

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ФОРКСІГА (FORXIGA®)

Склад:

діюча речовина: дапагліфлозин;

1 таблетка містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфлозину пропандіолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфлозин 5 або 10 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактоза безводна, кросповідон, кремнію діоксид, магнію стеарат, опадрай II жовтий.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Пероральні гіпоглікемізуючі препарати. Препарати, що застосовують при цукровому діабеті. Інші препарати, що знижують рівень глюкози в крові, за винятком препаратів інсуліну. Код АТС А10В Х09.

Клінічні характеристики.

Показання.

Цукровий діабет 2 типу.

Монотерапія

Коли дієта і фізичні вправи не забезпечують достатній глікемічний контроль у пацієнтів, для яких застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість препарату.

Додаткова комбінована терапія

У поєднанні з іншими цукрознижувальними лікарськими засобами, включаючи інсулін, коли ці препарати разом з дієтою та фізичними вправами не забезпечують достатній глікемічний контроль.

Противоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Монотерапія та додаткова комбінована терапія

Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу для монотерапії та додаткової комбінованої терапії у поєднанні з іншими цукрознижувальними лікарськими засобами, включаючи інсулін. При застосуванні дапагліфлозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну (див. розділ **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій** та «Побічні реакції»).

Особливі популяції

Порушення функції нирок

Ефективність застосування дапагліфлозину залежить від функції нирок. Ефективність препарату знижується у пацієнтів з помірними порушеннями функції нирок і, ймовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими

порушеннями функції нирок. Препарат Форксіга не рекомендується для застосування пацієнтам з порушеннями ниркової функції помірного і тяжкого ступенів (пацієнтам з кліренсом креатиніну [КК] < 60 мл/хв або розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації [рШКФ] < 60 мл/хв/1,73²м²див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції», «Фармакологічні властивості»).
Пацієнтам з легким порушенням функції нирок корекція дози не потрібна.

Порушення функції печінки

Пацієнтам з легким або помірним порушенням функції печінки корекція дози не потрібна. Пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки препарат рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо препарат добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

Загалом, коригування дози препарату у зв'язку з віком пацієнта не потрібне. Призначаючи препарат, слід враховувати функцію нирок і ризик розвитку зменшення об'єму міжклітинної рідини (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»). Через обмежений терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтам віком понад 75 років розпочинати лікування дапагліфлозином таких пацієнтів не рекомендується.

Спосіб застосування

Препарат Форксіга можна приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими.

Побічні реакції.

Загальна частота небажаних явищ (короткотривале лікування) у пацієнтів, які отримували лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг, була схожою з частотою при застосуванні плацебо. Декілька випадків небажаних явищ призвели до припинення лікування і мали збалансований характер між досліджуваними групами. Найбільш частими небажаними явищами, що призводили до припинення лікування у пацієнтів, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг, були збільшення рівнів креатиніну в крові (0,4 %), інфекції сечовивідних шляхів (0,3 %), нудота (0,2 %), запаморочення (0,2 %) та висипи (0,2 %). В одного пацієнта, який отримував дапагліфлозин, було виявлено гепатит, індукований застосуванням лікарських засобів та /або аутоімунний гепатит.

Найбільш частою небажаною реакцією, про яку повідомлялося, була гіпоглікемія, яка залежала від виду основної терапії, що проводилася в кожному дослідженні. Частота незначних епізодів гіпоглікемії була схожою між групами лікування, включаючи групу застосування плацебо, за винятком досліджень додаткового лікування до сульфонілсечовини та додаткового лікування до інсуліну. При проведенні комбінованої терапії із застосуванням сульфонілсечовини та додаткового лікування до інсуліну відзначалися більш високі показники розвитку гіпоглікемії (див. нижче розділ «Гіпоглікемія»).

У ході проведення плацебо-контрольованих клінічних досліджень були виявлені нижченаведені небажані реакції. Жодна з виявлених небажаних реакцій не була пов'язана із дозою препарату. Небажані реакції, наведені нижче, класифіковано залежно від частоти та класу системи органів (КСО). Категорії частоти визначено відповідно до таких критеріїв: дуже часто (≥ 1/10), часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100).

Небажані реакції в плацебо-контрольованих дослідженнях

Клас системи органів	Дуже часто	Часто*	Нечасто**
----------------------	------------	--------	-----------

Інфекції та інвазії		Вульвовагініт, баланіт та інфекції, пов'язані зі статевією системою ^{b,c} Інфекції сечовивідних шляхів ^f	Вульвовагінальний свербіж Зменшення об'єму міжклітинної рідини ^{b,e} Спрага
Порушення обміну речовин і харчування	Гіпоглікемія (при застосуванні сульфонілсечовини або інсуліну) ^f		
З боку травної системи			Запор
З боку шкіри та підшкірної клітковини			Гіпергідроз
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини		Біль у спині	
З боку нирок та сечовивідних шляхів		Дизурія Поліурія ^d	Ніктурія
Результати лабораторних та інструментальних досліджень		Дисліпідемія ^e Підвищення рівнів гематокриту ^g	Підвищення рівнів креатиніну в крові Підвищення рівнів сечовини в крові

^aУ таблиці наводяться дані до 24 тижня (короткострокового) дослідження, незалежно від збереження рівнів глікемії.

^bДив. також відповідний розділ нижче.

^cВульвовагініт, баланіт та інфекції, пов'язані зі статевією системою, включають в себе, наприклад, попередньо встановлені терміни переважного використання: вульвовагінальна грибкава інфекція, вагінальна інфекція, баланіт, грибкава інфекція статевих органів, вульвовагінальний кандидоз, вульвовагініт, кандидозний баланіт, генітальний кандидоз, генітальна інфекція, генітальна інфекція у чоловіків, інфекція статевіого члена, вульвіт, бактеріальний вагініт, абсцес вульви.

^dПоліурія включає в себе терміни переважного використання: полакіурія, поліурія, підвищене виділення сечі.

^eЗменшення об'єму міжклітинної рідини включає в себе, наприклад, попередньо встановлені терміни переважного використання: дегідратація, гіповолемія, артеріальна гіпотензія.

^fСередня зміна процентного значення в порівнянні з вихідним рівнем для дапагліфлозину в дозі 10 мг в порівнянні з плацебо відповідно становила: для загального холестерину 1,4 % в порівнянні з 0,4 %; для холестерину ЛПВЩ 5,5 % в порівнянні з 3,8 %; для холестерину ЛПНЩ 2,7 % в порівнянні з 1,9 %; для тригліцеридів 5,4% в порівнянні з 0,7 %.

^gСередня зміна рівнів гематокриту в порівнянні з вихідним рівнем становила 2,15 % для дапагліфлозину в дозі 10 мг порівняно з 0,40 % для плацебо.

*Спостерігалось у $\geq 2\%$ пацієнтів, які отримували лікування дапагліфлозином в дозі 10 мг, і на $\geq 1\%$ частіше, ніж у групі застосування плацебо.

**Спостерігалось у $\geq 0,2\%$ пацієнтів і на $\geq 0,1\%$ частіше та принаймні ще у 3 пацієнтів, які отримували лікування дапагліфлозином в дозі 10 мг, незалежно від збереження рівнів глікемії порівняно з групою застосування плацебо.

Опис окремих небажаних реакцій

Гіпоглікемія

Частота випадків гіпоглікемії залежала від виду основної терапії, яку застосовували в кожному дослідженні. Частота незначних епізодів гіпоглікемії була схожою ($< 4\%$) між групами лікування, включаючи групу застосування плацебо. В усіх дослідженнях основні явища гіпоглікемії були нечастими і порівнянними між групами, які отримували дапагліфлозин або плацебо. У дослідженнях додаткового лікування до сульфонілсечовини та додаткового лікування до інсуліну спостерігалась більш висока частота випадків гіпоглікемії (див. розділ **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**).

У рамках проведення дослідження додаткового лікування до глімепіриду незначні епізоди гіпоглікемії спостерігалися частіше в групі пацієнтів, які отримували лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг разом з глімепіридом (6,0%), ніж у групі застосування плацебо і глімепіриду (2,1%).

У рамках проведення дослідження додаткового лікування до інсуліну незначні епізоди гіпоглікемії спостерігалися частіше в групі пацієнтів, які отримували лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг разом з інсуліном (40,3%), ніж у групі застосування плацебо та інсуліну (34,0%).

Зменшення об'єму міжклітинної рідини

Реакції, пов'язані з розвитком зменшення об'єму міжклітинної рідини (у тому числі повідомлення про випадки дегідратації, гіповолемії або артеріальної гіпотензії) були зареєстровані у 0,8% і 0,4% пацієнтів, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг і плацебо відповідно; серйозні реакції спостерігалися у $< 0,2\%$ пацієнтів і носили збалансований характер між групами застосування дапагліфлозину в дозі 10 мг і плацебо (див. розділ «Особливості застосування»).

Вульвовагініт, баланіт та інфекції, пов'язані зі статевою системою

Випадки вульвовагініту, баланіту та інфекцій, пов'язаних зі статевою системою, спостерігалися у 4,8% і 0,9% пацієнтів, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг і плацебо відповідно. Більшість інфекцій носили легкий або помірний характер вираженості; пацієнти відповідали на початковий курс стандартного лікування, що в рідкісних випадках призводило до припинення лікування дапагліфлозином. Ці інфекції частіше зустрічалися у жінок (9,7% і 3,4% у групі дапагліфлозину і плацебо відповідно); у пацієнтів, які мали такі інфекції в анамнезі, ці інфекції, найбільш імовірно, мали рецидивний характер.

Інфекції сечовивідних шляхів

Про випадки інфекцій сечовивідних шляхів частіше повідомлялося при застосуванні дапагліфлозину в дозі 10 мг порівняно із застосуванням плацебо (4,3% проти 3,7% відповідно; див. розділ «Особливості застосування»). Більшість інфекцій носили легкий або помірний характер вираженості; пацієнти відповідали на початковий курс стандартного лікування, що в рідкісних випадках призводило до припинення лікування дапагліфлозином. Ці інфекції частіше зустрічалися у жінок; у пацієнтів, які мали такі інфекції в анамнезі, ці інфекції, найбільш імовірно, носили рецидивний характер.

Паратиреоїдний гормон (ПТГ)

Спостерігалось незначне збільшення рівнів ПТГ в сироватці крові, причому у пацієнтів, які мали більш високі концентрації ПТГ на вихідному рівні, це підвищення було більшим. Результати вимірювань мінеральної щільності кісткової тканини, що проводилися у пацієнтів з нормальною або незначно порушеною функцією нирок, не вказували на втрату кісткової маси протягом періоду лікування тривалістю один рік.

Злоякісні новоутворення

Під час проведення клінічних досліджень загальна кількість пацієнтів із злоякісними пухлинами або

пухлинами невизначеної етіології була однаковою у випадку застосування дапагліфлозину (1,47 %) та плацебо/ препарату порівняння (1,35 %); дані, отримані у ході проведення досліджень на тваринах, не вказували на канцерогенний або мутагенний ефект препарату. При оцінюванні випадків появи пухлин, що спостерігалися в різних системах органів, відносний ризик, пов'язаний із застосуванням дапагліфлозину, був вище 1 щодо деяких пухлин (сечового міхура, передміхурової залози, молочних залоз) і нижче 1 щодо інших пухлин (наприклад, крові та лімфатичної системи, яєчників, нирок); при цьому загальний ризик появи пухлин, пов'язаних із застосуванням дапагліфлозину, не був підвищений. Збільшення/зниження ризику не було статистично значущим в будь-якій із систем органів. Враховуючи відсутність даних щодо появи пухлин у доклінічних дослідженнях, а також короткий латентний період між першою експозицією препарату і встановленням діагнозу пухлини, причинно-наслідковий зв'язок вважається малоюмовірним. Оскільки є суттєвий дисбаланс у бік ризику пухлин молочних залоз, сечового міхура і передміхурової залози, це буде предметом подальшого вивчення при проведенні постреєстраційних досліджень.

Особливі популяції

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

Серед пацієнтів віком ≥ 65 років небажані реакції, пов'язані з порушенням функції нирок або нирковою недостатністю, були зареєстровані у 2,5 % пацієнтів, які отримували лікування дапагліфлозином, і у 1,1 % пацієнтів, які отримували плацебо (див. розділ «Особливості застосування»). Найбільш частою небажаною реакцією, про яку повідомлялося і яка була пов'язана з нирковою функцією, було підвищення рівнів креатиніну в сироватці крові. Більшість з цих реакцій були минулими і оборотними. У пацієнтів віком ≥ 65 років небажані реакції, що були пов'язані зі зменшенням об'єму міжклітинної рідини і найбільш часто реєструвалися як артеріальна гіпотензія, спостережувалися в 1,5 % і 0,4 % випадків при застосуванні дапагліфлозину і плацебо відповідно (див. розділ «Особливості застосування»).

Передозування.

Дапагліфлозин не виявив жодних ознак токсичності у здорових учасників дослідження при пероральному застосуванні одноразових доз до 500 мг (в 50 разів вище максимальної рекомендованої дози для людини). У цих учасників дослідження можна було виявити глюкозу в сечі протягом дозозалежного періоду часу (не менше 5 днів для дози 500 мг) без випадків дегідратації, артеріальної гіпотензії або електролітного дисбалансу, а також без клінічно значущої дії на інтервал QTc. Частота розвитку гіпоглікемії була подібною до частоти в групі застосування плацебо. В клінічних дослідженнях, в яких застосовувалися дози до 100 мг один раз на добу (в 10 разів вище максимальної рекомендованої дози для людини) протягом 2 тижнів здоровим учасникам дослідження та пацієнтам з цукровим діабетом 2 типу, частота виникнення гіпоглікемії була трохи вищою, ніж в групі застосування плацебо, і не була дозозалежною. Частота небажаних явищ, включаючи дегідратацію або артеріальну гіпотензію, була подібною до частоти в групі застосування плацебо; клінічно значущі дозозалежні зміни в лабораторних показниках, включаючи рівні електролітів та біомаркерів функції нирок в сироватці крові, не відмічались. У випадку передозування слід розпочати відповідне підтримувальне лікування, що визначається клінічним станом пацієнта. Виведення дапагліфлозину за допомогою гемодіалізу не вивчалось.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Даних щодо застосування дапагліфлозину вагітним жінкам немає. Дослідження на тваринах виявили токсичний вплив препарату на нирки у ході їх розвитку в період часу, що відповідає другому і третьому триместру вагітності у людини. Таким чином, застосування дапагліфлозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності.

При встановленні факту вагітності лікування дапагліфлозином слід припинити.

Годування груддю

На сьогоднішній день залишається невідомим, чи виділяється дапагліфлозин та/або його метаболіти у

грудне молоко людини. Фармакодинамічні/токсикологічні дослідження виявили екскрецію дапагліфлозину /метаболітів у молоко, а також фармакологічно-опосередковані ефекти у потомства під час грудного вигодовування. Ризик для новонароджених/немовлят не може бути виключений. Дапагліфлозин не слід застосовувати під час годування груддю.

Фертильність

Вплив дапагліфлозину на фертильність у людини не вивчався. У самців і самок тварин застосування дапагліфлозину не впливало на фертильність при застосуванні препарату в будь-якій досліджуваній дозі.

Діти.

Безпека та ефективність дапагліфлозину для дітей (віком до 8 років) на цей час ще не встановлені. Дані відсутні.

Особливості застосування.

Загальні

Препарат Форксіга не слід застосовувати пацієнтам з цукровим діабетом 1 типу або для лікування діабетичного кетоацидозу.

Застосування пацієнтам з порушенням функції нирок

Ефективність застосування дапагліфлозину залежить від функції нирок. Ефективність препарату знижується у пацієнтів з помірними порушеннями функції нирок і, ймовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У більшості пацієнтів з помірним порушенням функції нирок (пацієнтів з КК < 60 мл/хв або рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²), які отримували дапагліфлозин, спостерігалися небажані реакції у вигляді збільшення рівнів креатиніну, фосфору, паратиреоїдного гормону (ПТГ) і появи артеріальної гіпотензії. Препарат Форксіга не рекомендується для застосування пацієнтам з порушеннями ниркової функції помірного і тяжкого ступенів (пацієнтам з КК < 60 мл/хв або рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²). Застосування препарату Форксіга не вивчалось у пацієнтів з тяжким порушенням ниркової функції (КК < 30 мл/хв або рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²) або термінальною стадією ниркової хвороби (ESRD).

Моніторинг ниркової функції рекомендується у таких випадках:

- перед початком лікування дапагліфлозином і принаймні один раз на рік після початку лікування (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакодинаміка»);
- перед початком застосування супутніх лікарських засобів, які можуть погіршити ниркову функцію, а також періодично після початку застосування препаратів;
- у випадку такої ниркової функції, що наближається до порушення ниркової функції помірного ступеня тяжкості принаймні від 2 до 4 разів на рік. У випадку, якщо показники ниркової функції опускаються нижче рівнів КК < 60 мл/хв або рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², застосування дапагліфлозину слід припинити.

Застосування пацієнтам з порушенням функції печінки

Досвід застосування препарату в клінічних дослідженнях за участю пацієнтів з порушенням функції печінки обмежений. Експозиція дапагліфлозину збільшується у пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакодинаміка»).

Застосування пацієнтам з ризиком розвитку зменшення об'єму міжклітинної рідини, артеріальної гіпотензії та/або електролітного дисбалансу

Завдяки своєму механізму дії дапагліфлозин збільшує рівень діурезу, що супроводжується помірним зниженням артеріального тиску (див. розділ «Фармакодинаміка»), що може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові.

Дапагліфлозин не рекомендується для застосування пацієнтам, які отримують петльові діуретики, або пацієнтам зі зменшенням об'єму міжклітинної рідини, наприклад у зв'язку з гострими захворюваннями (такими як захворювання шлунково-кишкового тракту).

Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфлозину, може становити небезпеку, наприклад пацієнтам із встановленим серцево-судинним захворюванням, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку.

Пацієнтам, які отримують дапагліфлозин і мають супутні захворювання, що можуть призвести до розвитку зменшення об'єму міжклітинної рідини, рекомендується проводити ретельний моніторинг ступеня зменшення об'єму міжклітинної рідини (наприклад, фізичне обстеження, вимірювання артеріального тиску, лабораторні аналізи, включаючи рівень гематокриту) та рівнів електролітів. Пацієнтам, у яких розвивається реакція зменшення об'єму міжклітинної рідини, рекомендується тимчасове припинення лікування дапагліфлозином до того часу, поки не буде усунений вплив виснаження на стан пацієнта (див. розділ «Побічні реакції»).

Інфекції сечовивідних шляхів

Розвиток інфекцій сечовивідних шляхів частіше спостерігався у випадку застосування дапагліфлозину в дозі 10 мг в порівнянні з плацебо в об'єднаному аналізі тривалістю до 24 тижнів (див. розділ «Побічні реакції»). Пієлонефрит був нечастим явищем і спостерігався з такою ж частотою, як і в контрольній групі пацієнтів. Екскреція глюкози з сечею може бути пов'язана з підвищеним ризиком розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні пієлонефриту або уросепсису може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфлозину.

Пацієнти літнього віку

Пацієнти літнього віку частіше мають порушення ниркової функції та/або проходять лікування антигіпертензивними лікарськими засобами, що можуть викликати зміни ниркової функції, такими як інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ-1) та блокатори рецепторів ангіотензину-II типу 1 (БРА). Для пацієнтів літнього віку надаються ті ж самі рекомендації стосовно ниркової функції, як і для всіх пацієнтів (див. розділи «Спосіб застосування», «Особливості застосування», «Побічні реакції» «Фармакокінетика»).

Серед пацієнтів віком ≥ 65 років, які отримували лікування дапагліфлозином, частіше ніж у групі плацебо спостерігалися небажані реакції, пов'язані з порушенням функції нирок або нирковою недостатністю. Найбільш частою небажаною реакцією, про яку повідомлялося і яка була пов'язана з нирковою функцією, було підвищення рівнів креатиніну в сироватці крові; більшість з цих реакцій були минуцями і оборотними (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнти літнього віку мають більший ризик розвитку зменшення об'єму міжклітинної рідини, а також частіше отримують лікування діуретиками. У пацієнтів віком ≥ 65 років, які отримували лікування дапагліфлозином, частіше спостерігалися небажані реакції, пов'язані з розвитком зменшення об'єму міжклітинної рідини (див. розділ «Побічні реакції»).

Терапевтичний досвід застосування препарату пацієнтами віком понад 75 років обмежений, тому розпочинати лікування дапагліфлозином в цій популяції не рекомендується (див. розділи «Спосіб застосування» і «Фармакодинаміка»).

Серцева недостатність

Досвід застосування препарату у пацієнтів з I-II класом серцевої недостатності за класифікацією NYHA обмежений, а досвід застосування дапагліфлозину в рамках клінічних досліджень у пацієнтів з III-IV класом серцевої недостатності за класифікацією NYHA відсутній.

Застосування пацієнтам, які отримували лікування піоглітазоном

Хоча причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням дапагліфлозину і розвитком раку сечового міхура є малоймовірним (див. розділ «Побічні реакції»), як запобіжний захід дапагліфлозин не рекомендується для застосування пацієнтам, які одночасно приймають піоглітазон. Дані епідеміологічних досліджень свідчать про незначний ризик розвитку раку сечового міхура у пацієнтів з цукровим діабетом, які отримували лікування піоглітазоном.

Підвищений рівень гематокриту

При лікуванні дапагліфлозином спостерігалися випадки підвищених рівнів гематокриту (див. розділ «Побічні реакції»), тому дотримання обережності при застосуванні препарату пацієнтам з уже підвищеними рівнями гематокриту є виправданим.

Комбінації препаратів, які не вивчалися

Застосування дапагліфлозину не вивчалось в поєднанні з інгібіторами дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) або аналогами глюкагон-подібного пептиду-1 (ГПП-1).

Оцінка лабораторних аналізів сечі

Через механізм дії препарату пацієнти, які отримують препарат Форксіга, матимуть позитивні результати аналізу глюкози в сечі.

Лактоза

Таблетки містять лактозу безводну (1 таблетка по 5 мг містить 25 мг лактози, по 10 мг містить 50 мг лактози). Пацієнтам з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, лактазною недостатністю Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід приймати цей лікарський засіб.

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

Препарат Форксіга може не впливати або незначно впливати на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Пацієнтів слід попередити про ризик розвитку гіпоглікемії під час застосування дапагліфлозину в поєднанні з сульфонілсечовиною або інсуліном.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії

Діуретики

Застосування дапагліфлозину може збільшити діуретичний ефект тiazидних і петльових діуретиків, а також може збільшити ризик розвитку дегідратації та артеріальної гіпотензії (див. розділ «Обливість застосування»).

Інсулін та засоби, що посилюють секрецію інсуліну

Інсулін та засоби, що посилюють секрецію інсуліну, такі як препарати сульфонілсечовини, викликають розвиток гіпоглікемії. Таким чином, для зниження ризику розвитку гіпоглікемії при застосуванні в комбінації з дапагліфлозином може бути доцільним застосування більш низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну (див. розділ «Спосіб застосування та дози» і «Побічні реакції»).

Фармакокінетичні взаємодії

Метаболізм дапагліфлозину проходить в основному шляхом кон'югації з глюкуронідом, опосередкованої УДФ-глюкуронілтрансферазою 1A9 (UGT1A9).

У ході проведення досліджень в умовах *in vitro* дапагліфлозин не пригнічував ізоферменти цитохрому P450 (CYP): 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 - та не індукував CYP1A2, CYP2B6 або CYP3A4. Таким чином, не передбачається, що дапагліфлозин змінюватиме метаболічний кліренс одночасно застосовуваних лікарських засобів, що метаболізуються цими ферментами.

Вплив інших лікарських засобів на дапагліфлозин

Дослідження з вивчення взаємодії, проведені за участю здорових добровольців з використанням в основному однієї дози препарату, свідчать про те, що фармакокінетика дапагліфлозину не змінюється під дією метформіну, піоглітазону, ситагліптину, глімепіриду, воглібозу, гідрохлортіазиду, буметаніду, валсартану або симвастатину.

Після одночасного застосування дапагліфлозину з рифампіцином (індуктором різних активних переносників та ферментів, що метаболізують лікарські засоби) спостерігалось зниження на 22% системної експозиції (AUC) дапагліфлозину, але без клінічно значущої дії на добову екскрецію глюкози з сечею. Коригування дози не рекомендується. Клінічно значущого ефекту при застосуванні препарату з іншими індукторами (наприклад, карбамазепіном, фенітоїном, фенобарбіталом) не очікується. Після одночасного застосування дапагліфлозину з мефенамовою кислотою (інгібітором UGT1A9) спостерігалось збільшення на 55 % системної експозиції дапагліфлозину, але без клінічно значущої дії на добову екскрецію глюкози з сечею. Коригування дози не рекомендується.

Вплив дапагліфлозину на інші лікарські засоби

В дослідженнях з вивчення взаємодії, проведених за участю здорових добровольців з використанням в основному однієї дози препарату, дапагліфлозин не змінював фармакокінетику метформіну, піоглітазону, ситагліптину, гліметіриду, гідрохлортіазиду, буметаніду, валсартану, дигоксину (субстрату P-gp) і варфарину (S-варфарину, субстрату CYP2C19) або антикоагулянтні ефекти варфарину, що оцінювалися за допомогою МНВ [міжнародного нормалізованого відношення]. Поєднання разової дози дапагліфлозину 20 мг та симвастатину (субстрату CYP3A4) призводило до збільшення на 19% AUC симвастатину і збільшення на 31% AUC симвастатинової кислоти. Збільшення експозиції симвастатину і симвастатинової кислоти не вважається клінічно значущим.

Інші взаємодії

Вплив паління, дієти, продуктів рослинного походження та вживання алкоголю на фармакокінетику дапагліфлозину не вивчався.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Дапагліфлозин – високопотужний (K_i : 0,55 nM), селективний та зворотний інгібітор натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (SGLT2).

SGLT2 селективно експресується в нирках з відсутністю експресії в інших тканинах. SGLT2 є основним переносником, що відповідає за реабсорбцію глюкози з клубочкового фільтрату назад в кругообіг. Незважаючи на наявність гіперглікемії при цукровому діабеті 2 типу, реабсорбція відфільтрованої глюкози триває. Дапагліфлозин поліпшує рівні глюкози натще та після прийому їжі в плазмі крові за допомогою зменшення реабсорбції глюкози в нирках, що призводить до виведення глюкози із сечею. Це виведення глюкози (глюкоуретичний ефект) спостерігається після першої дози препарату, триває протягом 24-годинного інтервалу дозування та зберігається протягом лікування. Кількість глюкози, виведеної нирками за допомогою цього механізму, залежить від концентрації глюкози в крові та показника ШКФ.

Дапагліфлозин не порушує нормальне продукування ендогенної глюкози у відповідь на гіпоглікемію.

Дапагліфлозин діє незалежно від секреції та дії інсуліну. В клінічних дослідженнях препарату Форксіга спостерігається поліпшення функції бета-клітин (бета-клітини НОМА).

Виведення глюкози із сечею (глюкоурез), індуковане дапагліфлозином, асоційовано з втратою калорій та зниженням маси тіла. Пригнічення спільного транспортування глюкози та натрію дапагліфлозином також асоціюється з незначним діурезом і тимчасовим виділенням натрію із сечею, що не було пов'язано зі змінами концентрацій натрію в сироватці крові.

Дапагліфлозин не пригнічує інші переносники глюкози, що є важливим для транспортування глюкози в периферичні тканини, та в > 1400 разів більш селективний відносно SGLT2 порівняно з SGLT1, головного переносника в кишечнику, що відповідає за абсорбцію глюкози.

Фармакодинамічні ефекти

У здорових учасників дослідження та пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу після застосування дапагліфлозину спостерігалось збільшення кількості глюкози, виведеної із сечею. Приблизно 70 г глюкози на добу виводилося із сечею (що відповідає 280 ккал/добу) при застосуванні дапагліфлозину в дозі 10 мг на добу пацієнтам з цукровим діабетом 2 типу протягом 12 тижнів.

Така екскреція глюкози із сечею при застосуванні дапагліфлозину також призводить до осмотичного діурезу та збільшення об'єму сечі у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Збільшення об'єму сечі у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу досягає приблизно 375 мл на добу.

Екскреція сечової кислоти із сечею також тимчасово була підвищена (протягом 3-7 днів) і супроводжувалася стійким зменшенням концентрації сечової кислоти в сироватці крові.

Клінічна ефективність і безпека

Було проведено одинадцять подвійних замаскованих, рандомізованих, контрольованих клінічних досліджень за участю 5693 учасників з цукровим діабетом 2 типу для оцінки ефективності та безпеки препарату Форксіга; тривалість періоду лікування становила від 24 до 102 тижнів. Середня тривалість захворювання цукровим діабетом варіювалася від 1,4 до 16,9 року.

Глікемічний контроль

Моноterapia

Лікування дапагліфлозином із застосуванням препарату один раз на добу призвело до статистично значущого ($p < 0,0001$) зниження рівнів HbA1c в порівнянні з плацебо. У період подовження знижені рівні HbA1c підтримувалися до тижня 102.

У пацієнтів, які отримували дапагліфлозин як додаткове лікування до метформіну, глімепіриду або інсуліну, відмічалася статистично значуще зниження рівнів HbA1c через 24 тижні порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо ($p < 0,0001$).

У дослідженнях із застосуванням комбінацій додаткового лікування (глімепіриду та інсуліну) і даних за 48 тижнів, зниження рівнів HbA1c було стійким. Крім того, у дослідженні додаткового лікування до метформіну зниження рівнів HbA1c було стійким до тижня 102.

Рівні глюкози в плазмі крові натще

Моноterapia дапагліфлозином у дозі 10 мг або застосування дапагліфлозину додатково до лікування метформіном, глімепіридом або інсуліном призвело до статистично значущого зниження рівнів глюкози в плазмі крові натще (від -1,64 до -1,20 ммоль/л) порівняно з плацебо. Цей ефект спостерігався в тиждень 1 лікування і підтримувався у ході проведення досліджень, що були подовжені до тижня 102.

Рівні глюкози в плазмі крові після прийому їжі

Лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг додатково до лікування глімепіридом призвело до статистично значущого зниження рівнів глюкози в плазмі крові через 2 години після прийому їжі через 24 тижні зі збереженням цих показників до тижня 48.

Маса тіла

Лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг додатково до лікування метформіном, глімепіридом або інсуліном призвело до статистично значущого зниження показників маси тіла через 24 тижні. У ході проведення довготривалих досліджень зниження маси тіла становило 4,65 кг порівняно із застосуванням гліпізиду. Зміна маси тіла: спостерігалися більше поліпшення показників маси тіла і жирової маси тіла, ніж показників м'язових тканин і втрати рідини. Було продемонстровано чисельне зменшення вісцеральної жирової тканини порівняно з лікуванням плацебо при додаванні до метформіну.

Артеріальний тиск

Лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг призвело до зміни порівняно з вихідним рівнем показників систолічного артеріального тиску (-4,4 мм. рт.ст.) і діастолічного артеріального тиску (-2,1 мм. рт.ст.) у порівнянні з показниками систолічного (-0,9 мм. рт.ст.) і діастолічного (-0,5 мм. рт.ст.) артеріального тиску в групі застосування плацебо.

Безпека застосування препарату для серцево-судинної системи

Незалежний експертний комітет розглянув випадки явищ з боку серцево-судинної системи у рамках клінічної програми з дослідження препарату Форксіга та дійшов висновку, що застосування препарату Форксіга не пов'язано із збільшенням ризику розвитку серцево-судинних явищ у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Порушення функції нирок помірного ступеня тяжкості (рШКФ від ≥ 30 до < 60 мл/хв/1,732)

Середні показники зміни рівнів HbA1c від вихідного рівня у пацієнтів цієї категорії через 24 тижні становили $-0,44\%$ і $-0,32\%$ у групі дапагліфлозину в дозі 10 мг і плацебо відповідно.

Пацієнти з вихідним рівнем HbA1c $\geq 9\%$

У пацієнтів з вихідним рівнем HbA1c $\geq 9,0\%$, монотерапія дапагліфлозином у дозі 10 мг та застосування дапагліфлозину додатково до лікування метформіном призвело до статистично значущого зниження рівнів HbA1c на тижні 24.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Дапагліфлозин швидко і добре всмоктувався після перорального застосування. Максимальні концентрації дапагліфлозину в плазмі крові (C_{max}) звичайно досягалися протягом 2 годин після застосування препарату натще. Середні геометричні значення C_{max} і AUC_t дапагліфлозину при досягненні рівноважної концентрації після застосування дапагліфлозину в дозах 10 мг один раз на добу становили 158 нг/мл і 628 нг•год/мл відповідно. Абсолютна біодоступність дапагліфлозину після перорального застосування препарату в дозі 10 мг становить 78%. Застосування препарату з їжею з високим вмістом жирів знижувало C_{max} дапагліфлозину на 50% і подовжувало показник T_{max} приблизно на 1 годину, але не змінювало показник AUC порівняно з прийомом препарату натще. Ці зміни не вважаються клінічно значущими. Таким чином, препарат Форксіга може застосовуватися незалежно від прийому їжі.

Розподіл

Дапагліфлозин зв'язується з білками приблизно на 91%. При різних захворюваннях зв'язування препарату з білками не змінювалося (наприклад при порушенні функції нирок або печінки). Середній об'єм розподілу дапагліфлозину при досягненні рівноважної концентрації становив 18 л.

Біотрансформація

Дапагліфлозин широко метаболізується у печінці та нирках, в першу чергу з утворенням дапагліфлозину 3-О-глюкуроніду, що є неактивним метаболітом. Дапагліфлозин 3-О-глюкуронід або інші метаболіти не забезпечують глюкозознижувальну дію, а метаболізм, опосередкований СYP, у людей представляв незначний шлях для кліренсу.

Виведення

Середній кінцевий період напіввиведення з плазми крові ($t_{1/2}$) для дапагліфлозину у здорових учасників дослідження становив 12,9 години після одноразового перорального прийому дапагліфлозину в дозі 10 мг. Дапагліфлозин і пов'язані з ним метаболіти в основному виводяться за допомогою екскреції із сечею, причому менше 2% дапагліфлозину виводиться в незміненому виді.

Лінійність

Вплив дапагліфлозину збільшувався пропорційно збільшенню дози дапагліфлозину, а його фармакокінетика не змінювалася з часом при повторному добовому дозуванні.

Особливі популяції

Порушення функції нирок

Добова екскреція глюкози з сечею при рівноважній концентрації препарату значною мірою залежала від функції нирок. В учасників дослідження з цукровим діабетом 2 типу та нормальною функцією нирок або з порушенням функції нирок легкого, помірного або тяжкого ступеня виводилося відповідно 85, 52, 18ліл г глюкози на добу. Вплив гемодіалізу на експозицію дапагліфлозину невідомий.

Порушення функції печінки

Не було клінічно значущих відмінностей у середніх показниках C_{max} і AUC дапагліфлозину у учасників дослідження з порушенням функції печінки легкого або помірного ступеня у здорових учасників

дослідження в контрольній групі. В учасників дослідження з порушенням функції печінки тяжкого ступеня середні показники C_{\max} і AUC дапагліфлозину були відповідно вище, ніж показники у здорових учасників дослідження в контрольній групі.

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

В осіб віком до 70 років клінічно значущого збільшення експозиції препарату в залежності тільки від віку не спостерігалось. Однак можна очікувати підвищеної експозиції препарату у зв'язку з віковим зниженням функції нирок.

Стать

Середній показник AUC для дапагліфлозину у жінок, за оцінками, був приблизно на 22 % вище, ніж у чоловіків.

Расова належність

Ніяких клінічно значущих відмінностей у системній експозиції препарату між представниками європеїдної, негроїдної або монголоїдної раси не спостерігалось.

Маса тіла

При вивченні експозиції дапагліфлозину була виявлена низька експозиція препарату при збільшеній масі тіла. Отже, пацієнти з низькою масою тіла можуть мати дещо підвищену експозицію препарату, а пацієнти з високою масою тіла – дещо знижену експозицію препарату. Однак відмінності в експозиції не вважаються клінічно значущими.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 10 мг: таблетки жовтого кольору, двоопуклі, ромбовидні, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням „10” на одному боці та „1428” на іншому.

таблетки 5 мг: таблетки жовтого кольору, двоопуклі, круглі, вкриті плівковою оболонкою, з гравіруванням „5” на одному боці та „1427” на іншому.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі до 25 °С.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. Виробник «in bulk»:

Брістол-Майерс Сквібб Мануфактурінг Компані Bristol Myers Squibb Manufacturing Company.

2. Виробник, відповідальний за первинне та вторинне пакування, контроль якості, випуск серії:

Брістол-Майерс Сквібб С.р.л / Bristol Myers Squibb S.r.l.

Місцезнаходження.

1. п.о.скринька 609, Стейт Роад №.3, 77.5 км, Хьюмасао, США/p.o.box 609, State Road No. 3, km 77.5, Humacao, USA.

2. Лок. Фонтана дель Черазо-03012, Ананьї (ФР), Італія/ Loc. Fontana del Ceraso-03012, Anagni(FR), Italy.