқланиш томондан: жуда тез-тез - гипогликемия (сульфонилмочевина ҳосиласи ёки инсулин билан биргаликда қўллашда).

Тери ва тери ости клетчаткаси томонидан: тез-тез - қичишиш.

Қон томир бузилишлари: тез-тез эмас - гиповолемия.

Буйраклар ва сийдик чиқариш йўллари томонидан: тез-тез - тезлашган сийдик чиқариш; тез-тез эмас - дизурия.

Умумий бузилишлар: тез-тез - ташналик.

Алоҳида номақбул таъсирлар тавсифи

Гипогликемия. Гипогликемиянинг ривожланиш тез-тезлиги қўлланилаётган кузатиб борилаётган гипогликемик даволашга бўлган ва монодаволаш кўринишида, ҳамда метформинни эмпаглифлозинга қўшиш ҳолатида, пиоглитазонга эмпаглифлозинни қўшиш ҳолатида (+/- метформин) ва линаглиптин + метформинга эмпаглифлозинни қўшиш ҳолатида эмпаглифлозин ёки плацебони қабул қилган пациентлар билан ўхшаш бўлган.

Эмпаглифлозинни метформин ва сульфонилмочевина ҳосиласи билан мажмуада ва инсулин билан ва эмпаглифлозинни инсулин билан мажмуада (+/- метформин ва +/- сульфонилмочевина ҳосилалари) қўлланилиш ҳолатида гипогликемиянинг ривожланиш тез-тезлиги худди шундай мажмуада плацебони қўллашда юқорироқ бўлган.

Оғир гипокалиемия (тиббий аралашувни талаб қиладиган ҳолат). Оғир гипогликемия ҳолатининг ривожланиш тез-тезлиги паст бўлган (<1%) ва монодаволаш, ҳамда эмпаглифлозинни метформинга қўшиш ҳолатида, эмпаглифлозинни пиоглитазонга (+/- метформин) қўшиш ҳолатида ва эмпаглифлозинни линаглиптинга + метформин қўшиш ҳолати кўринишида эмпаглифлозин ва плацебо қабул қилган пациентларда ўхшаш бўлган. Эмпаглифлозинни метформин ва сульфонилмочевина ҳосиласи билан мажмуада, инсулин билан мажмуада (+/- метформин ва +/- сульфонилмочевина ҳосиласи) қўллаш ҳолатида гипогликемиянинг ривожланиши худди шундай мажмуада плацебони қўллашга қараганда юқорироқ бўлган.

Тезлашган сийдик чиқариш. Тезлашган сийдик чиқариш тез-тезлиги (поллакиурия, полиурия, никтурия каби бўлган симптомлар баҳоланган) плацебони қўллаш ҳолатига қараганда (1,4%) эмпаглифлозинни қўллаш ҳолатида юқорироқ бўлган (10 мг дозада - 3,5%, 25 мг дозада - 3,3%). Никтуриянинг ривожланиш тез-тезлиги эмпаглифлозинни қабул қилган гуруҳда ва плацебо қабул қилган гуруҳда (1% кам) қиёсланувчи бўлган. Ушбу ножўя самараларнинг жадаллиги сусти ёки ўртача бўлган.

Сийдик чиқарувчи йўллар инфекциялари. Сийдик чиқариш йўллариининг инфекцияларини ривожланиш тез-тезлиги 25 мг эмпаглифлозин ва плацебо қўллаш ҳолатида ўхшаш бўлган (мувофиқ тарзда 7 ва 7,2%), аммо 10 мг эмпаглифлозинни қўллаш ҳолатида юқори бўлган (8,8%). Плацебони қўллаш ҳолатидигидек, эмпаглифлозинни қабул қилиш фонида сийдик чиқариш йўллариининг инфекциялари анамнезда сийдик чиқариш йўллариининг сурункали ва ривожланаётган инфекциялари бўлган пациентларда тез-тез қайд қилинган. Сийдик чиқариш йўллариини инфекцияларининг жадаллиги эмпаглифлозин ва плацебо қабул қилган пациентларда ўхшаш бўлган. Сийдик чиқарувчи йўллариининг инфекцияси кўпинча аёлларда кузатилган.

Генитал инфекциялар. Вагинал кандидоз, вульвовагинит, баланит ва бошқа генитал инфекциялар каби бундай ножўя ходисаларнинг ривожланиш тез-тезлиги плацебо қабул қилишга қараганда (1%) эмпаглифлозинни қўллаш ҳолатида юқори бўлган (10 мг дозада - 4%, 25 мг дозада - 3,9%). Генитал инфекциялар кўпинча аёлларда кузатилган. Генитал инфекцияларнинг жадаллиги енгил ёки ўртача бўлган.

Гиповолемия. Гиповолемиянинг ривожланиш тез-тезлиги (у АБ пасайиши, ортостатик артериал гипотензия, дегидратация, хушни йўқотишда яққол кўринган) эмпаглифлозинни (10 мг дозада - 0,6%, 25 мг дозада - 0,4%) ва плацебо (0,3%) қўллаш ҳолатида ўхшаш бўлган. 75 ёшдан катта пациентларда гиповолемиянинг ривожланиш тез-тезлиги 10 мг дозада эмпаглифлозинни (2,3%) ва плацебо (2,1%) қабул қилган пациентларда қиёсланувчи бўлган, аммо 25 мг дозада эмпаглифлозинни қабул қилган пациентларда юқорироқ бўлган (4,3%).

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

препаратнинг ҳар қандай компонентига юқори сезувчанлик;

1-тур қандли диабет;

диабетик кетоацидоз;

кам ирсий бузилишлар (лактаза танқислиги, лактоза кўтараолмаслиги, глюкоз-галактоз мальабсорбция);

КФТ 1,73 м² га <45 мл/дақ да буйрак етишмовчилиги;

85 ёшдан катталар;

ГСП-1 аналоглари билан мажмуада қўллаш (самарадорлик ва хавфсизлик бўйича маълумотларнинг мавжуд эмаслиги муносабатида);

хомиладорлик;

эмизиш даври.

18 ёшгача болалар ёшида қўллаш мумкин эмас (самарадорлик ва хавфсизлик бўйича маълумотларнинг мавжуд эмаслиги муносабатидан).

Эҳтиёткорлик билан: гиповолемия ривожланиши хавфи бўлган пациентлар (анамнезда артериал гипотензия ҳолати билан гипотензив препаратларни қўллаш); суюқликни йўқотилишига олиб келадиган МИЙ касалликлари, 75 ёшдан катталар; сульфонилмочевина ҳосилалари ёки инсулин билан мажмуада қўллаш; сийдик чиқариш тизимларининг инфекциялари; таркибида углеводлар кам бўлган парҳезлар; анамнезда диабетик кетоацидоз; меъда ости безининг бета-хужайраларининг паст секретор фаоллиги.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Фармакодинамик ўзаро таъсирлар

Диуретиклар. Эмпаглифлозин тиазидли ва ҳалқали диуретикларнинг диуретик самарасини кучайтириши мумкин, бу, ўз навбатида, дегидратация ва артериал гипотензиянинг ривожланиш хавфини ошириши мумкин.

Инсулин ва унинг секрециясини оширадиган препаратлар. Инсулин ва унинг секрециясини оширадиган сульфонилмочевина ҳосилалари препаратлари гипогликемия хавфини ошириши мумкин. Шунинг учун эмпаглифлозинни инсулин ва унинг секрециясини оширадиган препаратлар билан бир вақтда қўллашда, гипогликемия ривожланиш хавфидан сақланиш мақсадида уларнинг дозасини пасайтириш талаб этилиши мумкин.

Фармакокинетик ўзаро таъсирлар

Дори ўзаро таъсирларнинг баҳоланиши *in vitro*. Эмпаглифлозин CYP450 изоферментларини ингибиция қилмайди, қайта фаоллаштирамайди ва индукция қилмайди. Одамда эмпаглифлозин метаболизмининг асосий йўли УДФ-ГТ (UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 ва UGT1A9) иштирокида глюкуронидация ҳисобланади. Эмпаглифлозин UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ёки UGT2B7 ларни ингибиция қилмайди. Эмпаглифлозин ва CYP450 ва UGT изоферментлари субстратлари ҳисобланадиган дори воситаларини дори ўзаро таъсирлари кам эҳтимолли ҳисобланади. Эмпаглифлозин P-гр ва BCRP ни аниқлаштириб берадиган оқсил учун субстрат ҳисобланади, аммо даволаш дозаларида ушбу оқсилларни ингибиция қилмайди. *in vitro* тадқиқотларида олинган маълумотларга асосан эмпаглифлозиннинг P-гр учун субстратлари ҳисобланадиган препаратлар билан ўзаро таъсирларга қиришиш қобилияти кам эҳтимолли ҳисобланади. Эмпаглифлозин органик анион ташувчилар учун субстрат ҳисобланади: OAT3, OATP1B1 ва OATP1B3, аммо органик анион ташувчилар 1 учун (OAT1) ва органик катион ташувчилари 2 учун (OCT2) субстрат ҳисобланмайди. Бироқ эмпаглифлозиннинг юқорида тавсифланган ташувчи-оқсиллар учун субстрат ҳисобланадиган препаратлар билан дори ўзаро таъсирлари кам эҳтимолли ҳисобланади.

Дори ўзаро таъсирларнинг баҳоланиши *in vivo*. Эмпаглифлозиннинг бошқа тез-тез қўлланиладиган дори препаратлари билан биргаликда қўллашда клиник аҳамиятли фармакокинетик ўзаро таъсирлар кузатилмаган. Фармакокинетик тадқиқотларнинг натижалари Джардинс® препаратининг тез-тез қўлланиладиган дори препаратлари билан унинг бир вақтда қўлланилишида ушбу препаратнинг дозасини ўзгартириш зарурати мавжуд эмаслиги ҳақида далолат беради.

Эмпаглифлозин фармакокинетикаси соғлом кўнгиллиларда унинг метформин, глимеирид, пиоглитазон, ситаглиптин, линаглиптин, варфарин, верапамил, рамиприл, симвастатин билан бирга қўллаш ҳолатида ва ҚД2 бўлган пациентларда торасемид ва гидрохлоротиазид билан биргаликда қўллаш ҳолатида ўзгармайди.

Эмпаглифлозиннинг гемфиброзил, рифампицин ва пробенецид билан биргаликда қўллашда эмпаглифлозиннинг AUC қийматини мувофиқ тарзда 59, 35 ва 53% га ошиши қайд этилган, бироқ ушбу ўзгаришлар клиник аҳамиятли ҳисобланмаган.

Эмпаглифлозин метформин, глимеирид, пиоглитазон, ситаглиптин, линаглиптин, варфарин, дигоксин, рамиприл, симвастатин, гидрохлоротиазид, торасемид ва соғлом

кўнгиллиларда перорал контрацептив препаратларнинг фармакокинетикасига клиник аҳамиятли таъсир кўрсатмаган.

Махсус кўрсатмалар

Препаратни 1-турдаги қандли диабетни бўлган пациентларда ва диабетик кетоацидозни даволаш учун қўллаш тавсия қилинмайди.

Диабетик кетоацидоз. 2-тур натрийга тобе глюкоза ташувчилари ингибиторларини, жумладан эмпаглифлозин қўллашда диабетик кетоацидознинг кам ҳолларда учрайдиган ҳолати ҳақида хабар берилган. Ушбу ҳолатлардан баъзиларида кўринишлар атипик бўлганлар ва қонда глюкоза концентрациясининг ўртача ошишида намоён бўлган (14 ммоль/л (250 мг/дл) ортиқ эмас).

Диабетик кетоацидознинг ривожланиш хавфи кўнгил айланиши, қусиш, иштаҳанинг йўқлиги, қориндаги оғрик, яққол кўринувчан ташналик, нафас олишнинг қийинлашиши, ориентациянинг бузилиши, бесабаб чарчоқлилиқ ёки уйқучанлик каби гайритабиий симптомларнинг пайдо бўлишида инobatга олиниши керак.

Агар бундай симптомлар ривожланаётган бўлса, пациентлар қонда глюкозанинг концентрациясиги бевосита кетоацидозга нисбатан зудлик билан текширувдан ўтишлари керак. Токи ташхис ўрнатилиб бўлмагунча препаратни қўлланилиши бекор қилиниши ёки вақтинчалик тўхтатилиши керак.

Диабетик кетоацидоз ривожланиш хавфи анча юқори бўлиш эҳтимоли бўлган пациентларнинг қаторига таркибда углеводлар миқдори жуда паст бўлишли парҳезда бўлган пациентлар (бундай ҳолатда препаратларнинг ушбу мажмуаси организмда кетонларнинг ишлаб чиқарилишини янада кўпроқ ошириши мумкин), юқори дегидратацияси бўлган пациентлар, анамнезда кетоацидозни бўлган пациентлар ёки меъда ости безининг бета-ҳужайралари секретор фаоллиги паст бўлган пациентлар таалуқли бўлади. Бундай пациентларда препарат эҳтиёткорлик билан қўлланилиши керак. Инсулинни дозасини пасайтиришда эҳтиёткорликка риоя қилиш керак.

10 мг дозалашдаги препарат таркибда 162,5 мг лактоза ва 25 мг дозада 113 мг лактоза сақланади, шунинг учун препаратни лактаза танқислиги, лактозани кўтараолмаслиги, глюкоза-галктоз мальабсорбация каби ноёб ирсий бузилишларга эга бўлган пациентларга қўллаш мумкин эмас.

Эмпаглифлозин билан даволаш юрак-қон томир хавфини ошишига олиб келмаслигини клиник тадқиқотлар кўрсатиб берди.

25 мг дозада эмпаглифлозинни қўлланилиши QT оралиғининг узайишига олиб келмайди. Препаратнинг сульфонилмочевина ҳосилалари ёки инсулин билан биргаликда қўллашда гипогликемия ривожланиши хавфи сабабли сульфонилмочевина ҳосилалари/инсулинни дозасини пасайтириш талаб этилиши мумкин.

Гипогликемик препаратларининг ўрганилмаган мажмуалари Эмпаглифлозин ГСП-1 ўхшашлари билан мажмуада ўрганилмаган.

Буйраклар фаолиятининг мониторинги. Джардинс® препаратининг самарадорлиги буйраклар фаолиятига боғлиқ. Шунинг учун уни буюришдан аввал ва даволаш вақтида даврий (йилда камида 1 марта), ҳамда буйраклар фаолиятига салбий таъсиро қилиши мумкин бўлган ҳамроҳликдаги даволашни буюришдан аввал буйраклар фаолиятини назорат қилиш тавсия қилинади.

Буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларга (КФТ 45 мл/дак/1,73 м² дан кам), препаратни қабул қилиш тавсия қилинмайди.

Кекса ёшдаги пациентлар. 75 ёш ва ундан катта ёшдаги пациентларда сувсизланишнинг юқори хавфи мавжуд, шунинг учун препаратни ушбу тоифа пациентларига эҳтиёткорлик билан буюриш керак бўлади. Эмпаглифлозинни қабул қилган бундай пациентларда анча тез-тез (плацебо қабул қилган пациентлар билан таққослаш бўйича) гиповолиемияни чақирган ножўя реакциялар қайд этилган.

85 ёшдан катта пациентларда эмпаглифлозинни қўллаш тажрибаси чегараланган, шунинг учун 85 ёшдан катта пациентларга препаратни буюриш тавсия қилинмайди.

Гиповолемия ривожланиши хавфи бўлган пациентларда қўллаш. Таъсир механизмига биноан, препаратни қабул қилиниши АБ нинг ўртача пасайишига олиб келиши мумкин. Шунинг учун АБ нинг пасайтирилиши мақсадга мувофиқ бўлмайдиган ҳолатларда, масалан, юрак-қон томир касалликлари бўлган пациентларда, гипотензив препаратларни қабул қилаётган пациентларни (анамнезда артериал гипотензия ҳолати билан), ҳамда 75 ёшдан катта пациентларда препаратни эҳтиёткорлик билан қўллаш керак бўлади.

Агар препарат қабул қилаётган пациентларда суюқликни йўқотишга олиб келиши мумкин бўлган ҳолатлар ривожланган ҳолда (масалан, МИЙ касалликларида), пациент ҳолатини, АБ синчковлик билан мониторинг, ҳамда гематокритни ва электролит мувозанатни назорат қилиш керак бўлади. Препарат қабул қилинишини вақтинчалик, сув мувозанати тиклангунича, тўхтатиш талаб этилиши мумкин.

Сийдик чиқарувчи йўллар инфекциялари. Сийдик самараси инфекцияси каби бундай ножўя самараларнинг ривожланиш тез-тезлиги, 25 мг дозада эмпаглифлозиннинг ва плацебонинг қўлланилишида ва 10 мг дозада эмпаглифлозиннинг юқори қўлланилишида қиёсланувчи бўлган.

Сийдик чиқариш йўлларининг асоратланган инфекциялари (жумладан пиелонефрит ва уросепсис каби сийдик чиқариш йўлларининг жиддий инфекциялари) эмпаглифлозин ва плацебо қабул қилган пациентлардаги қиёсланган тез-тезлик билан қайд этилган. Сийдик чиқарувчи йўлларнинг асоратланган инфекцияларининг ривожланиш ҳолатида эмпаглифлозин билан даволашни вақтинчалик тўхтатиш зарур.

Сийдикнинг лаборатор таҳлили. Препаратни қабул қилаётган пациентларда таъсир механизмига биноан, сийдикда глюкоза аниқланган.

Транспорт воситалари ва механизмларни бошқариш қобилиятига таъсирлари
Эмпаглифлозиннинг транспорт воситалари ва механизмларни бошқариш қобилиятига таъсирлари бўйича клиник тадқиқотлар ўтказилмаган. Пациентларга транспорт воситалари ва механизмларни бошқаришда эҳтиёткорликка риоя қилиш керак, чунки препаратни қўллашда (айниқса сульфонилмочевина ҳосилалари ва/ёки инсулин билан мажмуада) гипогликемия ривожланиши мумкин.

Чиқарилиш шакли

7 таблеткадан контур-уяли ўрамда.

2 контур-уяли ўрам картон қутида тиббиётда қўлланилишга доир йўриқномаси билан бирга жойлаштирилади.

Сақлаш шароити

25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда, қуруқ, ёруғликдан ҳимояланган жойда сақлансин. Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

Яроқлилик муддати

2 йил.

Ўрамда кўрсатилган яроқлилик муддати ўтгандан кейин қўлланилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи

«Getz Pharma (Pvt) Limited», Покистон

**Ўзбекистон Республикаси худида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозлар
(таклифлар) ни қабул қилувчи ташкилот номи ва манзили
“PHARMREGISTER” ХК
Ўзбекистон Республикаси, 100041, Тошкент ш., Мирзо-Улугбек тумани, Мойлисой кўч, 71.
Тел.: +99893 5553020**