

ЗАТВЕРДЖЕНО

**Наказ Міністерства охорони
здоров'я України**

24.09.2026 № *1405*

Ресстраційне посвідчення

№ *МА/21449/01/01*

№ *МА/21449/01/02*

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**Дагліф® Duo
(Daglif Duo)**

Склад:

діючі речовини: дапагліфлозин; метформіну гідрохлорид;

5/850 мг: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить дапагліфлозину аморфного 5 мг, та метформіну гідрохлориду 850 мг;

5/1000 мг: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить дапагліфлозину аморфного 5 мг, та метформіну гідрохлориду 1000 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; натрію кроскармелоза; гіпромелоза; магнію стеарат;

плівкова оболонка для таблетки 5/850 мг Opadry Pink 85F34486: спирт полівініловий; титану діоксид (Е 171); поліетиленгліколь; тальк; заліза оксид жовтий (Е 172); заліза оксид червоний (Е 172);

плівкова оболонка для таблетки 5/1000 мг Opadry Yellow 85F220087: спирт полівініловий; титану діоксид (Е 171); поліетиленгліколь; тальк; заліза оксид жовтий (Е 172); заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

5/850 мг: таблетки довгастої форми, з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою від світло-рожевого до рожевого кольору;

5/1000 мг: таблетки овальної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, від світло-жовтого до світло-оранжевого кольору.

Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування цукрового діабету. Метформін в комбінації з дапагліфлозином. Код АТХ А10В D15.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії

Дагліф® Duo поєднує в собі два гіпоглікемічні засоби з різними та взаємодоповнювальними механізмами дії для поліпшення контролю глікемії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу: дапагліфлозин – інгібітор натрійглюкозного котранспортера 2 типу (НЗКТГ-2), і метформіну гідрохлорид – представник класу бігуанідів.

Дапагліфлозин

Дапагліфлозин є високоактивним селективним та оборотним інгібітором НЗКТГ-2. Натрійглюкозний котранспортер 2 типу (НЗКТГ-2), який експресується у проксимальних ниркових каналцях, відповідає за реабсорбцію більшої частини відфільтрованої глюкози з просвіту каналців. Шляхом інгібування НЗКТГ-2 дапагліфлозин зменшує реабсорбцію відфільтрованої глюкози і знижує нирковий поріг для глюкози, тим самим збільшує екскрецію глюкози з сечею.

Дапагліфлозин також знижує реабсорбцію натрію та збільшує доставку натрію до дистальних каналців нирок. Таким чином, дапагліфлозин збільшує надходження натрію в дистальні каналці, що посилює тубулогломерулярний зворотний зв'язок і знижує внутрішньогломерулярний тиск. Це в поєднанні з осмотичним діурезом призводить до зменшення об'ємного перевантаження, зниження артеріального тиску, а також попереднього та наступного навантаження, що може мати сприятливий вплив на ремоделювання серця та збереження функції нирок. Інші ефекти включають підвищення гематокриту та зниження маси тіла. Користь дапагліфлозину для серця та нирок не залежить винятково від його гіпоглікемічного ефекту.

Дапагліфлозин покращує рівень глюкози у плазмі крові як натщесерце, так і після їжі, шляхом зменшення реабсорбції глюкози нирками, що призводить до її виведення з сечею. Це виведення глюкози (глюкоретичний ефект) спостерігається після першого прийому, триває протягом

24-годинного інтервалу між прийомами і зберігається протягом усього курсу лікування. Кількість глюкози, що виводиться нирками за допомогою цього механізму, залежить від концентрації глюкози в крові та ШКФ. Таким чином, у пацієнтів з нормальним рівнем глюкози в крові дапагліфлозин має низьку схильність спричинити гіпоглікемію. Дапагліфлозин не порушує нормальне ендогенне вироблення глюкози у відповідь на гіпоглікемію. Дапагліфлозин діє незалежно від секреції інсуліну та дії інсуліну. У клінічних дослідженнях з дапагліфлозином було відзначено поліпшення оцінки гомеостазу бета-клітин (НОМА beta-cell).

НЗКТГ-2 селективно експресується в нирках. Дапагліфлозин не інгібує інші транспортери глюкози, важливі для транспортування глюкози в периферичні тканини, і є в 1400 разів більш селективним до НЗКТГ-2 порівняно з НЗКТГ-1, основним транспортером у кишечнику, відповідальним за абсорбцію глюкози.

Метформіну гідрохлорид

Метформін є гіпоглікемічним засобом, який покращує толерантність до глюкози у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, знижуючи базальний та постпрандіальний рівні глюкози у плазмі крові. Він не стимулює секрецію інсуліну і тому не спричиняє гіпоглікемії.

Метформін може діяти за трьома механізмами: шляхом зменшення вироблення глюкози в печінці шляхом інгібування глюконеогенезу та глікогенолізу; завдяки помірному підвищенню чутливості до інсуліну, поліпшенню периферичного поглинання глюкози та її використання у м'язах; завдяки уповільненню всмоктування глюкози в кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, впливаючи на глікогенсинтазу. Метформін збільшує транспортну здатність певних типів мембранних глюкозних транспортерів (GLUT-1 і GLUT-4).

Фармакодинаміка.

Загальна інформація

Дапагліфлозин

Після введення дапагліфлозину у здорових осіб та осіб з цукровим діабетом 2 типу спостерігалось збільшення кількості глюкози, що виводиться з сечею. При дозі дапагліфлозину 10 мг/добу у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу протягом 12 тижнів з сечею виводилося приблизно 70 г глюкози на добу (що відповідає 280 ккал/добу). Докази стійкого виведення глюкози були виявлені у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг/добу протягом до 2 років.

Виведення глюкози з сечею при застосуванні дапагліфлозину також призводить до осмотичного діурезу та збільшення об'єму сечі у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Об'єм сечі у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг, збільшувався протягом 12 тижнів і становив приблизно 375 мл/добу. Збільшення об'єму сечі супроводжувалося невеликим і тимчасовим підвищенням екскреції натрію з сечею, що не було пов'язано зі змінами концентрації натрію в сироватці крові.

Виведення сечової кислоти з сечею також тимчасово збільшилося (на 3-7 днів) і супроводжувалося стійким зниженням концентрації сечової кислоти в сироватці крові.

Через 24 тижні зниження концентрації сечової кислоти в сироватці крові становило від -48,3 до -18,3 мкмоль/л (-0,87 до -0,33 мг/дл).

Фармакодинаміка 5 мг дапагліфлозину двічі на добу та 10 мг дапагліфлозину один раз на добу була порівняна у здорових осіб. Стабільне пригнічення реабсорбції глюкози нирками та кількість глюкози, що виводиться з сечею протягом 24 годин, були однаковими для обох режимів дозування.

Метформін

У людей, незалежно від його дії на глікемію, метформін має сприятливий вплив на ліпідний обмін. Це було доведено при застосуванні терапевтичних доз у контрольованих середньострокових або довгострокових клінічних дослідженнях: метформін знижує рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та тригліцеридів.

У клінічних дослідженнях застосування метформіну було пов'язане або зі стабільною масою тіла, або з помірним зниженням маси тіла.

Клінічна ефективність та безпека

Поліпшення глікемічного контролю та зниження серцево-судинної захворюваності і летальності є важливою частиною лікування цукрового діабету 2 типу.

Одночасне застосування дапагліфлозину та метформіну досліджувалося у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, які не досягали належної контролю за допомогою дієти та фізичних вправ, а також у пацієнтів, які не досягали належної контролю за допомогою метформіну окремо або у поєднанні з інгібітором DPP-4 (ситагліптіном), сульфонілсечовиною або інсуліном.

Лікування дапагліфлозином у поєднанні з метформіном у всіх дозах призвело до клінічно значущого та статистично значущого поліпшення показників HbA1c та рівня глюкози у плазмі крові натще (FPG) порівняно з контрольною групою. Клінічно значущі глікемічні ефекти зберігалися протягом тривалого продовження лікування до 104 тижнів. Зниження HbA1c спостерігалось у всіх підгрупах, включаючи стать, вік, расу, тривалість захворювання та початковий індекс маси тіла (IMT). Крім того, на 24-му тижні було виявлено клінічно значуще та статистично значуще поліпшення середніх змін маси тіла порівняно з початковим рівнем при комбінованому лікуванні дапагліфлозином та метформіном порівняно з контрольною групою. Зниження маси тіла зберігалось протягом тривалого продовження лікування до 208 тижнів. Крім того, було доведено, що додавання дапагліфлозину до метформіну двічі на добу є ефективним і безпечним для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Крім того, було проведено два 12-тижневі плацебо-контрольовані дослідження у пацієнтів з недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу та гіпертонією.

У дослідженні DECLARE дапагліфлозин як доповнення до стандартної терапії зменшив кількість серцево-судинних та ниркових подій у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

Глікемічний контроль

Додаткова комбінована терапія

У 52-тижневому активному контрольованому дослідженні не меншої ефективності (з періодами продовження 52 та 104 тижні) дапагліфлозин 10 мг оцінювали як додаткову терапію до метформіну порівняно з сульфонілсечовиною (гліпізидом) як додаткову терапію до метформіну у пацієнтів з недостатнім глікемічним контролем (HbA1c > 6,5 % і < 10 %). Результати показали подібне середнє зниження HbA1c від початкового рівня до 52-го тижня порівняно з гліпізидом, що свідчить про не меншу ефективність. На 104-му тижні скориговане середнє змінєння HbA1c порівняно з початковим рівнем становило -0,32 % для дапагліфлозину та -0,14 % для гліпізиду відповідно. На 208-му тижні скориговане середнє змінєння HbA1c порівняно з початковим рівнем становило -0,10 % для дапагліфлозину та 0,20 % для гліпізиду відповідно. Через 52, 104 та 208 тижнів значно менша частка пацієнтів у групі, яка отримувала дапагліфлозин (відповідно 3,5 %, 4,3 % та 5,0 %), зазнала принаймні одного випадку гіпоглікемії порівняно з групою, яка отримувала гліпізид (відповідно 40,8 %, 47 % та 50,0 %). Частка суб'єктів, які залишилися в дослідженні на 104-му та 208-му тижні, становила 56,2 % та 39,7 % для групи, яка отримувала дапагліфлозин, та 50,0 % та 34,6 % для групи, яка отримувала гліпізид.

Додавання дапагліфлозину до монотерапії метформіном, комбінації метформіну з ситагліптіном, сульфонілсечовиною або інсуліном (з додатковими пероральними гіпоглікемічними препаратами, включаючи метформін, або без них) призвело до статистично значущого середнього зниження HbA1c через 24 тижні порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо ($p < 0,0001$; таблиці 4, 5 і 6). Дапагліфлозин у дозі 5 мг двічі на добу забезпечив статистично значуще зниження HbA1c через 16 тижнів порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо ($p < 0,0001$).

Зниження рівня HbA1c, яке спостерігалось на 24-му тижні, зберігалось в дослідженнях комбінованої терапії. У дослідженні щодо додаткового прийому метформіну зниження HbA1c зберігалось протягом 102 тижнів (-0,78 % та 0,02 % скориговане середнє змінення від початкового рівня для дапагліфлозину 10 мг та плацебо відповідно). На 48-му тижні лікування метформіном та ситагліптіном скориговане середнє змінення від початкового рівня для дапагліфлозину 10 мг та плацебо становило відповідно -0,44 % та 0,15 %. На 104-му тижні лікування інсуліном (з додатковими пероральними гіпоглікемічними препаратами, включаючи метформін, або без них) зниження HbA1c становило -0,71 % та -0,06 % скоригованого середнього значення від початкового рівня для дапагліфлозину 10 мг та плацебо відповідно. На 48-му та 104-му тижні доза інсуліну залишалася стабільною порівняно з початковим рівнем у пацієнтів, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг із середньою дозою 76 МО/добу. У групі плацебо спостерігалось збільшення на 10,5 МО/добу і 18,3 МО/добу від початкового рівня (середня доза 84 і 92 МО/добу) на 48-му і 104-му тижні відповідно. Частка суб'єктів, які залишилися в дослідженні на 104-му тижні, становила 72,4 % для групи, яка отримувала дапагліфлозин у дозі 10 мг, і 54,8 % для групи, яка отримувала плацебо.

В окремому аналізі пацієнтів, які отримували інсулін та метформін, було виявлено подібне зниження HbA1c до того, що спостерігалось в загальній популяції дослідження, у пацієнтів, які отримували дапагліфлозин разом з інсуліном та метформіном. На 24-му тижні зміна HbA1c від початкового рівня у пацієнтів, які отримували дапагліфлозин у поєднанні з інсуліном та метформіном, становила -0,93 %.

У поєднанні з метформіном у пацієнтів, які раніше не приймали ліки

Всього 1236 пацієнтів, які раніше не приймали ліки і мали недостатньо контрольований цукровий діабет 2 типу (HbA1c $> 7,5$ % і < 12 %), взяли участь у двох активних контрольованих дослідженнях тривалістю 24 тижні для оцінки ефективності та безпеки дапагліфлозину (5 мг або 10 мг) у поєднанні з метформіном у пацієнтів, які раніше не приймали ліки, порівняно з терапією монокомпонентами.

Лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг у поєднанні з метформіном (до 2000 мг на добу) забезпечило значне поліпшення HbA1c порівняно з окремими компонентами і призвело до більшого зниження FPG (порівняно з окремими компонентами) та маси тіла (порівняно з метформіном).

Комбінована терапія з ексенатидом пролонгованої дії

У 28-тижневому подвійному сліпому дослідженні з активним контролем порівнювали комбінацію дапагліфлозину та ексенатиду пролонгованої дії (агоніста рецепторів GLP-1) з дапагліфлозином окремо та ексенатидом пролонгованої дії окремо у пацієнтів з недостатнім глікемічним контролем на тлі монотерапії метформіном (HbA1c > 8 % та < 12 %). У всіх групах лікування спостерігалось зниження HbA1c порівняно з початковим рівнем. Комбіноване лікування дапагліфлозином 10 мг та ексенатидом пролонгованої дії показало кращі результати зниження HbA1c порівняно з початковим рівнем, ніж монотерапія дапагліфлозином та монотерапія ексенатидом пролонгованої дії.

Глюкоза плазми натщесерце

Лікування дапагліфлозином як додатком до монотерапії метформіном (дапагліфлозин 10 мг один раз на добу або дапагліфлозин 5 мг двічі на добу) або до комбінованої терапії метформіном та ситагліптіном, сульфонілсечовиною або інсуліном призвело до статистично значущого зниження рівня глюкози натще (-1,90 до -1,20 ммоль/л [-34,2 до -21,7 мг/дл]) порівняно з плацебо (-0,58 до 0,18 ммоль/л [-10,4 до 3,3 мг/дл]) на 16-му тижні (5 мг двічі на

добу) або 24-му тижні. Цей ефект спостерігався на 1-му тижні лікування і зберігався в дослідженнях, що тривали до 104-го тижня.

Комбінована терапія дапагліфлозином 10 мг та ексенатидом пролонгованої дії призвела до значно більшого зниження рівня ФПГ на 28-му тижні: -3,66 ммоль/л (-65,8 мг/дл) порівняно з -2,73 ммоль/л (-49,2 мг/дл) для дапагліфлозину окремо ($p < 0,001$) та -2,54 ммоль/л (-45,8 мг/дл) для ексенатиду окремо ($p < 0,001$).

У спеціальному дослідженні у пацієнтів з діабетом та рШКФ > 45 до < 60 мл/хв/1,73 м² лікування дапагліфлозином продемонструвало зниження FPG на 24-му тижні: -1,19 ммоль/л (-21,46 мг/дл) порівняно з -0,27 ммоль/л (-4,87 мг/дл) для плацебо ($p=0,001$).

Постпрандіальна глюкоза

Лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг як додатковим препаратом до ситагліптину та метформіну призвело до зниження рівня глюкози через 2 години після прийому їжі через 24 тижні, яке зберігалось до 48 тижня.

Комбінована терапія дапагліфлозином 10 мг та ексенатидом пролонгованої дії призвела до значно більшого зниження рівня глюкози через 2 години після прийому їжі на 28-му тижні порівняно з монотерапією будь-яким із цих препаратів.

Маса тіла

Дапагліфлозин як додаток до монотерапії метформіном або метформіном у поєднанні з ситагліптином, сульфонілсечовиною або інсуліном (з додатковими пероральними гіпоглікемічними лікарськими засобами, включаючи метформін, або без них) призводив до статистично значущого зниження маси тіла протягом 24 тижнів ($p < 0,0001$, таблиці 4, 5 і 6). Ці ефекти зберігалися в довгострокових дослідженнях. Через 48 тижнів різниця для дапагліфлозину як додаткового засобу до метформіну плюс ситагліптин порівняно з плацебо становила -2,07 кг. Через 102 тижні різниця для дапагліфлозину як додаткового засобу до метформіну порівняно з плацебо або як додаткового засобу до інсуліну порівняно з плацебо становила -2,14 та -2,88 кг відповідно.

Як додаткова терапія до метформіну в активному контрольованому дослідженні не меншої ефективності, дапагліфлозин призвів до статистично значущої зміни маси тіла порівняно з гліпізидом на -4,65 кг через 52 тижні ($p < 0,0001$, таблиця 3), яка зберігалась на 104 та 208 тижні (-5,06 кг та -4,38 кг відповідно).

Комбінація дапагліфлозину 10 мг та ексенатиду пролонгованої дії продемонструвала значно більшу втрату ваги порівняно з кожним з цих препаратів окремо.

24-тижневе дослідження 182 хворих на цукровий діабет з використанням двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA) для оцінки складу тіла продемонструвало зниження маси тіла та маси жирової тканини, виміряних за допомогою DXA, а не втрати м'язової тканини або рідини, при застосуванні дапагліфлозину 10 мг плюс метформін порівняно з плацебо плюс метформін. Лікування дапагліфлозином 10 мг плюс метформіном показало числове зменшення вісцеральної жирової тканини порівняно з лікуванням плацебо плюс метформін у додатковому дослідженні з використанням магнітно-резонансної томографії.

Артеріальний тиск

У заздалегідь визначеному об'єднаному аналізі 13 плацебо-контрольованих досліджень лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг призвело до зміни систолічного артеріального тиску від початкового рівня на -3,7 мм рт. ст. та діастолічного артеріального тиску на -1,8 мм рт. ст. порівняно з -0,5 мм рт. ст. систолічного та -0,5 мм рт. ст. діастолічного артеріального тиску у групі плацебо на 24-му тижні. Подібне зниження спостерігалось протягом 104 тижнів.

Комбінована терапія дапагліфлозином 10 мг та ексенатидом пролонгованої дії призвела до значно більшого зниження систолічного артеріального тиску на 28-му тижні (-4,3 мм рт. ст.) порівняно з монотерапією дапагліфлозином (-1,8 мм рт. ст., $p < 0,05$) та монотерапією ексенатидом пролонгованої дії (-1,2 мм рт. ст., $p < 0,01$).

У двох 12-тижневих плацебо-контрольованих дослідженнях загалом 1062 пацієнти з недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу та гіпертонією (незважаючи на попереднє стабільне лікування інгібіторами ІАПФ або АРА в одному дослідженні та інгібіторами ІАПФ або АРА плюс одним додатковим антигіпертензивним препаратом в

іншому дослідженні) отримували дапагліфлозин 10 мг або плацебо. На 12-му тижні обох досліджень дапагліфлозин у дозі 10 мг плюс звичайне протидіабетичне лікування забезпечили поліпшення HbA1c та зниження систолічного артеріального тиску, скоригованого на плацебо, в середньому на 3,1 та 4,3 мм рт. ст. відповідно.

У спеціальному дослідженні у пацієнтів з діабетом та рШКФ > 45 до < 60 мл/хв/1,73 м² лікування дапагліфлозином продемонструвало зниження систолічного артеріального тиску в положенні сидячи на 24-му тижні: -4,8 мм рт. ст. порівняно з -1,7 мм рт. ст. для плацебо ($p < 0,05$).

Пацієнти з початковим рівнем HbA1c $> 9\%$

У заздалегідь визначеному аналізі пацієнтів з початковим рівнем HbA1c $> 9,0\%$ лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг призвело до статистично значущого зниження HbA1c на 24-му тижні як додаткове лікування до метформіну (скориговане середнє змінення від початкового рівня: -1,32 % та -0,53 % для дапагліфлозину та плацебо відповідно).

Глікемічний контроль у пацієнтів із помірною нирковою недостатністю ХНН 3А (рШКФ > 45 до < 60 мл/хв/1,73 м²)

Ефективність дапагліфлозину оцінювалася в спеціальному дослідженні у пацієнтів з цукровим діабетом із рШКФ > 45 до < 60 мл/хв/1,73 м², які мали недостатній глікемічний контроль при звичайному лікуванні. Лікування дапагліфлозином призвело до зниження HbA1c та маси тіла порівняно з плацебо.

Серцево-судинні та ниркові наслідки

Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE) — це міжнародне багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження, проведене з метою визначення впливу дапагліфлозину порівняно з плацебо на серцево-судинні наслідки при додаванні до поточної базової терапії. Усі пацієнти мали цукровий діабет 2 типу та щонайменше два додаткові серцево-судинні фактори ризику (вік > 55 років у чоловіків або > 60 років у жінок та один або більше з таких факторів: дисліпідемія, гіпертонія або поточне вживання тютюну) або встановлене серцево-судинне захворювання.

З 17 160 рандомізованих пацієнтів 6974 (40,6 %) мали встановлене серцево-судинне захворювання, а

10 186 (59,4 %) не мали встановленого серцево-судинного захворювання. 8582 пацієнти були рандомізовані для прийому дапагліфлозину 10 мг, а 8578 — для прийому плацебо, і спостерігалися протягом середнього терміну 4,2 року.

Середній вік учасників дослідження становив 63,9 року, 37,4 % становили жінки. Загалом 22,4 % мали діабет менше 5 років, середня тривалість діабету становила 11,9 року. Середній HbA1c становив 8,3 %, а середній ІМТ — 32,1 кг/м².

На початку дослідження 10,0 % пацієнтів мали в анамнезі серцеву недостатність. Середній рШКФ становив 85,2 мл/хв/1,73 м², 7,4 % пацієнтів мали рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², а 30,3 % пацієнтів мали мікро- або макроальбумінурію (співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі [UACR] > 30 до < 300 мг/г або > 300 мг/г, відповідно).

Більшість пацієнтів (98 %) на початку дослідження застосовували один або кілька лікарських засобів для лікування діабету, включаючи метформін (82 %), інсулін (41 %) та сульфонілсечовину (43 %).

Первинними кінцевими точками були час до першого випадку комбінованого серцево-судинного летального результату, інфаркту міокарда або ішемічного інсульту (МАСЕ) та час до першого випадку комбінованої госпіталізації з приводу серцевої недостатності або серцево-судинного летального результату. Вторинними кінцевими точками були комбінована ниркова кінцева точка та загальна летальність.

Серйозні несприятливі серцево-судинні події

Дапагліфлозин у дозі 10 мг продемонстрував не меншу ефективність порівняно з плацебо щодо комбінованого показника серцево-судинної летальності, інфаркту міокарда або ішемічного інсульту (односторонній $p < 0,001$).

Серцева недостатність або серцево-судинна летальність

Дапагліфлозин у дозі 10 мг продемонстрував перевагу над плацебо у профілактиці

комбінованого кінцевого показника госпіталізації з приводу серцевої недостатності або серцево-судинної летальності. Різниця в ефекті лікування була зумовлена госпіталізацією з приводу серцевої недостатності, при цьому різниці в серцево-судинній летальності не спостерігалось.

Переваги лікування дапагліфлозином порівняно з плацебо спостерігалися як у пацієнтів зі встановленим серцево-судинним захворюванням, так і без нього, з серцевою недостатністю на початку дослідження і без неї, і були однаковими в основних підгрупах, включаючи вік, стать, функцію нирок (рШКФ) та регіон. Перевага дапагліфлозину над плацебо не була продемонстрована для MACE ($p=0,172$). Тому комбінована кінцева точка щодо нирок та загальна летальність не були перевірені в рамках процедури підтверджувального тестування.

Нефропатія

Дапагліфлозин зменшив частоту випадків підтвердженого стійкого зниження рШКФ, термінальної стадії ниркової недостатності, ниркової або серцево-судинної летальності. Різниця між групами була зумовлена зменшенням випадків ниркових ускладнень: стійкого зниження рШКФ, термінальної стадії ниркової недостатності та летального наслідку через ниркову недостатність.

Коефіцієнт ризику розвитку нефропатії (тривале зниження рШКФ, термінальна стадія ниркової недостатності та летального наслідку через ниркову недостатність) становив 0,53 (95 % ДІ 0,43, 0,66) для дапагліфлозину порівняно з плацебо.

Крім того, дапагліфлозин зменшував частоту нових випадків стійкої альбумінурії (відношення ризиків 0,79 [95 % ДІ 0,72, 0,87]) і призводив до більшої регресії макроальбумінурії (відношення ризиків 1,82 [95 % ДІ 1,51, 2,20]) порівняно з плацебо.

Метформін

Проспективне рандомізоване дослідження (UKPDS) встановило довгострокову користь інтенсивного контролю рівня глюкози в крові при діабеті 2 типу. Аналіз результатів для пацієнтів з надмірною масою тіла, які лікувалися метформіном після невдачі дієти, показав: значне зниження абсолютного ризику будь-яких ускладнень, пов'язаних з діабетом, у групі, що приймала метформін (29,8 випадку на 1000 пацієнтороків) порівняно з групою, що дотримувалася лише дієти (43,3 випадку на 1000 пацієнтороків), $p=0,0023$, та порівняно з групами, що приймали комбіновану терапію сульфонілсечовиною та інсуліном (40,1 випадку на 1000 пацієнтороків), $p=0,0034$; значне зниження абсолютного ризику будь-якої летальності, пов'язаної з діабетом: метформін 7,5 випадку/1000 пацієнтороків, дієта 12,7 випадку/1000 пацієнтороків, $p=0,017$; значне зниження абсолютного ризику загальної летальності: метформін 13,5 випадку/1000 пацієнтороків проти дієти 20,6 випадку/1000 пацієнтороків, ($p=0,011$), та проти комбінованої групи сульфонілсечовини та монотерапії інсуліном 18,9 випадку/1000 пацієнтороків ($p=0,021$); значне зниження абсолютного ризику інфаркту міокарда: метформін 11 випадків/1000 пацієнтороків, дієта 18 випадків/1000 пацієнтороків ($p=0,01$).

Фармакокінетика

Комбіновані таблетки Дагліф® Дуо вважаються біоеквівалентними одночасному прийому відповідних доз дапагліфлозину та метформіну гідрохлориду, які приймають разом у вигляді окремих таблеток.

Фармакокінетика 5 мг дапагліфлозину двічі на добу і 10 мг дапагліфлозину один раз на добу порівнювалася у здорових осіб. Прийом 5 мг дапагліфлозину двічі на добу давав подібну загальну експозицію (AUCss) протягом 24-годинного періоду, як і 10 мг дапагліфлозину, що приймали один раз на добу. Як і очікувалося, прийом 5 мг дапагліфлозину двічі на добу порівняно з 10 мг дапагліфлозину один раз на добу призводив до нижчих пікових концентрацій дапагліфлозину у плазмі крові (C_{max}) та вищих мінімальних концентрацій дапагліфлозину у плазмі крові (C_{min}).

Взаємодія з їжею

Введення цього лікарського засобу здоровим добровольцям після вживання їжі з високим вмістом жирів порівняно з введенням натщесерце призвело до однакового рівня експозиції як дапагліфлозину, так і метформіну. Вживання їжі призвело до затримки пікових

концентрацій на 1–2 години та зниження максимальної концентрації у плазмі крові на 29 % для дапагліфлозину та на 17 % для метформіну. Ці зміни не вважаються клінічно значущими.

Педіатрична популяція

Фармакокінетика у дітей не досліджувалася.

Наведені нижче відомості відображають фармакокінетичні властивості окремих активних речовин цього лікарського засобу.

Дапагліфлозин

Поглинання

Дапагліфлозин швидко і добре всмоктувався після перорального прийому. Максимальні концентрації дапагліфлозину у плазмі крові ($C_{\max}$) зазвичай досягалися протягом 2 годин після прийому натщесерце.

Геометричне середнє значення $C_{\max}$ та AUC дапагліфлозину у стані рівноваги після одноразового прийому 10 мг дапагліфлозину становило відповідно 158 нг/мл та 628 нг/год/мл. Абсолютна біодоступність дапагліфлозину після перорального прийому дози 10 мг становить 78 %.

Розподіл

Дапагліфлозин приблизно на 91 % зв'язується з білками крові. Зв'язування з білками крові не змінювалося при різних захворюваннях (наприклад, при нирковій або печінковій недостатності). Середній об'єм розподілу дапагліфлозину в стані рівноваги становив 118 літрів.

Біотрансформація

Дапагліфлозин інтенсивно метаболізується, в основному з утворенням дапагліфлозину 3-О-глюкуроніду, який є неактивним метаболітом. Дапагліфлозин 3-О-глюкуронід та інші метаболіти не сприяють зниженню рівня глюкози. Утворення дапагліфлозину 3-О-глюкуроніду опосередковується ферментом UGT1A9, який присутній у печінці та нирках, а метаболізм, опосередкований CYP, був незначним шляхом кліренсу у людей.

Виведення

Середній кінцевий період напіввиведення ($t_{1/2}$) дапагліфлозину з плазми крові становив 12,9 години після одноразового перорального прийому 10 мг дапагліфлозину здоровими добровольцями. Середній загальний системний кліренс дапагліфлозину, введеного внутрішньовенно, становив 207 мл/хв. Дапагліфлозин та пов'язані з ним метаболіти виводяться переважно з сечею, причому менше 2 % виводиться у вигляді незміненого дапагліфлозину. Після введення дози 50 мг [^{14}C]-дапагліфлозину було відновлено 96 %, з них 75 % у сечі та 21 % у калі. У калі приблизно 15 % дози було виведено у вигляді початкової речовини.

Лінійність

Експозиція дапагліфлозину збільшувалася пропорційно до збільшення дози дапагліфлозину в діапазоні від 0,1 до 500 мг, а його фармакокінетика не змінювалася з часом при повторному щоденному прийомі протягом 24 тижнів.

Особливі групи населення

Порушення функції нирок

У стані рівноваги (20 мг дапагліфлозину один раз на добу протягом 7 днів) у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та легким, помірним або тяжким порушенням функції нирок (визначеним за кліренсом іогеколу у плазмі крові) середня системна експозиція дапагліфлозину була відповідно на 32 %, 60 % та 87 % вищою, ніж у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та нормальною функцією нирок. Виведення глюкози з сечею в стані рівноваги протягом 24 годин значною мірою залежало від функції нирок, і пацієнти з цукровим діабетом 2 типу та нормальною функцією нирок або легким, помірним або тяжким порушенням функції нирок виводили відповідно 85, 52, 18 та 11 г глюкози на добу. Вплив гемодіалізу на експозицію дапагліфлозину невідомий.

Печінкова недостатність

У пацієнтів з легким або помірним порушенням функції печінки (класи А та В за шкалою Чайлда-П'ю) середні значення $C_{\max}$ та AUC дапагліфлозину були вищими на 12 % та 36 %

відповідно порівняно з відповідними показниками у здорових пацієнтів контрольної групи. Ці відмінності не вважалися клінічно значущими. У пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) середні значення C_{max} та AUC дапагліфлозину були вищими на 40 % та 67 % відповідно, ніж у здорових пацієнтів контрольної групи.

Пацієнти літнього віку (> 65 років)

Не спостерігається клінічно значущого збільшення експозиції, зумовленого лише віком, у пацієнтів віком до 70 років. Однак можна очікувати збільшення експозиції внаслідок вікового зниження функції нирок. Даних для висновків щодо експозиції у пацієнтів віком понад 70 років недостатньо.

Стать

Середнє значення AUC_{ss} дапагліфлозину у жінок було оцінено приблизно на 22 % вище, ніж у чоловіків.

Раса

Не було виявлено клінічно значущих відмінностей у системній експозиції між білою, чорною та азіатською расами.

Маса тіла

Було виявлено, що експозиція дапагліфлозину зменшується зі збільшенням маси тіла. Отже, у пацієнтів з низькою масою тіла експозиція може бути дещо підвищеною, а у пацієнтів з високою масою тіла — дещо зниженою. Однак ці відмінності в експозиції не вважалися клінічно значущими.

Дитяча популяція

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

Метформін

Абсорбція

Після перорального прийому метформіну t_{max} досягається через 2,5 години. Абсолютна біодоступність таблетки метформіну 500 мг або 850 мг становить приблизно 50-60 % у здорових осіб. Після перорального прийому неабсорбована фракція, виявлена у фекаліях, становила 20-30 %.

Після перорального прийому абсорбція метформіну є насичуваною і неповною. Передбачається, що фармакокінетика абсорбції метформіну є нелінійною. При звичайних дозах метформіну та режимах дозування стабільні концентрації у плазмі крові досягаються протягом 24-48 годин і, як правило, становлять менше 1 мкг/мл. У контрольованих клінічних дослідженнях максимальні рівні метформіну у плазмі крові (C_{max}) не перевищували 5 мкг/мл, навіть при максимальних дозах.

Розподіл

Зв'язування з білками плазми крові є незначним. Метформін розподіляється в еритроцитах. Пік концентрації в крові нижчий за пік концентрації у плазмі крові і з'являється приблизно в той самий час. Червоні кров'яні клітини, найімовірніше, є вторинним компартментом розподілу. Середнє значення V_d коливалося в межах 63-276 л.

Біотрансформація

Метформін виводиться з організму без змін з сечею. У людей метаболітів виявлено не було.

Виведення

Нирковий кліренс метформіну становить > 400 мл/хв, що вказує на те, що метформін виводиться шляхом клубочкової фільтрації та канальцевої секреції. Після перорального прийому видимий кінцевий період напіввиведення становить приблизно 6,5 години.

Особливі групи населення

Порушення функції нирок

У пацієнтів зі зниженою функцією нирок (на основі виміряного кліренсу креатиніну) період напіввиведення метформіну з плазми та крові подовжується, а нирковий кліренс знижується пропорційно до зниження кліренсу креатиніну, що призводить до підвищення рівня

метформіну у плазмі крові.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дагліф® Duo показаний дорослим для лікування цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних вправ:

- у пацієнтів, у яких діабет недостатньо контролюється максимально переносимою дозою метформіну окремо;
- у комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування діабету у пацієнтів, у яких діабет недостатньо контролюється метформіном та цими лікарськими засобами;
- у пацієнтів, які вже отримують лікування комбінацією дапагліфлозину та метформіну у вигляді окремих таблеток.

Протипоказання

Дагліф® Duo протипоказаний пацієнтам з:

- гіперчутливістю до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;
- будь-яким типом гострого метаболічного ацидозу (такого як лактатний ацидоз, діабетичний кетоацидоз);
- діабетичною прекомою;
- тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ < 30 мл/хв) (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»);
- гострими станами, що можуть змінити функцію нирок, такими як: зневоднення, тяжка інфекція, шок;
- гострим або хронічним захворюванням, яке може спричинити гіпоксію тканин, таким як: серцева або дихальна недостатність, - нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок;
- печінковою недостатністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» і «Фармакологічні властивості»);
- гострою алкогольною інтоксикацією, алкоголізмом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування декількох доз дапагліфлозину та метформіну не змінює суттєво фармакокінетику дапагліфлозину або метформіну у здорових осіб.

Дослідження взаємодії Дагліф® Duo не проводилися. Наступні твердження відображають інформацію, доступну про окремі активні речовини.

Дапагліфлозин

Фармакодинамічні взаємодії

Діуретики

Цей лікарський засіб може посилювати сечогінну дію тіазидних та петльових діуретиків і збільшувати ризик зневоднення та гіпотензії (див. розділ «Особливості застосування»).

Інсулін та стимулятори секреції інсуліну

Інсулін та стимулятори секреції інсуліну, такі як сульфонілсечовина, спричиняють гіпоглікемію. Тому для зменшення ризику гіпоглікемії при застосуванні у комбінації з дапагліфлозином може бути необхідна менша доза інсуліну або стимулятори секреції інсуліну (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Побічні реакції»).

Фармакокінетичні взаємодії

Метаболізм дапагліфлозину відбувається переважно шляхом глюкуронідного кон'югування з участю UDP-глюкуронозилтрансферази 1A9 (UGT1A9).

У дослідженнях *in vitro* дапагліфлозин не інгібував цитохром P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 і не індукував CYP1A2, CYP2B6 або CYP3A4. Тому не очікується, що цей лікарський засіб змінить метаболічний кліренс

супутніх лікарських засобів, які метаболізуються цими ферментами.

Вплив інших лікарських засобів на дапагліфлозин

Дослідження взаємодії, проведені на здорових пацієнтах, в основному з використанням одноразової дози, свідчать про те, що фармакокінетика дапагліфлозину не змінюється під впливом піоглітазону, ситагліптину, глімепіриду, воглібози, гідрохлоротіазиду, буметаніду, валсартану або симвастатину.

Після одночасного застосування дапагліфлозину з рифампіцином (індуктором різних активних транспортерів та ферментів, що метаболізують лікарські засоби) було виявлено зниження системної експозиції дапагліфлозину (AUC) на 22 %, але без клінічно значущого впливу

на 24-годинне виведення глюкози з сечею. Коригування дози не рекомендується. Клінічно значущого ефекту при застосуванні інших індукторів (наприклад, карбамазепіну, фенітоїну, фенобарбіталу) не очікується.

Після одночасного прийому дапагліфлозину з мефенаміною кислотою (інгібітором UGT1A9) було виявлено збільшення системної експозиції дапагліфлозину на 55 %, але без клінічно значущого впливу на 24-годинне виведення глюкози з сечею. Коригування дози не рекомендується.

Вплив дапагліфлозину на інші лікарські засоби

У дослідженнях взаємодії, проведених на здорових добровольцях, в яких застосовували переважно одноразові дози, дапагліфлозин не змінював фармакокінетику піоглітазону, ситагліптину, глімепіриду, гідрохлоротіазиду, буметаніду, валсартану, дигоксину (субстрат Р-рр) або варфарину (S-варфарин, субстрат CYP2C9), а також антикоагулянтної дії варфарину, вимірюваної за INR. Комбінація одноразової дози дапагліфлозину 20 мг та симвастатину (субстрату CYP3A4) призвела до збільшення AUC симвастатину на 19 % та AUC симвастатинової кислоти на 31 %. Збільшення експозиції симвастатину та симвастатинової кислоти не вважається клінічно значущим.

Втручання в аналіз 1,5-ангідроглюкозиолу (1,5-AG)

Моніторинг глікемічного контролю за допомогою аналізу 1,5-AG не рекомендується, оскільки вимірювання 1,5-AG є ненадійними для оцінки глікемічного контролю у пацієнтів, які приймають інгібітори SGLT2. Рекомендується використовувати альтернативні методи контролю глікемії.

Педіатрична популяція

Дослідження взаємодії проводилися тільки на дорослих.

Метформін

Одночасне застосування не рекомендується

Катіонні речовини, що виводяться нирковою канальцевою секрецією (наприклад, циметидин), можуть взаємодіяти з метформіном, конкуруючи за спільні ниркові канальцеві транспортні системи. Дослідження, проведене на семи здорових добровольцях, показало, що циметидин, призначений у дозі 400 мг двічі на добу, збільшував системну експозицію метформіну (AUC) на 50 % та C_{max} на 81 %. Тому при одночасному застосуванні катіонних лікарських засобів, що виводяться нирковою канальцевою секрецією, слід ретельно контролювати глікемічний контроль, коригувати дозу в межах рекомендованої дози та розглядати можливість зміни лікування діабету.

Алкоголь

Алкогільне отруєння пов'язане з підвищеним ризиком лактоацидозу, особливо у разі голодування, недоїдання або печінкової недостатності, що спричинена діючою речовиною цього лікарського засобу — метформіном (див. розділ «Особливості застосування»). Слід уникати вживання алкоголю та лікарських засобів, що містять алкоголь.

Йодовані контрастні речовини

Внутрішньосудинне введення йодованих контрастних речовин може призвести до контраст-індукованої нефропатії, що спричиняє накопичення метформіну та підвищений ризик лактоацидозу. Прийом препарату Xigduo необхідно припинити до або під час проведення процедури візуалізації і не поновлювати його прийом щонайменше протягом 48 годин після

її завершення, за умови, що функція нирок була повторно оцінена і визнана стабільною (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Комбінація, що вимагає запобіжних заходів при використанні

Глюкокортикоїди (введені системним та місцевим шляхом), бета-2-агоністи та діуретики мають внутрішню гіперглікемічну активність. Пацієнта слід проінформувати та проводити більш часте моніторування рівня глюкози в крові, особливо на початку лікування такими лікарськими засобами. При необхідності дозу гіпоглікемічного лікарського засобу слід коригувати під час терапії іншим лікарським засобом та після його відміни.

Деякі лікарські засоби можуть негативно впливати на функцію нирок, що може збільшити ризик розвитку лактоацидозу, наприклад, НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) II, інгібітори ІАПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II та діуретики, особливо петльові діуретики. При початку застосування або використанні таких препаратів у поєднанні з метформіном необхідний ретельний контроль функції нирок.

Інсулін та інсуліносекретагоги

Інсулін та інсуліносекретагоги, такі як сульфонілсечовина, викликають гіпоглікемію. Тому для зменшення ризику гіпоглікемії при застосуванні у комбінації з метформіном може бути необхідна менша доза інсуліну або інсуліносекретагогу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Особливості застосування.

Лактацидоз

Лактацидоз, дуже рідкісне, але серйозне метаболічне ускладнення, найчастіше виникає при гострому погіршенні функції нирок, серцево-дихальних захворюваннях або сепсисі. Накопичення метформіну відбувається при гострому погіршенні функції нирок і збільшує ризик лактоацидозу.

У разі зневоднення (сильна діарея або блювання, гарячка або недостатнє споживання рідини) прийом Дагліф® Duo слід тимчасово припинити та звернутися до лікаря.

Лікарські засоби, які можуть гостро порушувати функцію нирок (такі як антигіпертензивні засоби, діуретики та нестероїдні протизапальні засоби [НПЗЗ]), слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують метформін. Іншими факторами ризику розвитку лактацидозу є надмірне вживання алкоголю, печінкова недостатність, недостатньо контрольований цукровий діабет, кетоз, тривале голодування та будь-які стани, пов'язані з гіпоксією, а також супутнє застосування лікарських засобів, які можуть спричинити лактацидоз (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»).

Пацієнти та/або особи, які доглядають за ними, повинні бути поінформовані про ризик розвитку лактацидозу. Лактацидоз характеризується ацидотичною диспноєю, болем у животі, м'язовими спазмами, астеною та гіпотермією, після чого настає кома. У випадку підозри на появу симптомів пацієнт повинен припинити прийом Дагліф® Duo та негайно звернутися до лікаря. Діагностичні лабораторні результати: зниження рН крові (< 7,35), підвищення рівня лактату у плазмі крові вище 5 ммоль/л, збільшення аніонного розриву та співвідношення лактат/піруват.

Пацієнти з відомими або підозрюваними мітохондріальними захворюваннями

У пацієнтів з відомими мітохондріальними захворюваннями, такими як мітохондріальна енцефалопатія з лактатним ацидозом, інсультоподібними епізодами (MELAS) та спадковим діабетом і глухотою (MIDD), метформін не рекомендується через ризик загострення лактатного ацидозу та неврологічних ускладнень, які можуть призвести до погіршення захворювання.

У разі появи симптомів, що свідчать про синдром MELAS або MIDD після прийому метформіну, лікування метформіном слід негайно припинити та провести негайне діагностичне обстеження.

Функція нирок

Ефективність дапагліфлозину щодо зниження рівня глюкози залежить від функції нирок

і знижується у пацієнтів із ШКФ < 45 мл/хв, а у пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок, ймовірно, відсутня (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакологічні властивості»).

Метформін виводиться нирками, і при помірній та тяжкій нирковій недостатності ризик розвитку лактоацидозу збільшується. Перед початком лікування та регулярно після цього слід оцінювати функцію нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Метформін протипоказаний пацієнтам із ШКФ < 30 мл/хв і слід тимчасово припинити його застосування за наявності станів, що впливають на функцію нирок (див. розділ «Протипоказання»).

Зниження функції нирок у пацієнтів літнього віку є частим явищем і проходить безсимптомно. Особливу обережність слід дотримуватися в ситуаціях, коли може погіршитися функція нирок, наприклад, при початку антигіпертензивної або діуретичної терапії або при початку лікування НПЗЗ.

Застосування у пацієнтів з ризиком гіповолемії та/або гіпотензії

Завдяки своєму механізму дії дапагліфлозин підвищує діурез, що може призвести до помірного зниження артеріального тиску, яке спостерігалось в клінічних дослідженнях (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Це може бути більш вираженим у пацієнтів з високою концентрацією глюкози в крові.

Слід дотримуватися обережності у пацієнтів, для яких зниження артеріального тиску, спричинене дапагліфлозином, може становити ризик, наприклад, у пацієнтів, які отримують антигіпертензивну терапію та мають в анамнезі гіпотензію, або у пацієнтів літнього віку.

У разі супутніх станів, які можуть призвести до дефіциту об'єму рідини в організмі (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується ретельний моніторинг об'єму рідини в організмі (наприклад, фізикальне обстеження, вимірювання артеріального тиску, лабораторні аналізи, включаючи гематокрит та електроліти). Пацієнтам, у яких розвивається гіповолемія, рекомендується тимчасово припинити лікування цим лікарським засобом до усунення гіповолемії (див. розділ «Побічні реакції»).

Діабетичний кетоацидоз

У пацієнтів, які лікувалися іНЗКТГ-2, у тому числі дапагліфлозином, були зареєстровані рідкісні випадки діабетичного кетоацидозу (ДКА), зокрема випадки, що загрожували життю та призвели до летального результату. У ряді випадків прояви захворювання були нетиповими, з лише помірним підвищенням рівня глюкози в крові, нижче 14 ммоль/л (250 мг/дл). Невідомо, чи підвищується ймовірність розвитку ДКА при застосуванні вищих доз дапагліфлозину.

Ризик розвитку діабетичного кетоацидозу слід враховувати у разі появи неспецифічних симптомів, таких як нудота, блювання, анорексія, біль у животі, надмірна спрага, утруднене дихання, сплутаність свідомості, незвична втома або сонливість. Пацієнти повинні бути негайно обстежені на кетоацидоз, якщо виникають ці симптоми, незалежно від рівня глюкози в крові.

Пацієнтам, у яких підозрюється або діагностовано ДКА, слід негайно припинити лікування дапагліфлозином.

Лікування слід перервати у пацієнтів, які госпіталізовані для проведення серйозних хірургічних втручань або лікування гострих важких захворювань. Цим пацієнтам рекомендується моніторинг кетонів. Вимірювання рівня кетонів у крові є більш пріоритетним, ніж у сечі. Лікування дапагліфлозином можна поновити, коли рівні кетонів нормалізуються і стан пацієнта стабілізується.

Перед початком лікування дапагліфлозином слід врахувати фактори в анамнезі пацієнта, які можуть спричинити кетоацидоз.

При застосуванні дапагліфлозину спостерігалися тривалий кетоацидоз та тривала глюкозурія. Кетоацидоз може тривати довше після припинення прийому дапагліфлозину, ніж очікується, виходячи з періоду напіввиведення з плазми (див. розділ «Фармакологічні властивості»). 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 резервом функції бета-клітин (наприклад, пацієнти з цукровим діабетом 2 типу з низьким рівнем С-пептиду або латентним аутоімунним діабетом у дорослих або пацієнти з панкреатитом в анамнезі), пацієнти із захворюваннями, що призводять до обмеження споживання їжі або сильного зневоднення, пацієнти, яким зменшено дози інсуліну, та пацієнти з підвищеною потребою в інсуліні через гострі захворювання, хірургічні втручання або зловживання алкоголем. ІНЗКТГ-2 слід застосовувати з обережністю для таких пацієнтів. Не рекомендується поновлювати лікування ІНЗКТГ-2 у пацієнтів, які раніше страждали на ДКА під час лікування ІНЗКТГ-2, за винятком випадків, коли виявлено та усунено інший очевидний провокативний фактор.

Безпека та ефективність лікарського засобу Дагліф® Duo у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу не встановлені, тому Дагліф® Duo не слід застосовувати для лікування пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу. У дослідженнях цукрового діабету 1 типу ДКА спостерігалася з високою частотою.

Некротичний фасциїт промежини (гангрена Фурньє)

Після виходу препарату на ринок були зареєстровані випадки некротичного фасциїту промежини (також відомого як гангрена Фурньє) у жінок та чоловіків, які приймали ІНЗКТГ-2 (див. розділ «Побічні реакції»). Це рідкісне, але серйозне і потенційно небезпечне для життя явище, яке вимагає термінового хірургічного втручання та лікування антибіотиками.

Пацієнтам слід рекомендувати звернутися за медичною допомогою, якщо вони відчувають поєднання таких симптомів як біль, чутливість, еритема або набряк в ділянці геніталій або промежини, а також гарячка або нездужання. Слід пам'ятати, що некротизуючий фасциїт може передувати урогенітальній інфекції або абсцесу промежини. Якщо є підозра на гангрену Фурньє, слід припинити прийом Дагліф® Duo та розпочати негайне лікування (включаючи антибіотики та хірургічне очищення рани).

Інфекції сечовивідних шляхів

Виведення глюкози з сечею може бути пов'язане з підвищеним ризиком інфекції сечовивідних шляхів; тому при лікуванні пієлонефриту або уросепсису слід розглянути можливість тимчасового припинення лікування.

Пацієнти літнього віку (> 65 років)

Пацієнти літнього віку можуть бути більш схильні до ризику зневоднення і частіше отримують лікування діуретиками.

Пацієнти літнього віку частіше страждають на порушення функції нирок та/або отримують лікування антигіпертензивними лікарськими засобами, які можуть спричиняти зміни функції нирок, такими як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II типу 1 (БАР). Для пацієнтів літнього віку застосовуються ті самі рекомендації щодо ниркової функції, що й для всіх інших пацієнтів (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Побічні реакції» і «Фармакологічні властивості»).

Серцева недостатність

Досвід застосування дапагліфлозину у пацієнтів з серцевою недостатністю IV класу за класифікацією NYHA є обмеженим.

Підвищення гематокриту

Під час лікування дапагліфлозином спостерігалася підвищення гематокриту (див. розділ «Побічні реакції»). За пацієнтами з вираженим підвищенням гематокриту слід спостерігати та обстежувати на наявність основного гематологічного захворювання.

Ампутації нижніх кінцівок

У ході тривалих клінічних досліджень іншого ІНЗКТГ-2 було виявлено збільшення кількості випадків ампутації нижніх кінцівок (переважно пальців ніг). Невідомо, чи це є ефектом класу. Як і для всіх хворих на цукровий діабет, важливо консультувати пацієнтів щодо регулярного профілактичного догляду за ногами.

Лабораторні дослідження сечі

Через механізм дії цього лікарського засобу у пацієнтів, які його приймають, буде позитивний результат тесту на глюкозу в сечі.

Введення йодованих контрастних речовин

Внутрішньосудинне введення йодованих контрастних речовин може призвести до контраст-індукованої нефропатії, що спричиняє накопичення метформіну та підвищений ризик лактоацидозу. Прийом Дагліф® Duo слід припинити до або під час проведення процедури візуалізації і не поновлювати його прийом щонайменше протягом 48 годин після її завершення, за умови, що функція нирок була повторно оцінена і визнана стабільною (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хірургія

При проведенні хірургічних втручань із застосуванням загальної, спінальної або епідуральної анестезії прийом Дагліф® Duo необхідно припинити. Терапію можна поновити не раніше ніж через 48 годин після операції або відновлення перорального харчування та за умови, що функція нирок була переоцінена і визнана стабільною.

Зміна клінічного стану пацієнтів з раніше контрольованим цукровим діабетом 2 типу

Оскільки цей лікарський засіб містить метформін, пацієнтам з цукровим діабетом 2 типу, які раніше добре контролювали захворювання за допомогою цього препарату, але у яких розвинулися лабораторні відхилення або клінічні прояви захворювання (особливо нечіткі та погано визначені), слід негайно провести обстеження на наявність кетоацидозу або лактоацидозу. Оцінка повинна включати аналіз сироваткових електролітів і кетонів, глюкози в крові та, за показаннями, рН крові, лактату, пірувату та рівня метформіну. Якщо виникає ацидоз будь-якої форми, лікування необхідно негайно припинити та розпочати інші відповідні коригувальні заходи.

Зниження/дефіцит вітаміну B₁₂

Метформін може знижувати рівень вітаміну B₁₂ у сироватці крові. Ризик низького рівня вітаміну B₁₂ зростає зі збільшенням дози метформіну, тривалості лікування та/або у пацієнтів з факторами ризику, що спричиняють дефіцит вітаміну B₁₂. У разі підозри на дефіцит вітаміну B₁₂ (таких як анемія або нейропатія) слід контролювати його рівень у сироватці крові. Періодичний моніторинг рівня вітаміну B₁₂ може бути необхідним у пацієнтів з факторами ризику його дефіциту. Терапію метформіном слід продовжувати доти, доки вона переноситься пацієнтом і не протипоказана, а також проводити відповідне коригувальне лікування дефіциту вітаміну B₁₂ відповідно до чинних клінічних рекомендацій.

Натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію в 1 таблетці, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Даних щодо застосування лікарського засобу Дагліф® Duo або дапагліфлозину у вагітних жінок немає. Дослідження на щурах, яким вводили дапагліфлозин, показали токсичний вплив на нирки, що розвиваються, у період, який відповідає II та III триместрам вагітності у людини. Тому застосування цього лікарського засобу не рекомендується у II та III триместрах вагітності. Обмежена кількість даних щодо застосування метформіну у вагітних жінок не вказує на підвищення ризику вроджених вад розвитку. Дослідження на тваринах з використанням метформіну не вказують на шкідливий вплив на вагітність, розвиток ембріона або плода, пологи або постнатальний розвиток.

Коли пацієнтка планує завагітніти та у період вагітності рекомендується не лікувати цукровий діабет цим лікарським засобом, а застосовувати інсулін для підтримання рівня глюкози в крові якомога ближче до норми, щоб зменшити ризик вад розвитку плода, пов'язаних з аномальним рівнем глюкози в крові.

Грудне годування

Невідомо, чи проникає цей лікарський засіб або дапагліфлозин (та/або його метаболіти) у грудне молоко людини. Доступні фармакодинамічні/токсикологічні дані щодо тварин показали екскрецію дапагліфлозину/метаболітів у молоці, а також фармакологічно

опосередковані ефекти у немовлят, які перебувають на грудному годуванні. Метформін проникає у грудне молоко у невеликих кількостях. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят.

Цей лікарський засіб не слід застосовувати під час грудного годування.

Фертильність

Вплив цього лікарського засобу або дапагліфлозину на фертильність у людей не досліджували. У самців і самок щурів дапагліфлозин не виявляв впливу на фертильність при застосуванні будь-якої з випробуваних доз. Дослідження на тваринах не виявили репродуктивної токсичності метформіну.

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

Дапагліфлозин і метформін не впливають або чинять незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами. Пацієнтів слід попередити про ризик гіпоглікемії при застосуванні цього лікарського засобу у поєднанні з іншими гіпоглікемічними лікарськими засобами, які, як відомо, спричиняють гіпоглікемію.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Дорослі з нормальною функцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації [ШКФ] > 90 мл/хв)

Рекомендована доза становить 1 таблетку 2 рази на добу. Кожна таблетка містить фіксовану дозу дапагліфлозину та метформіну.

Для пацієнтів, у яких недостатньо контролюється гіперглікемія при монотерапії метформіном або комбінованій терапії метформіном з іншими лікарськими засобами для лікування цукрового діабету.

Пацієнти, у яких недостатньо контролюється рівень цукру в крові при лікуванні діабету лише метформіном або в комбінації з іншими лікарськими засобами, повинні отримувати загальну добову дозу Дагліф® Duo, еквівалентну 10 мг дапагліфлозину, плюс загальну добову дозу метформіну або найближчу терапевтично відповідну дозу, яку вони вже приймають. При застосуванні Дагліф® Duo у поєднанні з інсуліном або стимуляторами секреції інсуліну, такими як сульфонілсечовина, можна розглянути можливість зниження дози інсуліну або сульфонілсечовини з метою зменшення ризику гіпоглікемії (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Побічні реакції»).

Для пацієнтів, які переходять з прийому окремих таблеток дапагліфлозину та метформіну: Пацієнти, які переходять з окремих таблеток дапагліфлозину (загальна добова доза 10 мг) та метформіну на Дагліф® Duo, повинні отримувати ту саму добову дозу дапагліфлозину та метформіну, яку вони приймали раніше, або найближчу терапевтично відповідну дозу метформіну.

Особливі групи пацієнтів

Порушення функції нирок

Перед початком лікування лікарськими засобами, що містять метформін, слід оцінити ШКФ, а потім проводити таку оцінку щонайменше раз на рік. У пацієнтів з підвищеним ризиком подальшого прогресування ниркової недостатності та у пацієнтів літнього віку функцію нирок слід оцінювати частіше, наприклад, кожні 3-6 місяців.

Бажано розділити максимальну добову дозу метформіну на 2-3 прийоми протягом дня. Перед початком лікування метформіном пацієнтів із ШКФ < 60 мл/хв слід проаналізувати фактори, що можуть підвищити ризик розвитку лактоацидозу (див. розділ «Особливості застосування»).

За відсутності лікарського засобу Дагліф® Duo відповідної сили дії слід застосовувати окремі монокомпоненти замість комбінації з фіксованою дозою.

Дозування у пацієнтів з порушеннями функції нирок

ШКФ мл/хв	Метформін	Дапагліфлозин
60-89	Максимальна добова доза становить 3000 мг. Зменшення дози може бути розглянуто у зв'язку зі зниженням функції нирок.	Максимальна добова доза становить 10 мг.
45-59	Максимальна добова доза становить 2000 мг. Початкова доза становить не більше половини максимальної дози.	Максимальна добова доза становить 10 мг.
30-44	Максимальна добова доза становить 1000 мг.	Максимальна добова доза становить 10 мг. Ефективність дапагліфлозину щодо зниження рівня глюкози зменшується.
< 30	Метформін протипоказаний.	Максимальна добова доза становить 10 мг. Через обмежений досвід не рекомендується розпочинати лікування дапагліфлозином у пацієнтів із ШКФ < 25 мл/хв. Ефективність дапагліфлозину щодо зниження рівня глюкози, ймовірно, відсутня.

Порушення функції печінки

Цей лікарський засіб не можна застосовувати пацієнтам з печінковою недостатністю (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Люди літнього віку (> 65 років)

Оскільки метформін частково виводиться нирками, а у пацієнтів літнього віку частіше спостерігається зниження функції нирок, цей лікарський засіб слід застосовувати з обережністю у міру збільшення віку. Моніторинг функції нирок необхідний для запобігання лактоацидозу, пов'язаного з прийомом метформіну, особливо у пацієнтів літнього віку (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Педіатрична популяція

Безпека та ефективність лікарського засобу Дагліф® Дуо у дітей віком до 18 років не встановлені. Дані відсутні.

Спосіб застосування

Дагліф® Дуо слід приймати двічі на добу під час їди, щоб зменшити побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язані з метформіном.

Діти.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Дагліф® Дуо педіатричним пацієнтам (віком до 18 років) не встановлені.

Передозування.

Виведення дапагліфлозину за допомогою гемодіалізу не досліджувалося. Найефективнішим методом видалення метформіну та лактату є гемодіаліз.

Дапагліфлозин

Дапагліфлозин не виявляв токсичності у здорових осіб при одноразовому пероральному прийомі доз до 500 мг (50 разів більше максимальної рекомендованої дози для людини). У таких пацієнтів протягом певного періоду часу, пов'язаного з дозою (щонайменше 5 днів для дози 500 мг), у сечі виявлялася глюкоза, при цьому не було повідомлень про зневоднення, гіпотензію або порушення електролітного балансу, а також не було клінічно

значущого впливу на інтервал QTc. Частота випадків гіпоглікемії була подібною до плацебо. У клінічних дослідженнях, в яких здоровим пацієнтам та пацієнтам з цукровим діабетом 2 типу протягом 2 тижнів призначали дозу до 100 мг (в 10 разів перевищує максимальну рекомендовану дозу для людини) один раз на добу, частота випадків гіпоглікемії була дещо вищою, ніж у групі плацебо, і не залежала від дози. Частота побічних явищ, включаючи дегідратацію або гіпотензію, була подібною до плацебо, і не було клінічно значущих змін лабораторних показників, пов'язаних з дозою, включаючи електроліти сироватки крові та біомаркери функції нирок.

У разі передозування слід розпочати відповідне підтримувальне лікування відповідно до клінічного стану пацієнта.

Метформін

Високе передозування або супутні ризики метформіну можуть призвести до лактоацидозу. Лактоацидоз є медичною надзвичайною ситуацією і повинен лікуватися в лікарні.

Побічні реакції

Дагліф® Duo є біоеквівалентним до дапагліфлозину та метформіну, що застосовується одночасно (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Клінічні випробування терапевтичного застосування таблеток Дагліф® Duo не проводилися.

Дапагліфлозин плюс метформін

Короткий опис профілю безпеки

В аналізі 5 плацебо-контрольованих досліджень додавання дапагліфлозину до метформіну результати стосовно безпеки були подібними до результатів, отриманих у попередньо визначеному об'єднаному аналізі 13 плацебо-контрольованих досліджень дапагліфлозину (див. «Дапагліфлозин, резюме профілю безпеки» нижче). У групі, яка приймала дапагліфлозин у поєднанні з метформіном, не було виявлено додаткових побічних реакцій порівняно з тими, що були зареєстровані для окремих компонентів. В окремому об'єднаному аналізі додавання дапагліфлозину до метформіну 623 пацієнти отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг як додаток до метформіну, а 523 пацієнти отримували плацебо та метформін.

Дапагліфлозин

Короткий опис профілю безпеки

У клінічних дослідженнях цукрового діабету 2 типу понад 15 000 пацієнтів отримували лікування дапагліфлозином.

Первинна оцінка безпеки та переносимості була проведена в заздалегідь визначеному об'єднаному аналізі 13 короткострокових (до 24 тижнів) плацебо-контрольованих досліджень із 2360 пацієнтами, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг, та 2295 пацієнтами, які отримували плацебо.

У дослідженні серцево-судинних наслідків застосування дапагліфлозину (DECLARE, див. розділ «Фармакологічні властивості») 8574 пацієнти отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг, а 8569 пацієнтів отримували плацебо протягом середнього терміну експозиції 48 місяців. Загалом було зареєстровано 30 623 пацієнтороки експозиції дапагліфлозину.

Найчастіше повідомлялися про побічні реакції в клінічних дослідженнях були інфекції статевих органів.

Табличний перелік побічних реакцій

Наступні побічні реакції були виявлені в клінічних дослідженнях дапагліфлозину в поєднанні з метформіном, контрольованих плацебо, клінічних дослідженнях дапагліфлозину та клінічних дослідженнях метформіну, а також після виведення препарату на ринок. Жодного з них не було визнано пов'язаним з дозою. Побічні реакції, перелічені нижче, класифіковані за частотою та класом систем органів. Категорії частоти визначаються відповідно до наступної конвенції: дуже часто ($> 1/10$), часто ($> 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($> 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($> 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$) та невідомо (неможливо оцінити на основі наявних даних).

Побічні реакції в клінічних випробуваннях дапагліфлозину та метформіну з негайним вивільненням та дані після виведення на ринок^a

Клас системних органів	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Дуже рідко
Інфекції та інвазії		Вульвовагініт, баланіт та пов'язані з ними інфекції статевих органів ^{*,b,c} Інфекції сечовивідних шляхів ^{*,b,d}	Грибкова інфекція ^{**}		Некротичний фасциїт промежини (гангрена Фурньє) ^{b,j}
Порушення обміну речовин і харчування	Гіпоглікемія (при застосуванні з сульфаніламідними препаратами або інсуліном) ^b	Зменшення/дефіцит вітаміну В ₁₂ ^{i,§}	Зневоднення організму ^{b,e} Спрага ^{**}	Діабетичний кетоацидоз ^{b,j,k}	Лактацидоз
Розлади нервової системи		Порушення смаку [§] Запаморочення			
Шлунково-кишкові розлади	Шлунково-кишкові симптоми ^{b,§}		Запор ^{**} Сухість у роті ^{**}		
Печінково-жовчні розлади					Порушення функції печінки [§] Гепатит [§]
Розлади шкіри та підшкірної клітковини		Висип ^l			Кропив'янка [§] Еритема [§] Свербіж [§]
Розлади опорно-рухового апарату та сполучної тканини		Біль у спині ^{**}			
Порушення функції нирок і сечовивідних шляхів		Дизурія Поліурія ^{*,f}	Нічна дизурія ^{**}		Тубулоінтерстиціальний нефрит
Розлади репродуктивної системи та молочних залоз			Вульвовагінальний свербіж ^{**} Свербіж статевих органів ^{**}		
Дослідження		Збільшення гематокриту ^g Зниження ниркового кліренсу креатиніну під час початкового лікування ^b Дисліпідемія ⁱ	Підвищення креатиніну крові під час початкового лікування ^{**,b} Підвищення сечовини крові ^{**} Зменшення маси тіла ^{**}		

^aУ таблиці наведено побічні реакції, виявлені за даними до 24 тижнів (короткострокові), незалежно від глікемічного порятунку, за винятком тих, що позначені §.

^bДодаткову інформацію див. у відповідному підрозділі нижче.

^cВульвовагініт, баланіт та пов'язані з ними інфекції статевих органів включають, наприклад, заздалегідь визначені пріоритетні терміни: вульвовагінальна мікотична інфекція, вагінальна інфекція, баланіт, генітальна інфекція грибкова, вульвовагінальний кандидоз, вульвовагініт, баланіт кандидозний, генітальний кандидоз, генітальна інфекція, генітальна інфекція чоловіча, інфекція статевого члена, вульвіт, вагініт бактеріальний, абсцес вульви.

^dІнфекція сечовивідних шляхів включає наступні переважні терміни, перераховані в порядку частоти їх використання: інфекція сечовивідних шляхів, цистит, інфекція сечовивідних шляхів, спричинена кишковою паличкою, інфекція сечостатевої системи, пієлонефрит, тригоніт, уретрит, інфекція нирок та простатит.

^eЗниження об'єму включає, наприклад, заздалегідь визначені пріоритетні терміни: дегідратація, гіповолемія, гіпотензія.

^fПоліурія включає пріоритетні терміни: поліакіурія, поліурія, збільшення сечовиділення.

^gСередні зміни гематокриту від початкового рівня становили 2,30 % для дапагліфлозину 10 мг проти -0,33 % для плацебо. Значення гематокриту > 55 % були зареєстровані у 1,3 % пацієнтів, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг, проти 0,4 % пацієнтів, які отримували плацебо.

^hШлунково-кишкові симптоми, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі та втрата апетиту, найчастіше виникають на початку терапії і в більшості випадків самостійно зникають.

ⁱСередня відсоткова зміна від початкового рівня для дапагліфлозину 10 мг порівняно з плацебо, відповідно, становила: загальний холестерин 2,5 % проти 0,0 %; холестерин ЛПВЩ 6,0 % проти 2,7 %; холестерин ЛПНЩ 2,9 % проти -1,0 %; тригліцериди -2,7 % проти -0,7 %.

^jДив. розділ «Особливості застосування».

^kПовідомляється в дослідженні серцево-судинних наслідків у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (DECLARE). Частота базується на річній ставці.

^lНебажана реакція була виявлена в ході післяреєстраційного спостереження за застосуванням дапагліфлозину. Висип включає наступні переважні терміни, перераховані в порядку частоти їх використання в клінічних випробуваннях: висип, генералізований висип, сверблячий висип, макулярний висип, макуло-папульозний висип, пустульозний висип, везикулярний висип та еритематозний висип. В активних та плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях (дапагліфлозин, N=5936, всі контрольні групи, N=3403) частота висипань була подібною для дапагліфлозину (1,4 %) та всіх контрольних груп (1,4 %) відповідно.

^mПовідомлялося у > 2 % пацієнтів та у > 1 % більше і щонайменше у 3 пацієнтів, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг, порівняно з плацебо.

ⁿЗареєстровані дослідником як можливі, ймовірні або пов'язані з лікуванням в рамках дослідження та зареєстровані у > 0,2 % суб'єктів і > 0,1 % більше та щонайменше у 3 суб'єктів, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг, порівняно з плацебо.

^oКатегорії побічних реакцій та частота їх виникнення базуються на інформації з коротких характеристик препаратів метформіну, доступних у Європейському Союзі.

Опис окремих побічних реакцій

Дапагліфлозин плюс метформін

Гіпоглікемія

У дослідженнях з дапагліфлозином у комбінації з метформіном незначні епізоди гіпоглікемії спостерігалися з однаковою частотою у групі, яка отримувала дапагліфлозин 10 мг плюс метформін (6,9 %), та у групі, яка отримувала плацебо плюс метформін (5,5 %). Про серйозні випадки гіпоглікемії не повідомлялося. Подібні спостереження були зроблені щодо комбінації дапагліфлозину з метформіном у пацієнтів, які раніше не приймали ліки.

У додатковому дослідженні метформіну та сульфонілсечовини, яке тривало до 24 тижнів, незначні епізоди гіпоглікемії спостерігалися у 12,8 % пацієнтів, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг плюс метформін та сульфонілсечовину, та у 3,7 % пацієнтів, які отримували плацебо плюс метформін та сульфонілсечовину. Про серйозні випадки гіпоглікемії не повідомлялося.

Дапагліфлозин

Вульвовагініт, баланіт та пов'язані з ними інфекції статевих органів

У 13 дослідженнях з безпеки вульвовагініт, баланіт та пов'язані з ними інфекції статевих органів були зареєстровані у 5,5 % та 0,6 % пацієнтів, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг та плацебо відповідно. Більшість інфекцій були легкими або помірними, і пацієнти реагували на початковий курс стандартного лікування, яке рідко призводило до припинення лікування дапагліфлозином. Ці інфекції частіше виникали у жінок (8,4 % та 1,2 % для дапагліфлозину та плацебо відповідно), а пацієнти з попередньою історією захворювання були більш схильні до рецидиву інфекції.

У дослідженні DECLARE кількість пацієнтів із серйозними побічними ефектами у вигляді

інфекцій статевих органів була невеликою і збалансованою: по 2 пацієнти в кожній з груп, що приймали дапагліфлозин і плацебо.

Були зареєстровані випадки фімозу/набутого фімозу при одночасному застосуванні дапагліфлозину та інфекцій статевих органів, і в деяких випадках було необхідне проведення операції обрізання.

Некротичний фасциїт промежини (гангрена Фурньє)

Після виходу препарату на ринок були зареєстровані випадки гангрен Фурньє у пацієнтів, які приймали інгібітори SGLT2, включаючи дапагліфлозин (див. розділ «Особливості застосування»).

У дослідженні DECLARE, в якому взяли участь 17 160 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та середнім терміном експозиції 48 місяців, було зареєстровано загалом 6 випадків гангрен Фурньє: один у групі, що отримувала дапагліфлозин, та 5 у групі, що отримувала плацебо.

Гіпоглікемія

Частота гіпоглікемії залежала від типу фонові терапії, що застосовувалася в кожному дослідженні.

У дослідженнях дапагліфлозину як додаткового препарату до метформіну або як додаткового препарату до ситагліптину (з метформіном або без нього) частота незначних епізодів гіпоглікемії була подібною ($< 5\%$) у групах лікування, включаючи плацебо, протягом 102 тижнів лікування. У всіх дослідженнях серйозні випадки гіпоглікемії були рідкісними і порівнянними між групами, які отримували дапагліфлозин або плацебо. У дослідженні з додатковою інсулінотерапією спостерігалися вищі показники гіпоглікемії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У додатковому дослідженні інсуліну тривалістю до 104 тижнів епізоди тяжкої гіпоглікемії були зареєстровані у $0,5\%$ та $1,0\%$ пацієнтів, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг плюс інсулін на 24-му та 104-му тижні відповідно, та у $0,5\%$ пацієнтів, які отримували плацебо плюс інсулін на 24-му та 104-му тижні. На 24-му та 104-му тижні були зареєстровані незначні епізоди гіпоглікемії відповідно у $40,3\%$ та $53,1\%$ пацієнтів, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг плюс інсулін, та у $34,0\%$ та $41,6\%$ пацієнтів, які отримували плацебо плюс інсулін.

У дослідженні DECLARE не було виявлено підвищення ризику розвитку тяжкої гіпоглікемії при лікуванні дапагліфлозином порівняно з плацебо. Про серйозні випадки гіпоглікемії повідомлялося у 58% ($0,7\%$) пацієнтів, які лікувалися дапагліфлозином, та у 83% ($1,0\%$) пацієнтів, які лікувалися плацебо.

Зниження об'єму рідини

У 13 дослідженнях з безпеки реакції, що вказують на дефіцит об'єму (включаючи повідомлення про зневоднення, гіповолемію або гіпотензію), були зареєстровані у $1,1\%$ та $0,7\%$ пацієнтів, які отримували дапагліфлозин 10 мг та плацебо відповідно; серйозні реакції спостерігалися у $< 0,2\%$ пацієнтів, які отримували 10 мг дапагліфлозину та плацебо (див. розділ «Особливості застосування»).

У дослідженні DECLARE кількість пацієнтів із симптомами, що вказують на дефіцит об'єму, була рівномірною в обох групах лікування: 213% ($2,5\%$) у групі дапагліфлозину та 207% ($2,4\%$) у групі плацебо. Про серйозні побічні ефекти повідомлялося у 81% ($0,9\%$) та 70% ($0,8\%$) пацієнтів у групі дапагліфлозину та плацебо відповідно. Події були в цілому збалансованими між групами лікування в усіх підгрупах за віком, застосуванням діуретиків, артеріальним тиском та застосуванням інгібіторів ІАПФ/БАР. У пацієнтів з рШКФ < 60 мл/хв/ $1,73$ м² на початку дослідження було зареєстровано 19 випадків серйозних побічних ефектів, що вказують на дефіцит об'єму, у групі дапагліфлозину та 13 випадків у групі плацебо.

Діабетичний кетоацидоз

У дослідженні DECLARE, з середнім часом експозиції 48 місяців, випадки ДКА були зареєстровані у 27 пацієнтів у групі, що отримувала дапагліфлозин у дозі 10 мг, та у 12 пацієнтів у групі, що отримувала плацебо. Події відбувалися рівномірно протягом усього періоду дослідження. З 27 пацієнтів з випадками ДКА в групі дапагліфлозину 22 отримували супутнє лікування інсуліном на момент виникнення випадку. Фактори, що сприяють

розвитку ДКА, були такими, як і очікувалося у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (див. розділ «Особливості застосування»).

Інфекції сечовивідних шляхів

У 13 дослідженнях з безпеки інфекції сечовивідних шляхів частіше повідомлялися для дапагліфлозину порівняно з плацебо (4,7 % проти 3,5 % відповідно; див. розділ 4.4). Більшість інфекцій були легкими або помірними, і пацієнти реагували на початковий курс стандартного лікування, яке рідко призводило до припинення лікування дапагліфлозином. Ці інфекції частіше виникали у жінок, а у пацієнтів з попередньою історією захворювання була більша ймовірність рецидиву інфекції.

У дослідженні DECLARE серйозні випадки інфекцій сечовивідних шляхів повідомлялися рідше для дапагліфлозину 10 мг порівняно з плацебо, відповідно 79 (0,9 %) випадків проти 109 (1,3 %) випадків.

Підвищений рівень креатиніну

Побічні реакції, пов'язані з підвищенням рівня креатиніну, були згруповані (наприклад, зниження ниркового кліренсу креатиніну, порушення функції нирок, підвищення рівня креатиніну в крові та зниження швидкості клубочкової фільтрації). Ця група реакцій була зареєстрована у 3,2 % та 1,8 % пацієнтів, які отримували дапагліфлозин у дозі 10 мг та плацебо відповідно. У пацієнтів з нормальною функцією нирок або легким порушенням функції нирок (базовий рШКФ > 60 мл/хв/1,73 м²) ця група реакцій спостерігалася у 1,3 % та 0,8 % пацієнтів, які отримували дапагліфлозин 10 мг та плацебо відповідно. Ці реакції частіше спостерігалися у пацієнтів з початковим рівнем рШКФ > 30 та < 60 мл/хв/1,73 м² (18,5 % при застосуванні дапагліфлозину 10 мг проти 9,3 % при застосуванні плацебо).

Подальша оцінка пацієнтів, у яких спостерігалися побічні ефекти, пов'язані з нирками, показала, що у більшості з них зміни рівня креатиніну в сироватці крові становили < 44 мкмоль/л ($< 0,5$ мг/дл) від початкового рівня. Підвищення рівня креатиніну під час безперервного лікування було, як правило, тимчасовим або оборотним після припинення лікування.

У дослідженні DECLARE, в якому брали участь пацієнти літнього віку та пацієнти з нирковою недостатністю (рШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м²), рШКФ з часом знижувався в обох групах лікування. Через 1 рік середній рШКФ був дещо нижчим, а через 4 роки середній рШКФ був дещо вищим у групі дапагліфлозину порівняно з групою плацебо.

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. 2 роки.

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

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. 24.09.2026