

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дапаглифлозин Канон

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Дапаглифлозин Канон

Международное непатентованное наименование: дапаглифлозин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая плёночной оболочкой, 5 мг содержит:

действующее вещество: дапаглифлозин 5,0 мг;

вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный 1,2 мг; кроскармеллоза натрия 5,0 мг, магния стеарат 1,0 мг, маннитол 40,8 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) 62,0 мг;

плёночная оболочка таблетки: Опадрай II 85F32410 желтый 4,0 мг, в т.ч.: макрогол 3350 (полиэтиленгликоль) 0,808 мг, поливиниловый спирт 1,600 мг, тальк 0,592 мг, титана диоксид 0,940 мг, краситель железа оксид желтый 0,060 мг.

1 таблетка, покрытая плёночной оболочкой, 10 мг содержит:

действующее вещество: дапаглифлозин 10,0 мг;

вспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный 2,4 мг; кроскармеллоза натрия 10,0 мг, магния стеарат 2,0 мг, маннитол 81,6 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) 124,0 мг;

плёночная оболочка таблетки: Опадрай II 85F32410 желтый 8,0 мг, в т.ч.: макрогол 3350 (полиэтиленгликоль) 1,616 мг, поливиниловый спирт 3,200 мг, тальк 1,184 мг, титана диоксид 1,880 мг, краситель железа оксид желтый 0,120 мг.

Описание: таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе - почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для перорального применения - ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа.

Код АТХ: A10BK01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Дапаглифлозин - мощный (константа ингибирования (K_i) 0,55 нМ), селективный обратимый ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (SGLT2).

Ингибирование SGLT2 дапаглифлозином вызывает снижение реабсорбции глюкозы из

клубочкового фильтрата в проксимальных почечных канальцах с сопутствующим снижением реабсорбции натрия, приводя к выведению глюкозы почками и осмотическому диурезу. Таким образом дапаглифлозин увеличивает доставку натрия к дистальным канальцам, что, как полагают, усиливает канальцево-клубочковую обратную связь и снижает внутриклубочковое давление. Вторичные эффекты ингибирования SGLT2 при применении дапаглифлозина также включают умеренное снижение артериального давления, снижение массы тела и повышение гематокрита.

Благоприятное влияние дапаглифлозина на сердечно-сосудистую систему и почки обусловлено не только снижением концентрации глюкозы в крови и наблюдается не только у пациентов с сахарным диабетом. Помимо осмотического диуреза и связанного с ним гемодинамического действия, возникающего при ингибировании SGLT2, потенциальными механизмами, обеспечивающими благоприятное воздействие дапаглифлозина на сердечно-сосудистую систему и почки, могут быть вторичные эффекты в отношении метаболизма миокарда, ионных каналов, фиброза, адипокинов и мочевой кислоты.

Дапаглифлозин снижает концентрацию глюкозы плазмы крови натощак и после приема пищи, а также концентрацию гликированного гемоглобина за счет уменьшения реабсорбции глюкозы в почечных канальцах, способствуя выведению глюкозы почками. Выведение глюкозы (глюкозурический эффект) наблюдается уже после приема первой дозы препарата, сохраняется в течение последующих 24 часов и продолжается на протяжении всей терапии. Количество глюкозы, выводимой почками за счет этого механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Таким образом, у пациентов с нормальной концентрацией глюкозы на фоне применения дапаглифлозина отмечается низкая склонность к развитию гипогликемии. Дапаглифлозин не нарушает нормальную продукцию эндогенной глюкозы в ответ на гипогликемию. Действие дапаглифлозина не зависит от секреции инсулина и чувствительности к инсулину. В клинических исследованиях дапаглифлозина отмечалось улучшение функции бета-клеток (тест НОМА, homeostasis model assessment).

SGLT2 селективно экспрессируется в почках. Дапаглифлозин не оказывает воздействия на другие переносчики глюкозы, осуществляющие транспорт глюкозы к периферическим тканям, и проявляет более чем в 1400 раз большую селективность к SGLT2, чем к SGLT1, основному транспортеру в кишечнике, отвечающему за всасывание глюкозы.

После приема дапаглифлозина здоровыми добровольцами и пациентами с сахарным диабетом 2 типа (СД2) наблюдалось увеличение количества выводимой почками глюкозы. При приеме дапаглифлозина в дозе 10 мг/сутки в течение 12 недель пациентами с СД2 примерно 70 г глюкозы в сутки выделялось почками (что соответствует 280 ккал/сутки). У

пациентов с СД2, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг/сутки длительно (до 2 лет), выведение глюкозы поддерживалось на протяжении всего курса терапии.

Выведение глюкозы почками при применении дапаглифлозина также приводит к осмотическому диурезу и увеличению объема мочи. Увеличение объема мочи у пациентов с СД2, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг/сутки, сохранялось в течение 12 недель и составляло примерно 375 мл/сутки. Увеличение объема мочи сопровождалось небольшим и транзиторным повышением выведения натрия почками, что не приводило к изменению концентрации натрия в сыворотке крови.

При добавлении дапаглифлозина к стандартной базовой терапии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и альбуминурией уменьшается частота развития устойчивого снижения расчетной СКФ (более чем на 50%), прогрессирования почечной недостаточности до терминальной стадии, сердечно-сосудистой смерти или смерти вследствие осложнений со стороны почек. Данные эффекты сопоставимы у пациентов с ХБП с сахарным диабетом 2 типа или без него, разного пола и возраста.

Фармакокинетика

Абсорбция

После приема внутрь дапаглифлозин быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте и может приниматься как во время приема пищи, так и вне его. Максимальная концентрация дапаглифлозина в плазме крови (C_{max}) обычно достигается в течение 2 часов после приема натощак. Значения C_{max} и AUC (площадь под кривой зависимости концентрации от времени) увеличиваются пропорционально дозе дапаглифлозина. Абсолютная биодоступность дапаглифлозина при приеме внутрь в дозе 10 мг составляет 78%. Прием пищи оказывал умеренное влияние на фармакокинетику дапаглифлозина у здоровых добровольцев. Прием пищи с высоким содержанием жиров снижал C_{max} дапаглифлозина на 50%, удлинял T_{max} (время достижения максимальной концентрации в плазме) примерно на 1 час, но не влиял на AUC по сравнению с приемом натощак. Эти изменения не являются клинически значимыми.

Распределение

Дапаглифлозин примерно на 91% связывается с белками. У пациентов с различными заболеваниями, например, с нарушениями функции почек или печени, этот показатель не изменялся.

Метаболизм

Дапаглифлозин - С-связанный гликозид, агликон которого связан с глюкозой углерод-углеродной связью, что обеспечивает его устойчивость в отношении гликозидаз. Дапаглифлозин метаболизируется с образованием, главным образом, неактивного

метаболита дапаглифлозин-3-О-глюкуронида.

После приема внутрь 50 мг ^{14}C -дапаглифлозина 61% принятой дозы метаболизируется в дапаглифлозин-3-О-глюкуронид, на долю которого приходится 42% общей плазменной радиоактивности (по $\text{AUC}_{0-12\text{ ч}}$). На долю неизмененного препарата приходится 39% общей плазменной радиоактивности. Доли остальных метаболитов по отдельности не превышают 5% общей плазменной радиоактивности. Дапаглифлозин-3-О-глюкуронид и другие метаболиты не оказывают фармакологического действия. Дапаглифлозин-3-О-глюкуронид формируется под действием фермента уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы 1A9 (UGT1A9), присутствующего в печени и почках, изоферменты цитохрома CYP вовлечены в метаболизм в меньшей степени.

Выведение

Дапаглифлозин и его метаболиты выводятся, преимущественно, почками, и только менее 2% выводится в неизмененном виде. Средний период полувыведения из плазмы крови ($T_{1/2}$) у здоровых добровольцев составлял 12,9 часов после однократного приема дапаглифлозина внутрь в дозе 10 мг. После приема 50 мг ^{14}C -дапаглифлозина было обнаружено 96% радиоактивности - 75% в моче и 21% - в кале. Примерно 15% радиоактивности, обнаруженной в кале, приходилось на неизмененный дапаглифлозин.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

В равновесном состоянии (среднее значение AUC) системная экспозиция дапаглифлозина у пациентов с СД2 и нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени (определяемой по клиренсу йогексола) была на 32%, 60% и 87% выше, чем у пациентов с СД2 и нормальной функцией почек, соответственно. Количество глюкозы, выводимой почками в течение суток при приеме дапаглифлозина в равновесном состоянии, зависело от состояния функции почек. У пациентов с СД2 и нормальной функцией почек, и с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени в сутки выводилось 85, 52, 18 и 11 г глюкозы, соответственно. Не выявлено различий в связывании дапаглифлозина с белками у здоровых добровольцев и у пациентов с нарушением функции почек различной степени тяжести. Неизвестно, оказывает ли гемодиализ влияние на экспозицию дапаглифлозина.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести средние значения C_{max} и AUC дапаглифлозина были, соответственно, на 12% и 36% выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Данные различия не являются клинически значимыми, поэтому корректировки дозы дапаглифлозина при печеночной

недостаточности легкой и средней степени тяжести не требуется (см. раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью) средние значения C_{max} и AUC дапаглифлозина были на 40% и 67% выше, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Не отмечалось клинически значимого увеличения экспозиции у пациентов в возрасте до 70 лет (если не учитывать другие факторы, помимо возраста). Тем не менее, можно ожидать увеличения экспозиции за счет снижения функции почек, связанного с возрастом. Данные об экспозиции у пациентов в возрасте старше 70 лет недостаточны.

Пол

У женщин среднее значение AUC в равновесном состоянии на 22% превышает аналогичный показатель у мужчин.

Расовая принадлежность

Клинически значимых различий системной экспозиции у представителей европеоидной, негроидной и монголоидной рас не выявлено.

Масса тела

Отмечены более низкие значения экспозиции при повышенной массе тела. Поэтому у пациентов с низкой массой тела может отмечаться некоторое повышение экспозиции, а у пациентов с повышенной массой тела - снижение экспозиции дапаглифлозина. Однако данные различия не являются клинически значимыми.

Показания к применению

Сахарный диабет 2 типа

Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве:

- монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости;
- комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидиндионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформином); агонистом рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1 (ГПП-1) эксенатидом пролонгированного действия в комбинации с метформином; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии;
- стартовой комбинированной терапии с метформином, при целесообразности данной терапии.

Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска* для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

* возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение.

Хроническая сердечная недостаточность

Хроническая сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по классификации NYHA) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Хроническая болезнь почек

Хроническая болезнь почек у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения рСКФ, наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Противопоказания

- Гиперчувствительность или наличие в анамнезе ангионевротического отека к дапаглифлозину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата.
- Сахарный диабет 1-го типа.
- Диабетический кетоацидоз.
- Нарушение функции почек при расчетной СКФ (рСКФ) < 25 мл/мин/1,73 м² (для начала терапии).
- Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, требующая проведения диализа.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности дапаглифлозина в данной возрастной популяции).

С осторожностью: печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыделительной системы, повышение показателя гематокрита.

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Беременность

В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его неактивные метаболиты в грудное

молоко. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приёма пищи, не разжевывая.

Перед началом терапии препаратом Дапаглифлозин Канон следует оценить состояние водно-солевого обмена и, при необходимости, восполнить объем циркулирующей крови (ОЦК).

СД2

Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Дапаглифлозин Канон составляет 10 мг 1 раз в сутки.

Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Дапаглифлозин Канон составляет 10 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидиндионами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформином); агонистом рецепторов ГПП-1 - эксенатидом пролонгированного действия, в комбинации с метформином; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения).

С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Дапаглифлозин Канон с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производным сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препаратов инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина.

Стартовая комбинированная терапия с метформином: рекомендуемая доза препарата Дапаглифлозин Канон составляет 10 мг 1 раз в сутки, доза метформина - 500 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить.

СД2 у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Дапаглифлозин Канон составляет 10 мг 1 раз в сутки.

Хроническая сердечная недостаточность

Рекомендуемая доза препарата Дапаглифлозин Канон составляет 10 мг 1 раз в сутки.

Хроническая болезнь почек

Рекомендуемая доза препарата Дапаглифлозин Канон составляет 10 мг 1 раз в сутки.

Применение у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

При печеночной недостаточности легкой или средней степени тяжести нет необходимости корректировать дозу препарата. Пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. При хорошей переносимости доза может быть увеличена до 10 мг (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы в зависимости от функции почек не требуется.

Следует оценить функцию почек перед началом терапии препаратом Дапаглифлозин Канон и далее при наличии клинических показаний.

Не рекомендуется применение препарата Дапаглифлозин Канон для улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа с рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² ввиду возможной неэффективности препарата в данной популяции вследствие механизма фармакологического действия дапаглифлозина.

Применение препарата Дапаглифлозин Канон не рекомендуется для лечения хронической болезни почек у пациентов с поликистозом почек или у пациентов, которым требуется или которые недавно получали иммуносупрессивную терапию почечной недостаточности. Ожидается, что дапаглифлозин не будет эффективен у этих групп пациентов.

Рекомендации по дозированию препарата в зависимости от показателей расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ)

рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Рекомендуемая доза
рСКФ 45 или выше	Коррекции дозы не требуется.
рСКФ менее 45 до 25	Коррекции дозы не требуется. Применение препарата Дапаглифлозин Канон не рекомендуется для улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа.
рСКФ менее 25	Противопоказано для начала терапии, однако пациенты могут продолжать терапию для уменьшения риска снижения рСКФ, наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.
Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, требующая проведения диализа	Противопоказано.

Дети и подростки до 18 лет

Безопасность и эффективность дапаглифлозина у пациентов младше 18 лет не изучались (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекции дозы дапаглифлозина не требуется.

Побочное действие

Профиль безопасности дапаглифлозина оценивали в клинических исследованиях¹ безопасности и эффективности дапаглифлозина при применении для терапии СД2, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, в период пострегистрационного наблюдения.

Профиль безопасности дапаглифлозина по изучаемым в исследованиях показаниям был сопоставим. Тяжелая гипогликемия и диабетический кетоацидоз наблюдались только у пациентов с сахарным диабетом. Нежелательные реакции не были дозозависимыми.

Возможные на фоне терапии дапаглифлозином нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и неуточненной частоты (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто* - вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции^{2,3}, инфекция мочевыводящих путей^{2,4}; нечасто** - вульвовагинальный зуд, грибковые инфекционные заболевания; очень редко - некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто - гипогликемия (при применении в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином)²; нечасто** - снижение ОЦК^{2,5}, жажда; редко - диабетический кетоацидоз (при применении при СД2)^{2,9}

Нарушения со стороны нервной системы: часто* - головокружение

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто** - запор, сухость во рту

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто* - сыпь¹⁰; очень редко - ангионевротический отек

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто* - боль в спине

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто* - дизурия, полиурия⁶; нечасто** - никтурия

Лабораторные и инструментальные данные: часто* - дислипидемия⁸, повышение значения

гематокрита⁷, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии²; нечасто** - повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии².

¹ Представлены данные применения препарата до 24 недель (краткосрочная терапия) независимо от приема дополнительного гипогликемического препарата.

² См. соответствующий подраздел ниже для получения дополнительной информации.

³ Вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции включают, например, следующие заранее определенные предпочтительные термины: вульвовагинальную грибковую инфекцию, вагинальную инфекцию, баланит, грибковую инфекцию половых органов, вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинит, кандидозный баланит, генитальный кандидоз, инфекцию половых органов, инфекцию половых органов у мужчин, инфекцию полового члена, вульвит, бактериальный вагинит, абсцесс вульвы.

⁴ Инфекция мочевыводящих путей включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке убывания частоты: инфекция мочевыводящих путей, цистит, инфекция мочевыводящих путей, вызванная бактериями рода *Escherichia*, инфекция мочеполового тракта, пиелонефрит, тригонит, уретрит, инфекция почек и простатит.

⁵ Снижение ОЦК включает, например, следующие заранее определенные предпочтительные термины: обезвоживание, гиповолемия, артериальная гипотензия.

⁶ Полиурия включает предпочтительные термины: поллакиурия, полиурия и усиление диуреза.

⁷ Средние изменения значения гематокрита от исходных значений составили 2,30% в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с -0,33% в группе плацебо. Значения гематокрита >55% отмечены у 1,3% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг, по сравнению с 0,4% пациентов, получавших плацебо.

⁸ Среднее изменение следующих показателей в процентах от исходных значений в группе дапаглифлозина 10 мг и группе плацебо, соответственно, составило: общий холестерин 2,5% по сравнению с 0,0%; холестерин-ЛПВП 6,0% по сравнению с 2,7%; холестерин-ЛПНП 2,9% по сравнению с -1,0%; триглицериды -2,7% по сравнению с -0,7%.

⁹ Отмечено в исследовании DECLARE. Частота основана на годовом показателе.

¹⁰ Нежелательная реакция отмечена при пострегистрационном наблюдении. Сыпь включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, макулёзная сыпь, макулопапулезная сыпь, пустулёзная сыпь, везикулёзная сыпь, эритематозная сыпь. В плацебо-контролируемых и с активным контролем клинических исследованиях (группа, получавшая дапаглифлозин: n=5936, контрольная группа: n=3403) частота развития сыпи

была схожей у пациентов, получавших дапаглифлозин (1,4%), и пациентов в контрольной группе (1,4%), что соответствует категории частоты «часто».

* Отмечены у $\geq 2\%$ пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, и на $\geq 1\%$ чаще, чем в группе плацебо.

** Отмечены у $\geq 0,2\%$ пациентов и на $\geq 0,1\%$ чаще и у большего количества пациентов (как минимум на 3) в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо, вне зависимости от приема дополнительного гипогликемического препарата.

Передозировка

Дапаглифлозин безопасен и хорошо переносился здоровыми добровольцами при однократном приеме в дозах до 500 мг (в 50 раз выше рекомендуемой дозы). Глюкоза определялась в моче после приема препарата (как минимум, в течение 5 дней после приема дозы 500 мг), при этом не выявлены случаи обезвоживания, гипотонии, электролитного дисбаланса, клинически значимого влияния на интервал QTc. Частота развития гипогликемии была схожей с частотой при приеме плацебо. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с СД2, принимавших препарат однократно в дозах до 100 мг (в 10 раз выше максимальной рекомендуемой дозы) в течение 2 недель, частота развития гипогликемии была немного выше, чем при приеме плацебо, и не зависела от дозы. Частота развития нежелательных явлений, включая обезвоживание или артериальную гипотензию, была схожей с частотой в группе плацебо, при этом не выявлено клинически значимых, дозозависимых изменений лабораторных показателей, включая сывороточную концентрацию электролитов и биомаркеров функции почек.

В случае передозировки необходимо проводить поддерживающую терапию, учитывая состояние больного. Выведение дапаглифлозина с помощью гемодиализа не изучалось.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакодинамическое взаимодействие

Диуретики

Дапаглифлозин может усиливать диуретический эффект тиазидных и «петлевых» диуретиков и повышать риск развития обезвоживания и артериальной гипотензии (см. раздел «Особые указания»).

Инсулин и препараты, повышающие секрецию инсулина

На фоне применения инсулина и препаратов, повышающих секрецию инсулина, может возникать гипогликемия. Поэтому с целью снижения риска гипогликемии при совместном применении дапаглифлозина с препаратом инсулина или препаратом, повышающим секрецию инсулина, может потребоваться снижение дозы препарата инсулина или препарата, повышающего секрецию инсулина (см. разделы «Способ применения и дозы» и

«Побочное действие»).

Фармакокинетическое взаимодействие

Метаболизм дапаглифлозина, в основном, осуществляется посредством глюкуронидной конъюгации под действием UGT1A9.

В ходе исследований *in vitro* дапаглифлозин не ингибировал изоферменты системы цитохрома P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, и не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. В связи с этим не ожидается влияния дапаглифлозина на метаболический клиренс сопутствующих препаратов, которые метаболизируются под действием этих изоферментов.

Влияние других лекарственных препаратов на дапаглифлозин

Исследования взаимодействия с участием здоровых добровольцев, в основном, принимавших однократную дозу препарата, показали, что метформин, пиоглитазон, ситаглиптин, глимепирид, воглибоза, гидрохлоротиазид, буметанид, валсартан или симвастатин не оказывают влияния на фармакокинетику дапаглифлозина.

После совместного применения дапаглифлозина и рифампицина, индуктора различных активных транспортеров и ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, отмечено снижение системной экспозиции (AUC) дапаглифлозина на 22%, при отсутствии клинически значимого влияния на суточное выведение глюкозы почками. Не рекомендуется корректировать дозу препарата. Клинически значимого влияния при применении с другими индукторами (например, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом) не ожидается.

После совместного применения дапаглифлозина и мефенамовой кислоты (ингибитора UGT1A9) отмечено увеличение на 55% системной экспозиции дапаглифлозина, но без клинически значимого влияния на суточное выведение глюкозы почками. Не рекомендуется корректировать дозу препарата.

Влияние дапаглифлозина на другие лекарственные препараты

В исследованиях взаимодействий с участием здоровых добровольцев, в основном, однократно принимавших дозу препарата, дапаглифлозин не влиял на фармакокинетику метформина, пиоглитазона, ситаглиптина, глимепирида, гидрохлоротиазида, буметанида, валсартана, дигоксина (субстрат P-gp) или варфарина (S-варфарин, субстрат изофермента CYP2C9), или на антикоагуляционный эффект, оцениваемый по Международному нормализованному отношению (МНО). Применение однократной дозы дапаглифлозина 20 мг и симвастатина (субстрата изофермента CYP3A4) приводило к повышению на 19% AUC симвастатина и на 31% AUC симвастатиновой кислоты. Повышение экспозиции симвастатина и симвастатиновой кислоты не считается клинически значимым.

Другие взаимодействия

Влияние курения, диеты, приема растительных препаратов и употребления алкоголя на параметры фармакокинетики

Особые указания

Применение у пациентов с нарушением функции почек

Следует оценить функцию почек перед началом терапии препаратом Дапаглифлозин Канон и далее при наличии клинических показаний.

В исследования эффективности и безопасности дапаглифлозина не включались пациенты с рСКФ менее 25 мл/мин/1,73 м². Применение препарата Дапаглифлозин Канон противопоказано у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Не рекомендуется применение препарата Дапаглифлозин Канон для улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа с рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² ввиду возможной неэффективности препарата в данной популяции вследствие механизма фармакологического действия дапаглифлозина.

Применение препарата Дапаглифлозин Канон не рекомендуется для лечения хронической болезни почек у пациентов с поликистозом почек или у пациентов, которым требуется или которые недавно получали иммуносупрессивную терапию почечной недостаточности. Ожидается, что дапаглифлозин не будет эффективен у этих групп пациентов.

В одном исследовании у пациентов с СД2 с нарушением функции почек средней степени тяжести (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) нежелательные реакции в виде повышения концентрации паратиреоидного гормона и артериальной гипотензии в группе дапаглифлозина отмечались у большей доли пациентов, чем в группе плацебо.

Применение у пациентов с нарушениями функции печени

В клинических исследованиях получены ограниченные данные применения препарата у пациентов с нарушениями функции печени. Экспозиция дапаглифлозина увеличена у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени (см. разделы «Способ применения и дозы», «С осторожностью» и «Фармакокинетика»).

Снижение ОЦК

Препарат Дапаглифлозин Канон может вызывать снижение ОЦК, которое иногда может проявляться в виде симптоматической артериальной гипотензии или острых транзиторных изменений концентрации креатинина. При пострегистрационном применении ингибиторов SGLT2, включая дапаглифлозин, у пациентов с СД2 были отмечены случаи острого поражения почек, некоторые из которых потребовали госпитализации и проведения диализа. У пациентов с нарушением функции почек (рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²), пациентов пожилого возраста или пациентов, принимающих «петлевые» диуретики, может

отмечаться повышенный риск снижения ОЦК или артериальной гипотензии. Перед началом терапии препаратом Дапаглифлозин Канон у пациентов с одной или более из данных характеристик необходимо провести оценку ОЦК и функции почек. После начала терапии следует проводить наблюдение за пациентами для выявления возможных признаков и симптомов артериальной гипотензии, а также контролировать функцию почек.

Применение у пациентов с риском развития артериальной гипотензии

В соответствии с механизмом действия дапаглифлозин усиливает диурез, что может приводить к небольшому снижению артериального давления. Диуретический эффект может быть более выраженным у пациентов с очень высокой концентрацией глюкозы в крови.

Следует соблюдать осторожность у пациентов, для которых вызванное дапаглифлозином снижение артериального давления может представлять риск, например, у пациентов, получающих гипотензивную терапию, с эпизодами гипотензии в анамнезе или у пожилых пациентов.

Кетоацидоз у пациентов с сахарным диабетом

Имеются сообщения о случаях кетоацидоза, в том числе диабетического кетоацидоза, у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, принимающих дапаглифлозин и другие ингибиторы SGLT2. Препарат Дапаглифлозин Канон не показан для лечения пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Принимающие препарат Дапаглифлозин Канон пациенты с признаками и симптомами, указывающими на кетоацидоз, включая тошноту, рвоту, боль в животе, недомогание и одышку, должны быть обследованы на наличие кетоацидоза, даже при концентрации глюкозы в крови ниже 14 ммоль/л. При подозрении на кетоацидоз следует рассмотреть возможность отмены или временного прекращения применения препарата Дапаглифлозин Канон, и немедленно провести обследование пациента.

Факторы, предрасполагающие к развитию кетоацидоза, включают низкую функциональную активность бета-клеток, обусловленную нарушением функции поджелудочной железы (например, сахарный диабет 1 типа, панкреатит или операция на поджелудочной железе в анамнезе), снижение дозы инсулина, снижение калорийности потребляемой пищи или повышенную потребность в инсулине вследствие инфекций, заболеваний или хирургического вмешательства, а также злоупотребления алкоголем. Препарат Дапаглифлозин Канон следует применять с осторожностью у этих пациентов.

Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)

Сообщалось о пострегистрационных случаях некротизирующего фасциита промежности (гангрены Фурнье) у женщин и мужчин, принимающих ингибиторы SGLT2. Это редкое,

потенциально серьезное и угрожающее жизни заболевание, которое требует неотложного хирургического вмешательства и применения антибиотиков. Пациенту рекомендуется обратиться к врачу в том случае, если у него появились симптомы боли, чувствительности при прикосновении, эритема или отек в генитальной области или области промежности, которые сопровождаются лихорадкой и недомоганием. Известно, что либо урогенитальная инфекция, либо абсцесс промежности могут предшествовать некротизирующему фасцииту. В том случае, если имеется подозрение на гангрену Фурнье, применение препарата Дапаглифлозин Канон должно быть прекращено и начато незамедлительное лечение (включая антибиотики и хирургическую обработку).

Инфекции мочевыводящих путей

У пациентов, принимающих ингибиторы SGLT2, включая дапаглифлозин, были отмечены случаи серьезных инфекций мочевыводящих путей, включая уросепсис и пиелонефрит, которые потребовали госпитализации. Терапия ингибиторами SGLT2 увеличивает риск инфекций мочевыводящих путей. Следует наблюдать за пациентами для выявления возможных признаков и симптомов инфекций мочевыводящих путей и, при наличии показаний, незамедлительно начинать лечение (см. раздел «Побочное действие»). При лечении пиелонефрита или уросепсиса следует рассмотреть возможность временной отмены терапии дапаглифлозином.

Ампутация нижних конечностей

Увеличение случаев ампутации нижних конечностей (в первую очередь пальцев стопы) наблюдалось в продолжающихся в настоящее время длительных клинических исследованиях при СД2 с применением другого ингибитора SGLT2. Неизвестно, является ли это эффектом препаратов класса SGLT2. Пациентам с сахарным диабетом, принимающим ингибиторы SGLT2, важно рекомендовать постоянный профилактический уход за стопами.

Хроническая сердечная недостаточность

Опыт применения дапаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса по классификации NYHA ограничен.

Оценки результатов анализа мочи

Вследствие механизма действия препарата результаты анализа мочи на глюкозу у пациентов, принимающих препарат Дапаглифлозин Канон, будут положительными.

Влияние на определение 1,5-ангидроглюцитола

Оценка гликемического контроля с помощью определения 1,5-ангидроглюцитола не рекомендуется, поскольку измерение 1,5-ангидроглюцитола является ненадежным методом для пациентов, принимающих ингибиторы SGLT2. Для оценки гликемического

контроля следует использовать альтернативные методы.

Гипогликемия на фоне сопутствующего применения инсулина и стимуляторов секреции инсулина

Инсулин и стимуляторы секреции инсулина могут вызывать развитие гипогликемии. Препарат Дапаглифлозин Канон может повышать риск гипогликемии при применении в комбинации с инсулином или стимуляторами секреции инсулина (см. раздел «Побочное действие»). Может потребоваться снижение дозы инсулина или стимулятора секреции инсулина для уменьшения риска гипогликемии при их сопутствующем применении с препаратом Дапаглифлозин Канон.

Грибковые генитальные инфекции

Препарат Дапаглифлозин Канон повышает риск развития грибковых генитальных инфекций. Пациенты с грибковыми генитальными инфекциями в анамнезе более склонны к развитию данных инфекций (см. раздел «Побочное действие»). Следует контролировать состояние пациентов и проводить соответствующее лечение в случае таких инфекций.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследований по изучению влияния дапаглифлозина на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводилось.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 5 мг и 10 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПХТФЭ или ПВХ/ПЭ/ПВДХ, или фольги алюминиевой жесткой многослойной ОПА/фольга/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30, 60 или 90 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена или полиэтилентерефталата. Крышка из полиэтилена или полипропилена.

По 1, 2, 3 контурных ячейковых упаковки или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия

141100, Московская обл., Щелковский район, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону: 8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

Производитель

ЗАО «Канонфарма продакшн»

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63

www.canonpharma.ru

Производство готовой лекарственной формы:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105;

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12;

Первичная упаковка:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105;

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12;

Вторичная (потребительская) упаковка:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105;

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12;

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 1;

Выпускающий контроль качества:

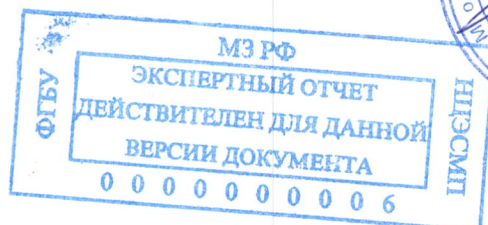
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11.

Директор департамента по регуляторным вопросам, клиническим исследованиям и разработкам новых ЛС

ЗАО «Канонфарма продакшн»



О.А. Лисакович



138297