ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
24.07.2026 № 1016
Реєстраційне посвідчення
№ UA/21388/01/01
№ UA/21388/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Дагліф®
(Daglif)

Склад:
діюча речовина: дапагліфлозин;
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить дапагліфлозину аморфного 5 мг або 10 мг;
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; лактоза; кросповідон; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат;
плівкова оболонка для дозування 5 мг Opadry II 85F220230 yellow: спирт полівініловий; титану діоксид (Е 171); поліетиленгліколь; тальк; заліза оксид жовтий (Е 172);
плівкова оболонка для дозування 10 мг Opadry II 85F220088 yellow: спирт полівініловий; поліетиленгліколь; тальк; титану діоксид (Е 171); заліза оксид жовтий (Е 172); заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Основні фізико-хімічні властивості:
таблетки по 5 мг: таблетки круглої форми, двоопуклі, без риски, вкриті плівковою оболонкою від світло-жовтого до світло-оранжевого кольору;
таблетки по 10 мг: таблетки овальної форми, двоопуклі, без риски, вкриті плівковою оболонкою жовто-коричневого кольору.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ2). Код АТХ А10В К01.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка
Механізм дії
Дапагліфлозин – високопотужний (K_i: 0,55 нМ), селективний та зворотний інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ2).
Інгібування іНЗКТГ2 дапагліфлозином зменшує реабсорбцію глюкози з клубочкового фільтрату у проксимальному відділі ниркових канальців з одночасним зменшенням реабсорбції натрію, що призводить до виведення глюкози із сечею та осмотичного діурезу. Таким чином, дапагліфлозин збільшує доставку натрію до дистальних канальців, що збільшує тубулогломерулярний зворотний зв'язок і знижує внутрішньогломерулярний тиск. Це в поєднанні з осмотичним діурезом призводить до зменшення перевантаження об'ємом, зниження артеріального тиску та зниження перед- і постнавантаження, що може мати сприятливий вплив на ремоделювання міокарда та його діастолічну функцію, а також збереження функції нирок. Користь застосування дапагліфлозину для серця та нирок не залежить лише від ефекту зниження рівня глюкози в крові та не обмежується пацієнтами з цукровим діабетом, як продемонстрували дослідження DAPA-HF, DELIVER та DAPA-CKD. До інших ефектів належать підвищення гематокриту та зниження маси тіла.

Дапагліфлозин поліпшує рівні глюкози натще та після прийому їжі у плазмі крові за допомогою зменшення реабсорбції глюкози в нирках, що призводить до виведення глюкози із сечею. Це виведення глюкози (глюкозуричний ефект) спостерігається після першої дози лікарського засобу, 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 швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Таким чином, у пацієнтів із нормальним рівнем глюкози в крові дапагліфлозин має низьку здатність спричиняти гіпоглікемію. Дапагліфлозин не порушує нормальне продукування ендогенної глюкози у відповідь на гіпоглікемію. Дапагліфлозин діє незалежно від секреції та дії інсуліну. У клінічних дослідженнях дапагліфлозину спостерігалося поліпшення функції бета-клітин (бета-клітини HOMA) при оцінці моделі гомеостазу.
НЗКТГ2 селективно експресуються в нирках. Дапагліфлозин не пригнічує інші переносники глюкози, що є важливим для транспортування глюкози в периферичні тканини, та у > 1400 разів є більш селективним відносно НЗКТГ2 порівняно з НЗКТГ1, 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 спостерігалося 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. У пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг/добу протягом періоду до 2 років, спостерігалися ознаки тривалої екскреції глюкози.
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. Збільшення об'єму сечі було асоційоване з незначним і тимчасовим збільшенням екскреції натрію із сечею, що не супроводжувалося змінами концентрації натрію у сироватці крові.
Екскреція сечової кислоти із сечею також тимчасово була підвищена (протягом 3–7 днів) і супроводжувалася стійким зменшенням концентрації сечової кислоти в сироватці крові. На 24 тижні зменшення концентрації сечової кислоти в сироватці крові варіювало від –48,3 до –18,3 мкмоль/л (від –0,87 до –0,33 мг/дл).

Клінічна ефективність і безпека

Цукровий діабет 2 типу

Поліпшення глікемічного контролю, зниження серцево-судинної та ниркової захворюваності та летальності є невід'ємною частиною лікування цукрового діабету 2 типу.
Було проведено чотирнадцять подвійно сліпих, рандомізованих, контрольованих клінічних досліджень з участю 7056 дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу з метою оцінки глікемічної ефективності та безпеки дапагліфлозину; 4737 пацієнтів у цих дослідженнях отримували лікування дапагліфлозином. У дванадцяти дослідженнях період лікування становив 24 тижні, у 8 довгострокових продовженнях – від 24 до 80 тижнів (до загальної тривалості дослідження 104 тижні), в одному дослідженні період лікування був 28 тижнів, а ще в одному дослідженні тривалість лікування дорівнювала 52 тижня з довгостроковим продовженням тривалістю 52 і 104 тижні (загальна тривалість дослідження – 208 тижнів). Середня тривалість захворювання учасників на цукровий діабет становила від 1,4 до 16,9 року. У 50 % спостерігалося легке порушення функції нирок, а в 11 % – порушення функції нирок середнього ступеня. 51 % учасників становили чоловіки, 84 % належали до європеоїдної раси, 8 % – до монголоїдної, 4 % – до негроїдної і 4 % – до інших расових груп. 81 % учасників мали індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 27. Крім цього, проведено два 12-тижневі плацебо-контрольовані дослідження з участю пацієнтів з недостатнім контролем цукрового діабету 2 типу та артеріальною гіпертензією.

Було проведено клінічне дослідження з оцінки серцево-судинних подій (DECLARE) з дапагліфлозином у дозуванні 10 мг порівняно з плацебо з участю 17160 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу з або без встановлених серцево-судинних захворювань для оцінки впливу на серцево-судинні події та події пов'язані з нирками.

Глікемічний контроль

Монотерапія

Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження тривалістю 24 тижні (з додатковим періодом продовження) проводилося з метою оцінки безпеки та ефективності монотерапії дапагліфлазином у пацієнтів з недостатнім контролем цукрового діабету 2 типу. Прийом дапагліфлозину 1 раз на добу зумовив статистично значуще ($p < 0,0001$) зниження рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) порівняно з плацебо.

У періоді продовження зниження рівня HbA1c зберігалося до тижня 102 включно (середня зміна від початкового рівня з поправкою –0,61 % і –0,17 % для дапагліфлозину 10 мг і плацебо відповідно).

Додаткова комбінована терапія

У ході 52-тижневого активно-контрольованого дослідження з доведення не нижчої ефективності досліджуваного лікарського засобу (з періодами продовження 52 і 104 тижні) дію дапагліфлозину оцінювали при додаванні до метформіну порівняно із сульфонілсечовиною (гліпізид) при додаванні до метформіну у пацієнтів з недостатнім глікемічним контролем (HbA1c > 6,5 % і ≤ 10 %). Результати свідчили про подібне середнє зниження HbA1c від початкового рівня через 52 тижні порівняно з гліпізидом, що продемонструвало не нижчу ефективність досліджуваного лікарського засобу. Через 104 тижні відкоригована середня зміна HbA1c від початкового рівня становила –0,32 % для дапагліфлозину і –0,14 % для гліпізиду. Через 208 тижнів відкоригована середня зміна HbA1c від початкового рівня становила –0,10 % для дапагліфлозину і 0,20 % для гліпізиду. Через 52, 104 і 208 тижнів у значно меншої частки пацієнтів у групі лікування дапагліфлозином (3,5 %, 4,3 % і 5,0 % відповідно) спостерігався принаймні один епізод гіпоглікемії порівняно з групою, яка отримувала гліпізид (40,8 %, 47,0 % і 50,0 % відповідно). Частка пацієнтів, які продовжували брати участь у дослідженні на момент 104 і 208 тижнів, становила 56,2 % і 39,7 % для групи лікування дапагліфлозином і 50,0 % та 34,6 % для групи лікування гліпізидом.

Дапагліфлозин як доповнення до метформіну, глімепіриду, метформіну та сульфонілсечовини, ситагліптину (з метформіном або без) або інсуліну зумовив статистично значуще зменшення HbA1c через 24 тижні порівняно з плацебо ($p < 0,0001$).

Зменшення HbA1c, яке спостерігалося на 24 тижні, зберігалося у дослідженнях додаткової комбінованої терапії (глімепірид та інсулін) до 48 тижнів (глімепірид) та до 104 тижнів (інсулін). Через 48 тижнів при додаванні до ситагліптину (з метформіном або без) відкоригована середня зміна від початкового рівня для дапагліфлозину у дозі 10 мг і плацебо становила –0,30 % та 0,38 % відповідно. У дослідженні із додаванням метформіну зменшення HbA1c зберігалося через 102-му тижні (відкоригована середня зміна від початкового рівня –0,78 % та 0,02 % для лікарського засобу у дозі 10 мг та плацебо відповідно). Через 104 тижні при застосуванні інсуліну (з додатковим застосуванням пероральних цукрознижувальних лікарських засобів або без) відкоригована середня зміна від початкового рівня зменшення HbA1c становила –0,71 % та –0,06 % для дапагліфлозину у дозі 10 мг та плацебо відповідно. Через 48 та 104 тижні доза інсуліну залишалася стабільною порівняно з початковим рівнем у пацієнтів, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг, і становила у середньому 76 МО/добу. У групі плацебо середнє збільшення дози становило 10,5 МО/добу і 18,3 МО/добу від початкового рівня (середня доза становила 84 та 92 МО/добу) через 48 і 104 тижні відповідно. Частка пацієнтів, які продовжували участь у дослідженні через 104 тижні, становила 72,4 % у групі лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг і 54,8 % у групі плацебо.

Застосування комбінації з метформіном раніше нелікованим пацієнтам

Загалом 1236 раніше нелікованих пацієнтів з недостатньо контрольованим діабетом 2 типу (HbAlc ≥ 7,5 % і ≤ 12 %) брали участь у двох дослідженнях з активним контролем, що тривало 24 тижні, для оцінки ефективності та безпеки дапагліфлозину (5 мг або 10 мг) у комбінації з метформіном для раніше нелікованих пацієнтів порівняно з терапією монокомпонентними лікарськими засобами.

Лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг у комбінації з метформіном (до 2000 мг на добу) забезпечило значне покращання HbAlc порівняно з лікуванням окремими монокомпонентними лікарськими засобами і спричинило більше зниження рівня глюкози у плазмі крові натще (ГПН) (порівняно з лікуванням окремими монокомпонентними лікарськими засобами) та маси тіла (порівняно з метформіном).

Комбінована терапія з ексенатидом пролонгованого вивільнення

У 28-тижневому подвійному сліпому активно-контрольованому дослідженні комбінація дапагліфлозину та ексенатиду пролонгованого вивільнення (агоніст рецептора ГПП-1) порівнювалася з лікуванням дапагліфлозином окремо і ексенатидом пролонгованого вивільнення окремо у пацієнтів з недостатньо контрольованим діабетом на монотерапії метформіном (HbAlc ≥ 8 % і ≤ 12 %). У всіх групах лікування зменшився рівень HbAlc порівняно з початковим. Комбінована терапія дапагліфлозином у дозі 10 мг та ексенатидом пролонгованого вивільнення зумовила значне зниження рівня HbAlc порівняно з початковим показником порівняно з лікуванням дапагліфлозином та ексенатидом пролонгованого вивільнення окремо.

Рівні глюкози у плазмі крові натще

Застосування дапагліфлозину у дозі 10 мг у вигляді монотерапії або як доповнення до метформіну, глімепіриду, метформіну та сульфонілсечовини, ситагліптину (з метформіном або без) або інсуліну зумовило статистично значуще зниження ГПН (від –1,90 до –1,20 ммоль/л [від –34,2 до –21,7 мг/дл]) порівняно з плацебо (від –0,33 до 0,21 ммоль/л [від –6,0 до 3,8 мг/дл]). Цей ефект спостерігався у тиждень 1 лікування і зберігався у дослідженнях з продовженням до тижня 104 включно.

Комбінована терапія дапагліфлозином 10 мг та ексенатидом пролонгованого вивільнення призвела до суттєвішого зниження ГПН на 28 тижні: –3,66 ммоль/л (–65,8 мг/дл), порівняно –2,73 ммоль/л (–49,2 мг/дл) у разі застосування дапагліфлозину окремо ($p < 0,001$) та –2,54 ммоль/л (–45,8 мг/дл) у разі застосування ексенатиду окремо ($p < 0,001$).

У спеціальному дослідженні у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, з рШКФ від ≥ 45 до < 60 мл/хв/1,73 м^2 лікування дапагліфлозином продемонструвало зниження ГПН на 24-му тижні: -1,19 ммоль/л (–21,46 мг/дл) порівняно з –0,27 ммоль/л (–4,87 мг/дл) для плацебо ($p = 0,001$).

Рівні глюкози у плазмі крові після прийому їжі

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

Лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг у вигляді доповнення до ситагліптину (з метформіном або без) зумовило зниження рівня глюкози через 2 години після прийому їжі на 24-му тижні, що зберігалося до тижня 48.

Комбінована терапія дапагліфлозином 10 мг та ексенатидом пролонгованого вивільнення зумовила значуще зниження рівня глюкози у 2-годинному постпрандіальному тесті на 28-му тижні порівняно з окремими лікарськими засобами.

Маса тіла

Дапагліфлозин у дозі 10 мг як доповнення до метформіну, глімепіриду, метформіну та сульфонілсечовини, ситагліптину (з метформіном або без) або інсуліну зумовив статистично значуще зменшення маси тіла через 24 тижні ($p < 0,0001$). Ці ефекти зберігалися у довгострокових дослідженнях. Через 48 тижнів відмінність від плацебо у разі застосування дапагліфлозину як доповнення до ситагліптину (з метформіном або без) становила –2,22 кг.

Через 102 тижні відмінність від плацебо у разі застосування дапагліфлозину як доповнення до метформіну або інсуліну становила –2,14 та –2,88 кг відповідно.
В активно-контрольованому дослідженні з доведення не нижчої ефективності досліджуваного лікарського засобу дапагліфлозин як доповнення до метформіну зумовив статистично значуще зменшення маси тіла порівняно з гліпізидом: –4,65 кг через 52 тижні ($p < 0,0001$), що зберігалося через 104 та 208 тижнів (–5,06 кг та –4,38 кг відповідно).
Комбінація дапагліфлозину 10 мг та ексенатиду пролонгованого вивільнення продемонструвала суттєвіше зниження маси тіла порівняно з терапією кожним із лікарських засобів окремо.
Результати 24-тижневого дослідження з участю 182 пацієнтів з цукровим діабетом, в якому використовували двоенергійну рентгенівську абсорбціометрію для оцінки складу тіла, показали більше зменшення маси тіла та жирової маси тіла, ніж зменшення безжирової маси тіла чи втрату рідини, у пацієнтів в групі лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг і метформіном порівняно з групою плацебо і метформіну. Лікування дапагліфлазином та метформіном зумовило чисельне зменшення вісцеральної жирової тканини порівняно з лікуванням плацебо та метформіном, за даними субдослідження з використанням магнітно-резонансної томографії.
Артеріальний тиск
Згідно з даними попередньо запланованого об'єднаного аналізу 13 плацебо-контрольованих досліджень, лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг зумовило зміну систолічного артеріального тиску від вихідного рівня –3,7 мм рт. ст. та діастолічного артеріального тиску –1,8 мм рт. ст. порівняно з –0,5 мм рт. ст. для систолічного та –0,5 мм рт. ст. для діастолічного артеріального тиску у групі плацебо у тиждень 24. Подібне зниження спостерігалося протягом усього періоду тривалістю до 104 тижнів.
Комбінована терапія дапагліфлозином 10 мг та ексенатидом пролонгованого вивільнення призвела до суттєвого зниження систолічного тиску на 28 тижні (–4,3 мм рт. ст.) порівняно із застосуванням дапагліфлозину окремо (–1,8 мм рт. ст., $p < 0,05$) та застосуванням ексенатиду пролонгованого вивільнення окремо (–1,2 мм рт. ст., $p < 0,01$).
У двох 12-тижневих плацебо-контрольованих дослідженнях усього 1062 пацієнти з недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу та артеріальною гіпертензією (незважаючи на постійне лікування інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) чи блокатором рецепторів ангіотензину II першого типу (БРА) в одному дослідженні та іАПФ чи БРА з додаванням одного антигіпертензивного лікарського засобу в іншому дослідженні) отримували лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг або плацебо. До тижня 12 в обох дослідженнях дапагліфлозин у дозі 10 мг у комбінації зі звичайним антидіабетичним лікуванням забезпечив покращення рівня HbA1c та зниження (з поправкою на плацебо) систолічного артеріального тиску в середньому на 3,1 та 4,3 мм рт. ст. відповідно.
У спеціальному дослідженні у пацієнтів, хворих на діабет, з рШКФ від ≥45 до <60 мл/хв/1,73 м^2 лікування дапагліфлозином продемонструвало зниження систолічного артеріального тиску на 24 тижні: –4,8 мм. рт. ст. порівняно з плацебо –1,7 мм. рт. ст. ($p<0,05$).
Глікемічний контроль у пацієнтів з порушенням функції нирок середнього ступеня (хронічна хвороба нирок 3А ХХН)(розрахована швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) від ≥ 45 до < 60 мл/хв/1,73м^2)
Ефективність дапагліфлозину оцінювали також окремо у ході спеціального дослідження з участю пацієнтів із цукровим діабетом з рШКФ ≥ 45 мл/хв/1,73м^2 до < 60 мл/хв/1,73 м^2, які мали недостатній глікемічний контроль при звичайному лікуванні. Лікування дапагліфлозином призвело до зниження HbA1c і маси тіла порівняно з плацебо.
Пацієнти з початковим рівнем HbA1c ≥ 9 %
У ході попередньо запланованого аналізу у пацієнтів з початковим рівнем HbA1c ≥ 9,0 % монотерапія дапагліфлозином у дозі 10 мг (відкоригована середня зміна від початкового рівня: –2,04 % та 0,19 % при застосуванні дапагліфлозину у дозі 10 мг і плацебо відповідно) та застосування дапагліфлозину додатково до лікування метформіном (відкоригована

середня зміна від початкового рівня: –1,32 % та –0,53 % при застосуванні дапагліфлозину і плацебо відповідно) призводило до статистично значущого зниження рівнів HbA1c на тижні 24.

Серцево-судинні та ниркові результати

Вплив дапагліфлозину на серцево-судинні події (DECLARE) – це міжнародне багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження, що проведене для визначення впливу дапагліфлозину порівняно з плацебо на серцево-судинні результати, при додаванні до поточної базової терапії. Усі пацієнти мали цукровий діабет 2 типу та інші щонайменше два додаткові фактори ризику серцево-судинних захворювань (вік ≥ 55 років для чоловіків або ≥ 60 років для жінок і одне або кілька з таких станів як дисліпідемія, артеріальна гіпертензія або наявне тютюнопаління) або встановлені серцево-судинні захворювання.

Серед 17160 рандомізованих пацієнтів, 6974 (40,6 %) мали виявлені серцево-судинні захворювання і 10186 (59,4 %) не мали встановленого серцево-судинного захворювання. 8582 пацієнти були рандомізовані до дапагліфлозину в дозуванні 10 мг і 8578 до плацебо, і за ними спостерігали протягом медіани в 4,2 року.

Середній вік досліджуваної популяції становив 63,9 року, 37,4 % були жінками. Загалом 22,4 % мали діабет протягом ≤ 5 років, середня тривалість діабету була 11,9 року. Середнє значення HbA1c було 8,3 % і середнє значення індексу маси тіла 32,1 кг/м^2.

На початку дослідження 10,0 % пацієнтів мали в анамнезі серцеву недостатність. Середнє значення рШКФ було 85,2 мл/хв/1,73 м^2, 7,4 % пацієнтів мали рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2, і 30,3 % пацієнтів мали мікро- або макроальбумінурію (співвідношення альбумін/креатинін у сечі [UACR] ≥ 30 до ≤ 300 мг/г або > 300 мг/г відповідно).

Більшість пацієнтів (98 %) використовували один або більше діабетичних лікарських засобів на початку дослідження, зокрема метформін (82 %), інсулін (41 %) і сульфонілсечовину (43 %).

Первинними комбінованими кінцевими точками був час до першого виникнення однієї з таких подій як летальний наслідок через серцево-судинні захворювання, інфаркт міокарда або ішемічний інсульт (великі несприятливі серцево-судинні події [MACE]), і час до першої події, що включає в себе госпіталізацію через серцеву недостатність або летальний наслідок через серцево-судинні захворювання. Вторинними кінцевими точками була ниркова комбінована кінцева точка та летальний наслідок через будь-яку причину.

Великі несприятливі серцево-судинні події

Дапагліфлозин у дозуванні 10 мг продемонстрував результат, не гірший від плацебо (non-inferiority versus placebo), для таких наслідків як серцево-судинний летальний наслідок, інфаркту міокарда або ішемічного інсульту (односторонній p < 0,001).

Серцева недостатність або серцево-судинний летальний наслідок

Дапагліфлозин у дозуванні 10 мг продемонстрував перевагу порівняно з плацебо (superiority versus placebo) у запобіганні госпіталізації через серцеву недостатність або серцево-судинного летального наслідку. Різниця в ефекті лікування була зумовлена госпіталізацією через серцеву недостатність без різниці у серцево-судинного летального наслідку.

Користь від лікування дапагліфлозином порівняно з плацебо спостерігалася як у пацієнтів з, так і без встановленого серцево-судинного захворювання, як із серцевою недостатністю, так і без серцевої недостатності на початковому етапі, і була послідовною в різних підгрупах, зокрема за віком, статтю, функцією нирок (рШКФ) і регіоном.

Перевага дапагліфлозину над плацебо не була продемонстрована для MACE (p = 0,172). Ниркову комбіновану кінцеву точку та летальний наслідок через будь-яку причину не перевіряли як частину процедури підтверджувального тестування.

Нефропатія

Дапагліфлозин знижував частоту подій комбінованої точки: підтвердженого стійкого зниження рШКФ, термінальної стадії ниркової недостатності (ТСНН), летального наслідку через ниркові або серцево-судинні захворювання. Різниця між групами була зумовлена

зниженням подій ниркових компонентів: стійкого зниження рШКФ, термінальної стадії ниркової недостатності і летального наслідку через ниркові захворювання.
Відношення ризику до часу виникнення нефропатії (стійке зниження рШКФ, ТСНН і летальний наслідок через ниркові захворювання) було 0,53 (95 % ДІ 0,43; 0,66) для дапагліфлозину порівняно з плацебо.
Крім того, дапагліфлозин зменшив нові епізоди стійкої альбумінурії (відношення меж функцій ризику 0,79 [95 % ДІ 0,72; 0,87]) і призвів до більшої регресії макроальбумінурії (відношення меж функцій ризику 1,82 [95 % ДІ 1,51; 2,20]) порівняно з плацебо.

Серцева недостатність

Дослідження DAPA-HF: серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду (ФВЛШ ≤ 40 %)

Дослідження здатності дапагліфлозину запобігати небажаним наслідкам серцевої недостатності (DAPA-HF) – це міжнародне багатоцентрове рандомізоване подвійно сліпе плацебо-контрольоване дослідження, проведене з участю пацієнтів із серцевою недостатністю (функціональна класифікація Нью-Йоркської кардіологічної асоціації [NYHA], функціональний клас II–IV) зі зниженою фракцією викиду (фракція викиду лівого шлуночка [ФВЛШ] ≤ 40 %). Метою цього дослідження було визначення впливу дапагліфлозину порівняно з плацебо при додаванні до стандартного лікування на частоту серцево-судинного летального наслідку та погіршення серцевої недостатності.
Із 4744 пацієнтів 2373 особи були рандомізовані до групи дапагліфлозину у дозуванні 10 мг і 2371 — до групи плацебо, медіана спостереження – 18 місяців. Середній вік досліджуваної популяції становив 66 років, 77 % були чоловіками.
На початку дослідження 67,5 % пацієнтів були віднесені за шкалою NYHA до класу II, 31,6 % — до класу III та 0,9 % — до класу IV, середня ФВЛШ становила 32 %, 56 % випадків серцевої недостатності були ішемічними, 36 % — неішемічними та 8 % — невідомої етіології. У кожній групі лікування 42 % пацієнтів мали в анамнезі цукровий діабет 2 типу, 3 % пацієнтів у кожній групі були класифіковані як такі, що страждають на цукровий діабет 2 типу на основі рівня HbA1c ≥ 6,5 % як при включенні, так і при рандомізації. Пацієнти отримували стандартне лікування; 94 % пацієнтів отримували лікування іАПФ, БРА або інгібітором рецептора ангіотензину/неприлізину (ІРАН, 11 %), 96 % — бета-блокатором, 71 % — антагоністом мінералокортикоїдних рецепторів (АМКР), 93 % — діуретиком і 26 % мали імплантований пристрій (з функцією дефібрилятора).
У дослідження були включені пацієнти з рШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м^2 на початку дослідження. Середня рШКФ становила 66 мл/хв/1,73 м^2, 41 % пацієнтів з рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2 та 15 % пацієнтів мали рШКФ < 45 мл/хв/1,73 м^2.

Серцево-судинний летальний наслідок та погіршення серцевої недостатності

Дапагліфлозин перевершував плацебо щодо попередження первинної комбінованої кінцевої точки серцево-судинного летального наслідку, госпіталізації з приводу серцевої недостатності або відвідування відділення невідкладної допомоги через серцеву недостатність (ВР (відношення ризиків) 0,74 [95 % ДІ 0,65; 0,85], p < 0,0001). Ефект спостерігався рано та зберігався протягом усього часу дослідження.
Усі три компоненти первинної комбінованої кінцевої точки окремо сприяли ефекту лікування. Зареєстровано малу кількість відвідувань відділення невідкладної допомоги через серцеву недостатність. Відвідування відділення невідкладної допомоги через серцеву недостатність було визначено як термінове, незаплановане обстеження лікарем, наприклад, у відділенні невідкладної допомоги, та потреба в лікуванні при погіршенні серцевої недостатності (крім простого збільшення прийому пероральних діуретиків).
Кількість перших подій для окремих компонентів є фактичною кількістю перших подій для кожного компонента і не додається до числа подій у комбінованій кінцевій точці.
Частота подій представлена як відношення кількості учасників з подіями до 100 пацієнто-років спостереження.

Застосування дапагліфлозину також зменшило загальну кількість випадків госпіталізації з приводу серцевої недостатності (первинної та повторної) та серцево-судинного летального наслідку; зареєстровано 567 випадків у групі дапагліфлозину порівняно з 742 випадками в групі плацебо (відношення ризиків 0,75 [95 % ДІ 0,65; 0,88]; p = 0,0002).

Користь від лікування дапагліфлозином спостерігалась у пацієнтів із серцевою недостатністю як із цукровим діабетом 2 типу, так і без нього. Застосування дапагліфлозину знижувало первинну комбіновану кінцеву точку частоти серцево-судинного летального наслідку та погіршення серцевої недостатності із ВР 0,75 (95 % ДІ 0,63; 0,90) у пацієнтів з цукровим діабетом та 0,73 (95 % ДІ 0,60; 0,88) у пацієнтів без цукрового діабету.

Користь від лікування дапагліфлозином порівняно з плацебо щодо первинної кінцевої точки також прослідковувалась в інших ключових підгрупах, у т. ч. у підгрупах із супутнім лікуванням серцевої недостатності, функції нирок (рШКФ), у підгрупах за віком, статтю та регіоном.

Результати лікування, що повідомляються пацієнтами, — симптоми серцевої недостатності

Вплив дапагліфлозину на симптоми серцевої недостатності оцінювали за загальним балом симптомів Канзаського опитувальника для оцінки пацієнтів із кардіоміопатією (KCCQ-TSS), який визначає частоту та тяжкість симптомів серцевої недостатності, включаючи втому, периферичні набряки, задишку та ортопное. Бали у діапазоні від 0 до 100, при цьому більш високі бали відповідають кращому стану здоров'я.

Лікування дапагліфлозином мало статистично та клінічно значущу перевагу порівняно з плацебо при симптомах серцевої недостатності, що визначалася за зміною від початкового рівня на 8-му місяці за KCCQ-TSS (коефіцієнт переваги 1,18 [95 % ДІ 1,11; 1,26]; p < 0,0001). У результатах враховано частоту та тяжкість симптомів. Перевага спостерігалася як у покращенні симптомів серцевої недостатності, так і в запобіганні погіршенню симптомів серцевої недостатності.

В аналізах відповідей респондентів частка пацієнтів із клінічно значущим покращенням за KCCQ-TSS через 8 місяців від початкового рівня, визначеним як 5 балів або більше, була вищою в групі дапагліфлозину порівняно з групою плацебо. Кількість пацієнтів із клінічно значущим погіршенням, визначеним як 5 балів або більше, була меншою в групі дапагліфлозину порівняно з групою плацебо. Переваги, що спостерігались при застосуванні дапагліфлозину, зберігалися при використанні більш консервативних граничних показників для більших клінічно значущих змін.

Нефропатія

Спостерігалося небагато подій ниркової комбінованої кінцевої точки (підтверджене стійке зниження рівня рШКФ ≥ 50 %, ТСНН або летальний наслідок через ниркові захворювання); частота становила 1,2 % у групі дапагліфлозину та 1,6 % у групі плацебо.

Дослідження DELIVER: серцева недостатність із фракцією викиду лівого шлуночка > 40 %

DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PREserved Ejection Fraction Heart Failure, Оцінка здатності дапагліфлозину покращувати життя пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду) — це міжнародне багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з участю пацієнтів віком ≥ 40 років із серцевою недостатністю (II–IV клас за класифікацією NYHA) з ФВЛШ > 40 % і ознаками структурних патологій серця, метою якого є визначення впливу дапагліфлозину на частоту випадків серцево-судинного летального наслідку та погіршення перебігу серцевої недостатності порівняно з плацебо.

6263 учасники дослідження були розподілені на групи: застосування дапагліфлозину у дозі 10 мг – 3131 пацієнт; застосування плацебо – 3132 пацієнти. Середній час спостереження становив 28 місяців. Серед учасників дослідження 654 (10 %) пацієнти мали підгостру серцеву недостатність (вони визначаються як рандомізовані під час госпіталізації з приводу серцевої недостатності або протягом 30 днів після виписки). Середній вік популяції дослідження становив 72 роки, 56 % пацієнтів були чоловічої статі.

На початку дослідження 75 % пацієнтів були віднесені до II класу за класифікацією NYHA, 24 % — до III класу і 0,3 % — до IV класу. Медіана ФВЛШ становила 54 %. У 34 % пацієнтів ФВЛШ становила ≤ 49 %, у 36 % — 50–59 %, а у 30 % — ≥ 60 %. У кожній групі дослідження у 45 % пацієнтів в анамнезі був цукровий діабет 2-го типу. Базова терапія включала іАПФ/БРА II/ інгібітори рецептора ангіотензину/неприлізину (IPAH) (77 %), бета-блокатори (83 %), діуретики (98 %) та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМКР) (43 %).

Середнє значення рШКФ становило 61 мл/хв/1,73 м^2. У 49 % пацієнтів показник рШКФ становив < 60 мл/хв/1,73 м^2, у 23 % — < 45 мл/хв/1,73 м^2, а у 3 % — < 30 мл/хв/1,73 м^2.

Дапагліфлозин переважав плацебо у зниженні частоти первинної комбінованої кінцевої точки серцево-судинного летального наслідку, госпіталізації з приводу серцевої недостатності або термінового звернення за медичною допомогою через серцеву недостатність (ВР 0,82 [95 % ДІ 0,73, 0,92]; p = 0,0008).

Дапагліфлозин переважав плацебо у зменшенні загальної кількості подій, пов'язаних із серцевою недостатністю (визначених як перша та повторна госпіталізації з приводу серцевої недостатності або термінове звернення за медичною допомогою через серцеву недостатність), та серцево-судинного летального наслідку. У групі дапагліфлозину було зафіксовано 815 таких подій, а у групі плацебо — 1057 (відношення ризиків 0,77 [95 % ДІ 0,67, 0,89]; p = 0,0003).

Користь від лікування дапагліфлозином щодо впливу на первинну кінцеву точку порівняно з плацебо спостерігалася у підгрупах пацієнтів із ФВЛШ ≤ 49 %, 50–59 % та ≥ 60 %. Ефекти в інших ключових підгрупах, категоризованих, наприклад, за віком, статтю, класом NYHA, рівнем NT-proBNP, наявністю чи відсутністю підгострого стану, а також наявністю або відсутністю цукрового діабету 2 типу, також були послідовними.

Результати лікування, повідомлені пацієнтом, — симптоми серцевої недостатності

Порівняно з плацебо, лікування дапагліфлозином мало статистично значущу користь з точки зору симптомів серцевої недостатності, яка визначалася за зміною загальної оцінки за Канзаським опитувальником для пацієнтів із кардіоміопатією (KCCQ-TSS) через 8 місяців порівняно з початковим рівнем (коефіцієнт переваги 1,11 [95 % ДІ 1,03, 1,21]; p = 0,0086). На результати вплинули як частота виникнення, так і тяжкість симптомів.

В аналізах відповідей респондентів частка пацієнтів, у яких через 8 місяців спостерігалося помірне (≥ 5 балів) або значне (≥ 14 балів) погіршення оцінки KCCQ-TSS порівняно з початковим рівнем, була нижчою в групі лікування дапагліфлозином; у 24,1 % пацієнтів, які отримували дапагліфлозин, та 29,1 % пацієнтів, які отримували плацебо, відзначалося помірне погіршення (відношення шансів 0,78 [95 % ДІ 0,64, 0,95]). Водночас у 13,5 % пацієнтів групи дапагліфлозину та 18,4 % пацієнтів групи плацебо спостерігалося значне погіршення (відношення шансів 0,70 [95 % ДІ 0,55, 0,88]). Частки пацієнтів з незначним або помірним поліпшенням (≥ 13 балів) або значним поліпшенням (≥ 17 балів) у групах дослідження не відрізнялися.

Серцева недостатність у дослідженнях DAPA-HF і DELIVER

За результатами об'єднаного аналізу досліджень DAPA-HF і DELIVER у разі застосування дапагліфлозину порівняно з плацебо ВР комбінованої кінцевої точки серцево-судинного летального наслідку, госпіталізації з приводу серцевої недостатності або термінового звернення за медичною допомогою через серцеву недостатність становило 0,78 (95 % ДІ 0,72, 0,85), p < 0,0001. Ефект лікування був послідовним у всьому діапазоні ФВЛШ без послаблення ефекту залежно від ФВЛШ.

Згідно з результатами попередньо визначеного об'єднаного аналізу досліджень DAPA-HF і DELIVER дапагліфлозин, порівняно з плацебо, знижував ризик серцево-судинного летального наслідку (ВР 0,85 [95 % ДІ 0,75, 0,96], p = 0,0115). Обидва дослідження зробили внесок у визначення ефективності.

Хронічна хвороба нирок

Дослідження впливу дапагліфлозину на нирки та на летальність через серцево-судинні захворювання у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (DAPA-CKD) було міжнародним багатоцентровим рандомізованим подвійно сліпим плацебоконтрольованим дослідженням з участю пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) з рШКФ від ≥ 25 до ≤ 75 мл/хв/1,73 м^2 та альбумінурією (UACR від ≥ 200 до ≤ 5000 мг/г), метою якого було визначення впливу дапагліфлозину порівняно з плацебо при додаванні його до стандартного лікування на частоту комбінованої кінцевої точки — стійкого зниження рШКФ на ≥ 50 %, термінальної стадії ниркової недостатності (ТСНН) (визначається як стійка рШКФ < 15 мл/хв/1,73 м^2, лікування хронічним діалізом або трансплантація нирки), летального наслідку через серцево-судинні або ниркові захворювання.
Із 4304 учасників дослідження 2 152 пацієнти були рандомізовані до групи застосування 10 мг дапагліфлозину і 2 152 — до групи плацебо, медіана спостереження становила 28,5 місяця. Лікування тривало, якщо рівень рШКФ знижувався нижче 25 мл/хв/1,73 м^2 протягом дослідження, та могло тривати у разі виникнення потреби у діалізі.
Середній вік досліджуваної популяції становив 61,8 року, 66,9 % учасників дослідження були чоловіками. На початковому рівні середнє значення рШКФ становило 43,1 мл/хв/1,73 м^2, а медіана UACR становила 949,3 мг/г, у 44,1% пацієнтів відзначалася рШКФ від 30 до < 45 мл/хв/1,73 м^2, а у 14,5 % рШКФ становила < 30 мл/хв/1,73 м^2. У 67,5 % пацієнтів був цукровий діабет 2 типу. Пацієнти отримували стандартне лікування; 97,0 % пацієнтів отримували лікування іАПФ або БРА.
Дослідження було припинено достроково для оцінки ефективності до запланованого аналізу на підставі рекомендації незалежного комітету з моніторингу даних. Дапагліфлозин перевершував плацебо щодо попередження первинної комбінованої кінцевої точки — стійкого зниження рШКФ на ≥ 50 %, досягнення термінальної стадії ниркової недостатності, летального наслідку через ниркові або серцево-судинні захворювання. Згідно з графіком Каплана – Мейєра часу до першого виникнення первинної комбінованої кінцевої точки ефект лікування очевидний з 4 місяців та зберігався до кінця дослідження.
Усі чотири компоненти первинної комбінованої кінцевої точки окремо сприяли ефекту лікування. Дапагліфлозин також знижував ризик подій кінцевої точки — стійкого зниження рШКФ на ≥ 50 %, термінальної стадії ниркової недостатності або летального наслідку через ниркові захворювання та комбінованої кінцевої точки — летального наслідку через серцево-судинні захворювання та госпіталізації з приводу серцевої недостатності. Лікування дапагліфлозином покращило загальну виживаність у пацієнтів із хронічною хворобою нирок з достовірним зниженням частоти летального наслідку з будь-якої причини.
Переваги лікування дапагліфлозином у пацієнтів із хронічною хворобою нирок із цукровим діабетом 2 типу відповідали таким у пацієнтів без цукрового діабету. Дапагліфлозин знижував первинну комбіновану кінцеву точку — стійке зниження рШКФ на ≥ 50 %, досягнення термінальної стадії ниркової недостатності, летальний наслідок через ниркові або серцево-судинні захворювання — з ВР 0,64 (95 % ДІ 0,52; 0,79) у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та 0,50 (95 % ДІ 0,35; 0,72) у пацієнтів без цукрового діабету.
Переваги лікування дапагліфлозином над плацебо щодо первинної кінцевої точки також були послідовними в інших ключових підгрупах, зокрема у підгрупах за рШКФ, віком, статтю та регіоном.
Діти
Цукровий діабет 2 типу
У клінічному дослідженні з участю пацієнтів віком 10–24 роки з цукровим діабетом 2 типу 39 пацієнтів було рандомізовано до групи застосування дапагліфлозину 10 мг як додаткового лікування до метформіну, інсуліну або комбінації метформіну та інсуліну, а 33 пацієнти — до групи плацебо. На момент рандомізації 74 % пацієнтів були віком до 18 років.
Скоригована середня зміна від початкового рівня HbA1c у групі застосування дапагліфлозину відносно плацебо до тижня 24 становила –0,75 % (95 % ДІ [довірчий інтервал] –1,65; 0,15). У віковій групі < 18 років скоригована середня зміна HbA1c у групі

дапагліфлозину відносно плацебо становила –0,59 % (95 % ДІ –1,66; 0,48). У віковій групі ≥ 18 років скоригована середня зміна HbA1c від початкового рівня становила –1,52 % у групі застосування дапагліфлозину (n = 9) і 0,17 % у групі застосування плацебо (n = 6). Ефективність та безпека були схожими з тими, що спостерігалися у дорослій популяції, яка отримувала лікування дапагліфлозином. Безпека та переносимість були додатково підтверджені під час дослідження 28-тижневого продовження лікування.

Серцева недостатність та хронічна хвороба нирок

Європейське агентство з лікарських засобів відтермінувало зобов'язання щодо надання результатів досліджень застосування дапагліфлозину в одній або декількох підгрупах дітей для профілактики серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та при лікуванні хронічної хвороби нирок (про застосування дітям див. розділ «Діти»).

Фармакокінетика

Всмоктування

Дапагліфлозин швидко і добре всмоктувався після перорального застосування. Максимальні концентрації дапагліфлозину у плазмі крові (C_{max}) зазвичай досягалися протягом 2 годин після застосування лікарського засобу натще. Середні геометричні значення C_{max} і AUC_{τ} 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 лікарського засобу у дозі 10 мг становить 78 %. Застосування лікарського засобу 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 лікарського засобу натще. Ці зміни не вважаються клінічно значущими. Таким чином, дапагліфлазин можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

Розподіл

Дапагліфлозин зв'язується з білками крові приблизно на 91 %. При різних захворюваннях зв'язування лікарського засобу з білками крові не змінювалося (наприклад при порушенні функції нирок або печінки). Середній об'єм розподілу дапагліфлозину при досягненні рівноважної концентрації становив 118 л.

Біотрансформація

Дапагліфлозин широко метаболізується, у першу чергу з утворенням дапагліфлозину 3-О-глюкуроніду, що є неактивним метаболітом. Дапагліфлозин 3-О-глюкуронід або інші метаболіти не забезпечують глюкозознижувальну дію. Утворення дапагліфлозину 3-О-глюкуроніду опосередковане UGT1A9, ферментом у печінці та нирках, а метаболізм, опосередкований CYP, у людей не відігравав значної ролі у кліренсі.

Виведення

Середній кінцевий період напіввиведення з плазми крові ($t_{1/2}$) дапагліфлозину у здорових учасників дослідження становив 12,9 години після одноразового перорального прийому дапагліфлозину в дозі 10 мг. Середній загальний системний кліренс дапагліфлозину, введеного внутрішньовенно, становив 207 мл/хв.

Дапагліфлозин і пов'язані з ним метаболіти в основному виводяться шляхом екскреції із сечею, причому менше 2 % дапагліфлозину виводиться в незміненому вигляді. Після застосування дози 50 мг [^{14}C]-дапагліфлозину виводилося 96 % дози: 75 % – із сечею і 21 % – з калом. Приблизно 15 % дози виводилося з калом у незміненому вигляді.

Лінійність

Вплив дапагліфлозину збільшувався пропорційно збільшенню дози дапагліфлозину в діапазоні від 0,1 до 500 мг, а його фармакокінетика не змінювалася з часом при повторному добовому дозуванні протягом до 24 тижнів.

Особливі групи пацієнтів

Порушення функції нирок

Середня системна експозиція дапагліфлозину у рівноважному стані (20 мг дапагліфлозину один раз на добу протягом 7 діб) у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та порушенням функції нирок легкого, середнього та тяжкого ступенів (що визначається за плазмовим кліренсом йогексолу) була на 32 %, 60 % та 87 % відповідно вище за таку у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу з нормальною функцією нирок. Добова екскреція глюкози із сечею при рівноважній концентрації лікарського засобу значною мірою залежала від функції нирок і становила 85, 52, 18 та 11 г глюкози на добу у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та нормальною функцією нирок або з порушенням функції нирок легкого, середнього або тяжкого ступеня відповідно. Вплив гемодіалізу на експозицію дапагліфлозину невідомий.
Вплив зниженої ниркової функції на системну експозицію оцінювали на популяційній фармакокінетичній моделі. Відповідно до попередніх результатів значення AUC, прогнозоване на підставі застосованої моделі, було вищим у пацієнтів із хронічною хворобою нирок порівняно з таким у пацієнтів з нормальною функцією нирок, а також суттєво не відрізнялося у пацієнтів із хронічною хворобою нирок із цукровим діабетом 2 типу та без цукрового діабету.

Порушення функції печінки

У пацієнтів з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня (клас А і клас В за класифікацією Чайлда–П'ю) середні значення C_{max} і AUC дапагліфлозину були вище на 12 % і 36 % відповідно порівняно з відповідними показниками у здорових учасників дослідження в контрольній групі. Такі відмінності не вважаються клінічно значущими. У пацієнтів з порушенням функції печінки тяжкого ступеня (клас С за класифікацією Чайлда–П'ю) середні показники C_{max} і AUC дапагліфлозину були на 40 % і 67 % відповідно вище, ніж ті ж показники у здорових учасників дослідження в контрольній групі.

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

У пацієнтів віком до 70 років клінічно значущого збільшення експозиції лікарського засобу залежно тільки від віку не спостерігається. Однак можна очікувати підвищеної експозиції лікарського засобу у зв'язку зі зниженням функції нирок з віком. Недостатньо даних для того, щоб зробити висновки щодо експозиції у пацієнтів віком > 70 років.

Діти

Фармакокінетика та фармакодинаміка (глюкозурія) у дітей з цукровим діабетом 2 типу віком 10–17 років були подібними до тих, що спостерігалися у дорослих із цукровим діабетом 2 типу.

Стать

Середній показник AUC_{ss} дапагліфлозину у жінок, за оцінками, був приблизно на 22 % вище, ніж у чоловіків.

Расова належність

Ніяких клінічно значущих відмінностей у системній експозиції лікарського засобу між представниками європеоїдної, негроїдної або монголоїдної раси не спостерігалося.

Маса тіла

Експозиція дапагліфлозину знижувалася при збільшенні маси тіла. Отже, пацієнти з низькою масою тіла можуть мати дещо підвищену експозицію лікарського засобу, а пацієнти з високою масою тіла – дещо знижену експозицію лікарського засобу. Однак відмінності в експозиції не вважалися клінічно значущими.

Клінічні характеристики.

Показання.

Цукровий діабет 2 типу

Лікарський засіб Дагліф® показаний дорослим та дітям віком від 10 років для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень:

- як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу;

- у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу.

Результати досліджень щодо поєднання лікарських засобів, впливу на глікемічний контроль, серцево-судинні та ниркові події, а також дослідження популяцій див. у розділах «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакодинаміка».

Серцева недостатність

Лікарський засіб Дагліф® показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності.

Хронічна хвороба нирок

Лікарський засіб Дагліф® показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії

Діуретики

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

Інсулін та засоби, що посилюють секрецію інсуліну

Інсулін та засоби, що посилюють секрецію інсуліну, такі як лікарські засоби із групи сульфонілсечовини, спричиняють розвиток гіпоглікемії. Таким чином, для зниження ризику розвитку гіпоглікемії при застосуванні в комбінації з дапагліфлозином у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу може бути доцільним застосування більш низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «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 очікується, що дапагліфлозин змінюватиме метаболічний кліренс одночасно застосовуваних лікарських засобів, що метаболізуються цими ферментами.

Вплив інших лікарських засобів на дапагліфлозин

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

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

Після одночасного застосування дапагліфлозину з мефенамовою кислотою (інгібітором UGT1A9) спостерігалося збільшення системної експозиції дапагліфлозину на 55 %, але без клінічно значущої дії на добову екскрецію глюкози з сечею. Коригування дози не рекомендується.

Вплив дапагліфлозину на інші лікарські засоби

Дапагліфлозин може збільшувати виведення літію нирками, а рівень літію у крові може знизитися. Після початку застосування дапагліфлозину та зміни дози слід частіше контролювати концентрацію літію у сироватці крові. Необхідно направляти пацієнта до лікаря, який призначив препарат літію, для контролю концентрації літію у сироватці крові.
В дослідженнях з вивчення взаємодії, проведених з участю здорових добровольців з використанням в основному однієї дози лікарського засобу, дапагліфлозин не змінював фармакокінетику метформіну, піоглітазону, ситагліптину, глімепіриду, гідрохлоротіазиду, буметаніду, валсартану, дигоксину (субстрату P-gp) і варфарину (S-варфарину, субстрату CYP2C19) або антикоагулянтні ефекти варфарину, що оцінювалися за міжнародним нормалізованим відношенням (МНВ). Поєднання разової дози дапагліфлозину 20 мг та симвастатину (субстрату CYP3A4) призводило до збільшення AUC симвастатину на 19 % і збільшення AUC симвастатинової кислоти на 31 %. Збільшення експозиції симвастатину і симвастатинової кислоти не вважається клінічно значущим.
Вплив на результати аналізу на 1,5-ангідроглуцитол (1,5-AG)
Моніторинг глікемічного контролю за допомогою аналізу на 1,5-AG не рекомендується, оскільки показники 1,5-AG є недостовірними для оцінки контролю глікемії у пацієнтів, які приймають інгібітори НЗКТГ2. Для моніторингу глікемічного контролю рекомендується скористатись альтернативними методами.
Діти
Дослідження взаємодії проводили лише з участю дорослих пацієнтів.

Особливості застосування.
Загальні попередження
Дапагліфлозин не слід застосовувати пацієнтам із цукровим діабетом 1 типу (див. нижче «Діабетичний кетоацидоз»).
Порушення функції нирок
Через обмежений досвід не рекомендується починати лікування дапагліфлозином пацієнтам із ШКФ < 25 мл/хв.
Цукрознижувальна ефективність дапагліфлозину залежить від функції нирок і знижується у пацієнтів з ШКФ < 45 мл/хв та, ймовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози», «Фармакодинаміка» і «Фармакокінетика»).
В одному дослідженні з участю пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу із порушенням функції нирок середнього ступеня (ШКФ < 60 мл/хв) побічні реакції у вигляді підвищення рівнів креатиніну, фосфору, паратиреоїдного гормону (ПТГ) і артеріальної гіпотензії спостерігалися частіше у пацієнтів, які отримували дапагліфлозин, ніж у тих, які отримували плацебо.
Порушення функції печінки
Досвід застосування лікарського засобу у клінічних дослідженнях з участю пацієнтів з порушенням функції печінки обмежений. Експозиція дапагліфлозину збільшується у пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).
Застосування пацієнтам з ризиком зменшення об'єму міжклітинної рідини та/або артеріальною гіпотензією
Завдяки своєму механізму дії дапагліфлозин збільшує рівень діурезу, що може привести до помірного зниження артеріального тиску, що спостерігається в клінічних дослідженнях (див. розділ «Фармакодинаміка»). Це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові.
Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких зниження артеріального тиску, спричинене застосуванням дапагліфлозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку.

У випадках супутніх захворювань, що можуть призвести до розвитку зменшення об'єму міжклітинної рідини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити ретельний моніторинг ступеня зменшення об'єму міжклітинної рідини (наприклад, фізикальне обстеження, вимірювання артеріального тиску, лабораторні аналізи, включаючи рівень гематокриту) та рівнів електролітів. Пацієнтам, у яких виникає зменшення об'єму міжклітинної рідини, рекомендується тимчасове припинення лікування дапагліфлозином до того часу, поки зменшення об'єму міжклітинної рідини не буде усунене (див. розділ «Побічні реакції»).

Діабетичний кетоацидоз

Були отримані повідомлення про рідкі випадки діабетичного кетоацидозу (ДКА), в тому числі загрозливого та фатального для життя, у пацієнтів, які отримували інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ2), у тому числі дапагліфлозин. У ряді випадків стан проявлявся атипово, тільки помірним підвищенням рівня глюкози у крові не більше ніж до 14 ммоль/л (250 мг/дл).

Якщо у пацієнта спостерігаються неспецифічні симптоми, такі як нудота, блювання, анорексія, біль у животі, надмірна спрага, утруднене дихання, сплутаність свідомості, підвищена втомлюваність або сонливість, слід враховувати ризик розвитку діабетичного кетоацидозу. При виникненні таких симптомів, незалежно від рівня глюкози крові, необхідно негайно обстежити пацієнта на предмет наявності кетоацидозу.

У пацієнтів з підозрою на ДКА або при його діагностуванні лікування дапагліфлозином слід негайно припинити.

Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід призупинити. У таких пацієнтів рекомендовано здійснювати моніторинг рівня кетонів. Перевагу віддають вимірюванню рівня кетонів у крові, а не у сечі. Лікування дапагліфлозином можна відновити після нормалізації рівня кетонів та стабілізації стану пацієнта.

Перед початком лікування дапагліфлозином слід розглянути фактори в анамнезі пацієнта, які можуть сприяти розвитку кетоацидозу.

При застосуванні дапагліфлозину спостерігалися тривалий кетоацидоз та тривала глюкозурія. Кетоацидоз після припинення прийому дапагліфлозину може тривати довше, ніж очікується, виходячи з періоду напіввиведення з плазми (див. розділ «Фармакокінетика»). Фактори, незалежні від дапагліфлозину, такі як дефіцит інсуліну, можуть бути задіяні у тривалих періодах кетоацидозу.

До пацієнтів, які можуть мати підвищений ризик розвитку ДКА, належать пацієнти з низьким функціональним резервом бета-клітин (наприклад, пацієнти із цукровим діабетом 2 типу з низьким рівнем С-пептиду або з латентним аутоімунним діабетом дорослих (LADA) або пацієнти з панкреатитом в анамнезі), пацієнти зі станами, які можуть призводити до обмеженого вживання їжі або важкого зневоднення, пацієнти, дози інсуліну для яких знижені, та пацієнти зі збільшеною потребою в інсуліні внаслідок гострого захворювання, хірургічного втручання або зловживання алкоголем. Застосовувати іНЗКТГ2 таким пацієнтам слід з обережністю.

Відновлювати лікування іНЗКТГ2 пацієнтам з попередньо перенесеним ДКА, що виник під час лікування іНЗКТГ2, не рекомендується, окрім випадків, коли виявлено та усунено інший чіткий фактор розвитку ДКА.

Дані, отримані під час клінічних досліджень дапагліфлозину у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу, свідчать про те, що ДКА виникає із загальною частотою. Дапагліфлозин не слід застосовувати для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу.

Некротичний фасциїт промежини (гангрена Фурньє)

Повідомлялося про випадки некротичного фасциїту промежини (також відомого як гангрена Фурньє) у жінок та чоловіків, які отримували інгібітори НЗКТГ2 у післяреєстраційний період (див. розділ «Побічні реакції»). Це є рідкісним, але серйозним та потенційно

загрозливим для життя станом, що вимагає термінового хірургічного втручання та антибіотикотерапії.
Пацієнтам треба рекомендувати звертатися по медичну допомогу, якщо у них виникла комбінація таких симптомів як біль, чутливість, еритема чи набряк у ділянці статевих органів чи промежини, що супроводжуються гарячкою або нездужанням.
Треба знати, що некротичному фасциїту може передувати урогенітальна інфекція або перинеальний абсцес. Якщо підозрюють гангрену Фурньє, застосування лікарського засобу Дагліф® необхідно скасувати та негайно розпочати лікування (у т. ч. з антибіотиками та хірургічним видаленням некротичних мас).
Інфекції сечовивідних шляхів
Екскреція глюкози із 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 (≥ *65 років*)
Пацієнти літнього віку мають більший ризик розвитку зменшення об'єму міжклітинної рідини, а також частіше отримують лікування діуретиками.
Пацієнти літнього віку частіше мають порушення ниркової функції та/або отримують лікування антигіпертензивними лікарськими засобами, що можуть спричиняти зміни ниркової функції, такими як іАПФ та БРА II типу 1.
Для пацієнтів літнього віку надаються ті ж самі рекомендації стосовно ниркової функції, як і для всіх пацієнтів (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Побічні реакції» і «Фармакодинаміка»).
Серцева недостатність
Досвід застосування дапагліфлозину в рамках клінічних досліджень пацієнтам з IV класом серцевої недостатності за класифікацією NYHA обмежений.
Інфільтративна кардіоміопатія
Дослідження з участю пацієнтів із інфільтративною кардіоміопатією не проводилися.
Хронічна хвороба нирок
Відсутній досвід застосування дапагліфлозину для лікування хронічної хвороби нирок у пацієнтів без цукрового діабету, які не мають альбумінурії. Пацієнти з альбумінурією можуть отримати більшу користь від лікування дапагліфлозином.
Підвищення гематокриту
Під час лікування дапагліфлозином спостерігалося підвищення гематокриту (див. розділ «Побічні реакції»). За пацієнтами з вираженим підвищенням гематокриту слід спостерігати та обстежувати їх на наявність основного гематологічного захворювання.
Ампутації нижніх кінцівок
У довгострокових поточних клінічних дослідженнях з іншими іНЗКТГ2 при цукровому діабеті 2 типу спостерігалося зростання кількості випадків ампутації нижніх кінцівок (головним чином пальця стопи). Невідомо, чи це ефект класу лікарських засобів. Важливо радити пацієнтам із цукровим діабетом стандартний профілактичний догляд за стопою, як і всім хворим на цукровий діабет.
Оцінка лабораторних аналізів сечі
Пацієнти, які отримують лікарський засіб Дагліф®, матимуть позитивні результати аналізу на глюкозу в сечі з огляду на механізм дії лікарського засобу.
Лактоза
Таблетки містять лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, лактазною недостатністю або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Даних щодо застосування дапагліфлозину вагітними жінками немає. Дослідження на щурах виявили токсичний вплив лікарського засобу на нирки у ході їх розвитку в період часу, що відповідає II і III триместру вагітності у людини. Таким чином, застосування дапагліфлозину не рекомендується під час II та III триместрів вагітності.

При встановленні факту вагітності лікування дапагліфлозином слід припинити.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає дапагліфлозин та/або його метаболіти у грудне молоко людини. Наявні дані, отримані у ході фармакологічних/токсикологічних досліджень, продемонстрували екскрецію дапагліфлозину/метаболітів у молоко, а також фармакологічно-опосередковані ефекти у потомства у період грудного годування. Ризик для новонароджених/немовлят не може бути виключений. Дапагліфлозин не слід застосовувати під час годування груддю.

Репродуктивна функція

Вплив дапагліфлозину на репродуктивну функцію у людини не вивчали. У самців і самок тварин застосування дапагліфлозину не впливало на фертильність при застосуванні лікарського засобу в будь-якій досліджуваній дозі.

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

Лікарський засіб Дагліф® не впливає або незначно впливає на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Пацієнтів слід попередити про ризик розвитку гіпоглікемії під час застосування дапагліфлозину у поєднанні із сульфонілсечовиною або інсуліном.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Цукровий діабет 2 типу

Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу.

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. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

Серцева недостатність

Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу.

Хронічна хвороба нирок

Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції нирок

Корекція дози на основі функції нирок не потрібна.

Через обмежений досвід не рекомендується починати лікування дапагліфлозином пацієнтам із ШКФ < 25 мл/хв.

У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу цукрознижувальна ефективність дапагліфлозину знижується, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 45 мл/хв, та, ймовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок. Тому, якщо показник ШКФ нижче 45 мл/хв, потрібно розглянути можливість застосування додаткової гіпоглікемічної терапії для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, які потребують додаткового глікемічного контролю (див. розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції», «Фармакодинаміка» і «Фармакокінетика»).

Пацієнти з порушенням функції печінки

Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна. Пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).
Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)
Коригування дози, зумовлене віком пацієнта, не потрібне.
Спосіб застосування
Лікарський засіб Дагліф®потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими.

Діти.
Для лікування цукрового діабету 2 типу у дітей віком від 10 років корекція дози лікарського засобу не потрібна (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»). Даних щодо застосування лікарського засобу дітям віком до 10 років немає.
Безпека та ефективність дапагліфлозину для лікування серцевої недостатності або лікування хронічної хвороби нирок для дітей віком < 18 років на цей час ще не встановлені. Дані відсутні.

Передозування.
Дапагліфлозин не продемонстрував жодних ознак токсичності у здорових учасників дослідження при пероральному застосуванні разових 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. У 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 у групі застосування плацебо, і не була дозозалежною. Частота побічних реакцій, включаючи дегідратацію або артеріальну гіпотензію, була подібною до частоти у групі застосування плацебо; клінічно значущі дозозалежні зміни в лабораторних показниках, включаючи рівні електролітів та біомаркерів функції нирок у сироватці крові, не відзначалися.
У випадку передозування слід розпочати відповідне підтримувальне лікування, що визначається клінічним станом пацієнта. Виведення дапагліфлозину за допомогою гемодіалізу не вивчалося.

Побічні реакції.
Резюме профілю безпеки
Цукровий діабет 2 типу
У клінічних дослідженнях діабету 2 типу понад 15 000 пацієнтів отримували лікування дапагліфлозином.
Проведено первинну оцінку безпеки та переносимості у попередньо запланованому об'єднаному аналізі 13 короткострокових (до 24 тижнів) плацебо-контрольованих дослідженнях, з участю 2360 пацієнтів, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг і 2295, які отримували плацебо.
У клінічному дослідженні впливу дапагліфлозину на серцево-судинну систему у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (дослідження DECLARE, див. розділ «Фармакодинаміка») 8574 пацієнтів отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг та 8569 пацієнтів отримували плацебо для середнього часу експозиції 48 місяців. Усього було 30623 пацієнто-років експозиції дапагліфлозину.

Найчастішою побічною реакцією протягом клінічних досліджень були генітальні інфекції.

Серцева недостатність

У дослідженні впливу дапагліфлозину на серцево-судинну систему пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду (дослідження DAPA-HF) 2368 пацієнтів отримували 10 мг дапагліфлозину та 2368 пацієнтів — плацебо з середньою медіаною часу 18 місяців. Популяція пацієнтів включала пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та без нього, а також пацієнтів із рШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м^2. У дослідженні впливу дапагліфлозину на серцево-судинну систему пацієнтів із серцевою недостатністю з фракцією викиду лівого шлуночка > 40 % (DELIVER) 3126 учасників дослідження приймали дапагліфлозин у дозі 10 мг, а 3127 – отримували плацебо. Середній час лікування становив 27 місяців. Популяція досліджуваних включала пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та без нього, а також пацієнтів з рШКФ ≥ 25 мл/хв/1,73 м^2.

Загальний профіль безпеки дапагліфлозину у пацієнтів із серцевою недостатністю відповідав відомому профілю безпеки дапагліфлозину.

Хронічна хвороба нирок

У дослідженні впливу дапагліфлозину на нирки у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (дослідження DAPA-CKD) 2149 пацієнтів отримували 10 мг дапагліфлозину та 2149 пацієнтів — плацебо з середньою медіаною часу 27 місяців. Популяція досліджуваних включала пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та без цукрового діабету, із рШКФ ≥ 25 до ≤ 75 мл/хв/1,73 м^2 та альбумінурією (співвідношення альбумін/ креатинін в сечі [UACR] ≥ 200 та ≤ 5000 мг/г). Лікування продовжували, якщо рівень рШКФ знижувався нижче 25 мл/хв/1,73 м^2.

Загальний профіль безпеки дапагліфлозину у пацієнтів із хронічною хворобою нирок відповідав відомому профілю безпеки дапагліфлозину.

Перелік побічних реакцій

Наведені нижче побічні реакції були ідентифіковані у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях. Встановлено, що жодна з них не була дозозалежною. Побічні реакції класифікуються за частотою та системами органів. Категорії частоти визначалися згідно з такими критеріями: дуже часто (≥ 1/10); часто (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100); рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10 000); частота невідома (неможливо оцінити на основі наявних даних).

Таблиця 1. Побічні реакції у плацебо-контрольованих дослідженнях[а] та післяреєстраційний досвід застосування

Система органів	*Дуже часто*	*Часто**	*Нечасто***	*Рідко*	*Дуже рідко*
Інфекції та інвазії		Вульвовагініт, баланіт і супутні інфекції статевих органів[*,б,в] Інфекція сечовивідних шляхів[*,б,г]	Грибкова інфекція[**]		Некротичний фасциїт промежини (гангрена Фурньє)[б,ж]

З боку обміну речовин і харчування	Гіпоглікемія (у разі застосування у комбінації із СС або інсуліном)[б]		Зменшення об'єму позаклітинної рідини[б,г] Спрага[**]	Діабетичний кетоацидоз (при застосуванні при цукровому діабеті 2 типу)[б,ж,и]	
З боку нервової системи		Запаморочення			
З боку травної системи			Запор[**] Сухість у роті[**]		
З боку шкіри та її похідних		Висип[з]			Ангіодема
З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини		Біль у спині[*]			
З боку нирок і сечовивідних шляхів		Дизурія Поліурія[*,д]	Ніктурія[**]		Тубулоінтерстиціальний нефрит
З боку репродуктивної системи та молочних залоз			Свербіж у ділянці вульви та піхви[**] Свербіж у ділянці статевих органів[**]		
Відхилення від норми, виявлені у результаті лабораторних досліджень		Підвищений гематокрит[е] Знижений нирковий кліренс креатиніну протягом початкового лікування[б] Дисліпідемія[є]	Підвищений рівень креатиніну крові протягом початкового лікування[б] Підвищений рівень сечовини крові[**] Зменшення маси тіла[**]		

[а] У таблиці представлені дані за період тривалістю до 24 тижнів (короткострокові дані), незалежно від надання невідкладної допомоги у разі підвищення чи зниження рівня глюкози крові.

[б] Додаткову інформацію можна знайти у відповідних підрозділах нижче.

[в] До вульвовагініту, баланіту та супутніх інфекцій статевих органів належать, наприклад, такі попередньо визначені терміни переважного використання: вульвовагінальна грибкова інфекція, вагінальна інфекція, баланіт, грибкова інфекція статевих органів, вульвовагінальний кандидоз, вульвовагініт, кандидозний баланіт, кандидоз статевих органів, інфекція статевих органів, інфекція чоловічих статевих органів, інфекція пеніса, вульвіт, бактеріальний вагініт, абсцес вульви.

[г] До інфекцій сечовивідних шляхів належать такі терміни переважного використання, наведені у порядку частоти: інфекція сечовивідних шляхів, цистит, ешерихіозна інфекція сечовивідних шляхів, інфекція сечостатевих шляхів, пієлонефрит, тригоніт, уретрит, інфекція нирок та простатит.

[г] До зменшення об'єму позаклітинної рідини належать, наприклад, такі попередньо визначені терміни переважного використання: дегідратація, гіповолемія, артеріальна гіпотензія.

[д] До поліурії належать такі терміни переважного використання: полакіурія, поліурія, збільшення об'єму сечовипускання.

[е] Середня зміна від початкового рівня гематокриту становила 2,30 % у разі застосування дапагліфлозину у дозі 10 мг порівняно з –0,33 % у разі застосування плацебо. Показники гематокриту > 55 % спостерігалися у 1,3 % пацієнтів, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг порівняно з 0,4 % пацієнтів, які отримували плацебо.

[є] Середня зміна у відсотках від початкового рівня у разі застосування дапагліфлозину у дозі 10 мг порівняно з плацебо становила відповідно: загальний холестерин 2,5 % проти 0,0 %; холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) 6,0 % проти 2,7 %; холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) 2,9 % проти –1,0 %; тригліцериди –2,7 % проти –0,7 %.

[ж]Див. розділ «Особливості застосування».

[з] Побічна реакція була встановлена в ході післяреєстраційного спостереження. Наведені нижче терміни переважного застосування, що стосуються висипу, перелічені в порядку частоти повторюваності у клінічних дослідженнях: висип, генералізований висип, висип зі свербежем, макульозний висип, макуло-папульозний висип, пустульозний висип, везикульозний висип та еритематозний висип. В активно- та плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях (дапагліфлозин, N = 5936; усі контролі, N = 3403) частота висипу була подібною у разі застосування дапагліфлозину (1,4 %) та усіх контрольних лікарських засобів (1,4 %).

[и]Про це повідомлялося в клінічному дослідженні з оцінки серцево-судинних подій у пацієнтів з діабетом 2 типу (DECLARE). Частота ґрунтується на річному показнику.

[*]Спостерігалися у ≥ 2 % пацієнтів та на ≥ 1 % і принаймні на 3 випадки частіше у пацієнтів, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг, порівняно з плацебо.

[**]Оцінені дослідником як можливо пов'язані або пов'язані з досліджуваним лікуванням і спостерігалися у ≥ 0,2% пацієнтів та на ≥ 0,1 % і принаймні на 3 випадки частіше у пацієнтів, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг, порівняно з плацебо.

Опис окремих побічних реакцій

Вульвовагініт, баланіт та пов'язані інфекції статевих органів

У 13 об'єднаних дослідженнях безпеки, вульвовагініт, баланіт та пов'язані інфекції статевих органів спостерігались у 5,5 % і 0,6 % суб'єктів, що отримували дапагліфлозин у дозуванні 10 мг і плацебо відповідно. У більшості випадків інфекції були легкого або середнього ступеня тяжкості, у пацієнтів відзначалася відповідь на початковий курс стандартного лікування, і такі явища рідко ставали причиною припинення лікування дапагліфлозином. Ці інфекції частіше спостерігалися у жінок (8,4 % та 1,2 % у разі застосування дапагліфлозину та плацебо відповідно), а ймовірність рецидиву інфекції була вищою у пацієнтів з подібними проблемами в анамнезі.

У клінічному дослідженні DECLARE кількість пацієнтів із серйозними побічними реакціями генітальних інфекцій була малою та збалансованою: 2 пацієнти у кожній групі дапагліфлозину та плацебо.

У дослідженні DAPA-HF жоден пацієнт не повідомляв про серйозні побічні ефекти у вигляді інфекцій статевих органів у групі дапагліфлозину, у групі плацебо спостерігався один такий випадок. У групі дапагліфлозину було 7 (0,3 %) пацієнтів з побічними реакціями, що призвели до припинення лікування через генітальні інфекції, і жодного в групі плацебо. У дослідженні DELIVER в 1 пацієнта (< 0,1 %) у кожній групі лікування було зафіксовано серйозне побічне явище у вигляді генітальної інфекції. У групі дапагліфлозину в 3 пацієнтів (0,1 %) були зафіксовані побічні явища, які призвели до припинення лікування через генітальні інфекції. Водночас у групі плацебо не було жодного такого пацієнта.

У дослідженні DAPA-CKD в 3 (0,1 %) пацієнтів групи застосування дапагліфлозину повідомлялося про серйозні побічні реакції інфекцій статевих органів, у групі плацебо про такі випадки не повідомлялося. У групі дапагліфлозину у трьох (0,1 %) пацієнтів виникли побічні реакції, що призвели до припинення участі у дослідженні через інфекції статевих органів і у жодного пацієнта групи плацебо не повідомлялося про такі побічні реакції. Про інфекції статевих органів як про серйозні побічні явища або такі, що призвели до

припинення участі в дослідженні, не повідомлялося у жодного з пацієнтів без цукрового діабету.

Повідомлялося про випадки фімозу/набутого фімозу, які супроводжувалися інфекціями статевих органів, і в деяких випадках вимагалося обрізання.

Некротизуючий фасциїт промежини (гангрена Фурньє)

Повідомлялося про випадки гангрени Фурньє у післяреєстраційний період у пацієнтів, які приймали інгібітори НЗКТГ2, зокрема дапагліфлозин (див. розділ «Особливості застосування»).

У дослідженні DECLARE впливу дапагліфлозину на результати серцево-судинних подій, проведеному з участю 17160 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та середнім часом експозиції 48 місяців, було зареєстровано загалом 6 випадків гангрени Фурньє: один у групі, що отримувала лікування дапагліфлозином, та 5 у групі плацебо.

Гіпоглікемія

Частота гіпоглікемії залежала від типу базової терапії, що застосовувалася у клінічних дослідженнях цукрового діабету.

У дослідженнях застосування дапагліфлозину як монотерапії, як доповнення до метформіну або доповнення до ситагліптину (з метформіном або без), частота незначних епізодів гіпоглікемії була подібною (< 5 %) у різних групах лікування, включаючи плацебо, протягом періоду лікування тривалістю до 102 тижнів. В усіх дослідженнях значні епізоди гіпоглікемії траплялися нечасто та з порівнянною частотою у групах лікування дапагліфлозином і плацебо. У дослідженнях комбінацій із сульфонілсечовиною та інсуліном частота гіпоглікемії була вищою (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У дослідженні комбінації з глімепіридом у тижні 24 та 48 незначні епізоди гіпоглікемії частіше спостерігалися у групі лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг та глімепіридом (6,0 % та 7,9 % відповідно), ніж у групі плацебо та глімепіриду (2,1 % та 2,1 % відповідно).

У дослідженні комбінації з інсуліном повідомляли про епізоди вираженої гіпоглікемії у 0,5 % та 1,0 % пацієнтів, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг та інсулін у тижні 24 і 104 відповідно, та у 0,5 % пацієнтів, які отримували плацебо та інсулін, у тижні 24 і 104. У тижні 24 і 104 незначні епізоди гіпоглікемії спостерігалися відповідно у 40,3 % та 53,1 % пацієнтів, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг та інсулін, та у 34,0 % та 41,6 % пацієнтів, які отримували плацебо та інсулін.

У дослідженні комбінації з метформіном та сульфонілсечовиною тривалістю до 24 тижнів епізодів вираженої гіпоглікемії не спостерігалось. Незначні епізоди гіпоглікемії спостерігалися у 12,8 % пацієнтів, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг і метформін та сульфонілсечовину, та у 3,7 % пацієнтів, які отримували плацебо і метформін та сульфонілсечовину.

У клінічному дослідженні DECLARE не спостерігалось підвищення ризику важкої гіпоглікемії при терапії дапагліфлозином порівняно з плацебо. Повідомляли про епізоди важкої гіпоглікемії у 58 (0,7 %) пацієнтів, що отримували дапагліфлозин і 83 (1,0 %) пацієнтів, що отримували плацебо.

У дослідженні DAPA-HF про події вираженої гіпоглікемії повідомлялося в 4 (0,2 %) пацієнтів як у групі дапагліфлозину, так і в групі плацебо. У дослідженні DELIVER у 6 пацієнтів (0,2 %) групи дапагліфлозину і в 7 (0,2 %) пацієнтів групи плацебо були зафіксовані події вираженої гіпоглікемії, проте вони спостерігалися лише у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

У дослідженні DAPA-CKD про епізоди вираженої гіпоглікемії повідомляли у 14 (0,7 %) пацієнтів групи дапагліфлозину та у 28 (1,3 %) пацієнтів групи плацебо, такі епізоди спостерігалися лише у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Зменшення об'єму позаклітинної рідини

У 13 об'єднаних дослідженнях реакції, що свідчать про зменшення об'єму позаклітинної рідини (враховуючи повідомлення про випадки дегідратації, гіповолемії та артеріальної

гіпотензії), спостерігалися у 1,1 % та 0,7 % пацієнтів, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг і плацебо відповідно; серйозні побічні реакції виникали у < 0,2 % пацієнтів і розподілилися за частотою порівну між групами лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг і плацебо (див. розділ «Особливості застосування»).

У клінічному дослідженні DECLARE кількість пацієнтів з епізодами, що свідчать про зменшення об'єму позаклітинної рідини, розподілилися порівну між групами лікування: 213 (2,5 %) і 207 (2,4 %) у групах дапагліфлозину та плацебо відповідно. Серйозні побічні реакції спостерігались у 81 (0,9 %) і 70 (0,8 %) у групах дапагліфлозину та плацебо відповідно. В основному епізоди розподілились порівну між групами лікування в підгрупах за віком, використанням діуретиків, артеріальним тиском та використанням іАПФ/ БРА II типу 1. У пацієнтів з початковою розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації рШКФ < 60 мл/хв/1,73 $м^2$ спостерігалося 19 епізодів серйозних побічних реакцій, що свідчать про зменшенням об'єму позаклітинної рідини для групи дапагліфлозину та 13 епізодів у групі плацебо.

У дослідженні DAPA-HF кількість пацієнтів з явищами, що свідчать про зменшення об'єму позаклітинної рідини, становила 170 (7,2 %) у групі дапагліфлозину та 153 (6,5 %) у групі плацебо. У групі дапагліфлозину було менше пацієнтів із серйозними проявами симптомів (23 [1,0 %]), що свідчать про зменшення об'єму позаклітинної рідини, порівняно з групою плацебо (38 [1,6 %]). Результати були подібними незалежно від наявності цукрового діабету на початковому рівні та початкового показника рШКФ. У дослідженні DELIVER кількість пацієнтів із серйозними проявами симптомів гіповолемії становила 35 (1,1 %) у групі дапагліфлозину і 31 (1,0 %) у групі плацебо.

У дослідженні DAPA-CKD кількість пацієнтів з явищами, що свідчили про зменшення об'єму позаклітинної рідини, становила 120 (5,6 %) у групі дапагліфлозину та 84 (3,9 %) у групі плацебо. У групі дапагліфлозину було 16 (0,7 %) пацієнтів із серйозними проявами симптомів, що свідчили про зменшення об'єму позаклітинної рідини, порівняно з 15 (0,7 %) пацієнтами у групі плацебо.

Діабетичний кетоацидоз при цукровому діабеті 2 типу

У клінічному дослідженні DECLARE, з середнім часом експозиції 48 місяців, епізоди ДКА спостерігались у 27 пацієнтів у групі дапагліфлозину у дозуванні 10 мг і 12 пацієнтів у групі плацебо. Спостережувані епізоди рівномірно розподілилися протягом періоду дослідження. Серед 27 пацієнтів з епізодами ДКА у групі дапагліфлозину, 22 мали супутнє лікування інсуліном під час епізоду. Провокуючі фактори для ДКА були такими, як очікувалося, у популяції цукрового діабету 2 типу (див. розділ «Особливості застосування»).

У дослідженні DAPA-HF випадки ДКА були зареєстровані у 3 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу в групі дапагліфлозину та жодного — в групі плацебо. У дослідженні DELIVER випадки ДКА були зафіксовані у 2 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу в групі дапагліфлозину та жодного — в групі плацебо.

У дослідженні DAPA-CKD про епізоди ДКА не повідомлялося у жодного пацієнта групи дапагліфлозину, у групі плацебо епізоди ДКА було зафіксовано у 2 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Інфекції сечовивідних шляхів

У 13 об'єднаних дослідженнях безпеки інфекції сечовивідних шляхів частіше спостерігалися у пацієнтів, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг, порівняно з тими, хто отримував плацебо (4,7 % проти 3,5 % відповідно; див. розділ «Особливості застосування»). У більшості випадків інфекції були легкого або середнього ступеня тяжкості, у пацієнтів відзначалася відповідь на початковий курс стандартного лікування, і такі явища рідко ставали причиною дострокового припинення лікування дапагліфлозином. Ці інфекції частіше спостерігалися у жінок, а ймовірність рецидиву інфекції була вищою у пацієнтів з подібними проблемами в анамнезі.

У клінічному дослідженні DECLARE, серйозні епізоди інфекцій сечовивідних шляхів спостерігались рідше для дапагліфлозину у дозуванні по 10 мг, ніж для плацебо, 79 (0,9 %) епізодів порівняно з 109 (1,3 %) епізодів відповідно.
У дослідженні DAPA-HF кількість пацієнтів із серйозними побічними реакціями інфекцій сечовивідних шляхів становила 14 (0,6 %) у групі дапагліфлозину та 17 (0,7 %) у групі плацебо. П'ять (0,2 %) пацієнтів із побічними реакціями були змушені припинити участь у дослідженні через інфекції сечовивідних шляхів і в групі дапагліфлозину, і в групі плацебо.
У дослідженні DELIVER кількість пацієнтів із серйозними побічними явищами інфекцій сечовивідних шляхів становила 41 (1,3 %) у групі дапагліфлозину та 37 (1,2 %) у групі плацебо. Ці побічні явища призвели до припинення лікування у 13 пацієнтів (0,4 %) групи дапагліфлозину і у 9 пацієнтів (0,3 %) групи плацебо.
У дослідженні DAPA-CKD кількість пацієнтів із серйозними побічними явищами інфекцій сечовивідних шляхів становила 29 (1,3 %) у групі дапагліфлозину та 18 (0,8 %) у групі плацебо. Побічні реакції, що призвели до припинення участі у дослідженні через інфекції сечовивідних шляхів, розвинулися у 8 (0,4 %) пацієнтів у групі дапагліфлозину та у 3 (0,1 %) пацієнтів у групі плацебо. Кількість пацієнтів без цукрового діабету, у яких повідомлялося про серйозні побічні явища інфекцій сечовивідних шляхів або про побічні явища, що призвели до припинення участі в дослідженні через інфекції сечовивідних шляхів, була подібною у групах лікування (6 [0,9 %] порівняно з 4 [0,6 %] – з серйозними побічними явищами та 1 [0,1 %] порівняно з 0 – з побічними явищами, що призвели до припинення участі в дослідженні, у групах дапагліфлозину та плацебо відповідно).
Підвищення рівня креатиніну
Побічні реакції на лікарський засіб, пов'язані з підвищенням рівня креатиніну, були згруповані (наприклад, зниження ниркового кліренсу креатиніну, порушення функції нирок, підвищення рівня креатиніну крові та зниження швидкості клубочкової фільтрації). У 13 об'єднаних дослідженнях безпеки згруповані побічні реакції спостерігалися у 3,2 % та 1,8 % пацієнтів, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг і плацебо відповідно. У пацієнтів з нормальною функцією нирок або порушенням функції нирок легкого ступеня (початкова рШКФ $\geq$ 60 мл/хв/1,73м^2) реакції цієї групи спостерігалися у 1,3 % та 0,8 % пацієнтів, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг і плацебо відповідно. Ці реакції частіше спостерігалися у пацієнтів з початковою рШКФ $\geq$ 30 та < 60 мл/хв/1,73 м^2 (18,5 % у разі застосування дапагліфлозину у дозі 10 мг та 9,3 % у разі застосування плацебо).
Подальше спостереження за пацієнтами, у яких було зафіксовано побічні явища з боку нирок, показало, що у більшості відбувалися зміни рівня креатиніну в сироватці крові на $\leq$ 44 мкмоль/л ($\leq$ 0,5 мг/дл) порівняно з початковим рівнем. Рівень креатиніну зазвичай підвищувався тимчасово під час тривалого лікування і повертався до норми після припинення терапії.
У клінічному дослідженні DECLARE, зокрема пацієнтів літнього віку та пацієнтів з порушенням функції нирок (рШКФ менше ніж 60 мл/хв/1,73 м^2), рШКФ знижується з часом в обох групах лікування. Через 1 рік середнє значення рШКФ було дещо нижче, а через 4 роки середнє значення рШКФ було дещо вищим у групі дапагліфлозину порівняно з групою плацебо.
У дослідженнях DAPA-HF і DELIVER і в групі дапагліфлозину, і в групі плацебо показник рШКФ з часом знижувався. У дослідженні DAPA-HF початкове зниження середнього значення рШКФ у групі дапагліфлозину становило –4,3 мл/хв/1,73 м^2, а в групі плацебо –1,1 мл/хв/1,73 м^2. Через 20 місяців зміни показника рШКФ (порівняно з початковим рівнем) у групах дослідження були зіставними: –5,3 мл/хв/1,73 м^2 при застосуванні дапагліфлозину та –4,5 мл/хв/1,73 м^2 при застосуванні плацебо. У дослідженні DELIVER зниження середнього значення рШКФ через 1 місяць у групі дапагліфлозину становило –3,7 мл/хв/1,73 м^2, а в групі плацебо – –0,4 мл/хв/1,73 м^2. Через 24 місяці зміни показника рШКФ (порівняно з початковим рівнем) у групах дослідження були зіставними: –4,2 мл/хв/1,73 м^2 у групі дапагліфлозину та –3,2 мл/хв/1,73 м^2 у групі плацебо.

У дослідженні DAPA-CKD показник рШКФ із часом зменшувався як у групі дапагліфлозину, так і в групі плацебо. Початкове зменшення (день 14) середньої рШКФ становило –4,0 мл/хв/1,73 м^2 у групі дапагліфлозину та –0,8 мл/хв/1,73 м^2 у групі плацебо. Через 28 місяців зміна рШКФ від початкового рівня становила -7,4 мл/хв/1,73 м^2 у групі дапагліфлозину та -8,6 мл/хв/1,73 м^2 у групі плацебо.

Діти

Профіль безпеки дапагліфлозину, що спостерігався у клінічному дослідженні з участю дітей віком від 10 років з цукровим діабетом 2 типу (див. розділ «Фармакокінетика»), був аналогічний тому, що спостерігався у дослідженнях з участю дорослих.

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Не потребує особливих умов зберігання.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 або по 6 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

Дата останнього перегляду. 24.07.2026