

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием этого лекарства. Это лекарство отпускается по рецепту. Для достижения оптимальных результатов его следует использовать, строго выполняя все рекомендации, изложенные в инструкции.

- *Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.*
- *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ФОРСИГА™

Регистрационный номер: ЛП-002596

Торговое название: Форсига™ (Forxiga™)

Международное непатентованное название: дапаглифлозин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой

СОСТАВ

Одна таблетка, покрытая плёночной оболочкой, 5 мг содержит:

Активное вещество: дапаглифлозина пропандиола моногидрат 6,150 мг, в пересчёте на дапаглифлозин 5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 85,725 мг, лактоза безводная 25,000 мг, кросповидон 5,000 мг, кремния диоксид 1,875 мг, магния стеарат 1,250 мг; оболочка таблетки: Опадрай® II жёлтый 5,000 мг (поливиниловый спирт частично гидролизованный 2,000 мг, титана диоксид 1,177 мг, макрогол 3350 1,010 мг, тальк 0,740 мг, краситель оксид железа жёлтый 0,073 мг).

Одна таблетка, покрытая плёночной оболочкой, 10 мг содержит:

Активное вещество: дапаглифлозина пропандиола моногидрат 12,30 мг, в пересчёте на дапаглифлозин 10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 171,45 мг, лактоза безводная 50,00 мг, кросповидон 10,00 мг, кремния диоксид 3,75 мг, магния стеарат 2,50 мг; оболочка таблетки: Опадрай® II жёлтый 10,00 мг (поливиниловый спирт частично гидролизованный 4,00 мг, титана диоксид 2,35 мг, макрогол 3350 2,02 мг, тальк 1,48 мг, краситель оксид железа жёлтый 0,15 мг).

ОПИСАНИЕ

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 5 мг:

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой жёлтого цвета, с гравировкой «5» на одной стороне и «1427» на другой стороне.

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг:

Ромбовидные двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой жёлтого цвета, с гравировкой «10» на одной стороне и «1428» на другой стороне.

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

Код АТХ: А10ВХ09

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Механизм действия

Дапаглифлозин – мощный (константа ингибирования (K_i) 0,55 нМ), селективный обратимый ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). SGLT2 селективно экспрессируется в почках и не обнаруживается более чем в 70 других тканях организма (в том числе, в печени, скелетных мышцах, жировой ткани, молочных железах, мочевом пузыре и головном мозге). SGLT2 является основным переносчиком, участвующим в процессе реабсорбции глюкозы в почечных канальцах. Реабсорбция глюкозы в почечных канальцах у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) продолжается, несмотря на гипергликемию. Тормозя почечный перенос глюкозы, дапаглифлозин снижает её реабсорбцию в почечных канальцах, что приводит к выведению глюкозы почками. Результатом действия дапаглифлозина является снижение концентрации глюкозы натощак и после приема пищи, а также снижение концентрации гликозилированного гемоглобина у пациентов с СД2.

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). 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 препарата Форсига™ отмечалось улучшение

функции бета-клеток (тест HOMA, homeostasis model assessment).

Выведение глюкозы почками, вызванное дапаглифлозином, сопровождается потерей калорий и снижением массы тела. Ингибирование дапаглифлозином натрий-глюкозного котранспорта сопровождается слабым диуретическим и транзиторным натрийуретическим эффектами.

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.

Фармакодинамика

После приема дапаглифлозина здоровыми добровольцами и пациентами с 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.

Запланированный анализ результатов 13 плацебоконтролируемых исследований продемонстрировал снижение систолического артериального давления (САД) на 3,7 мм рт. ст. и диастолического артериального давления (ДАД) на 1,8 мм рт. ст. на 24 неделе терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг/сутки по сравнению со снижением САД и ДАД на 0,5 мм рт. ст. в группе плацебо. Аналогичное снижение артериального давления наблюдалось на протяжении 104 недель лечения.

При применении дапаглифлозина в дозе 10 мг/сутки у пациентов с СД2 с неадекватным контролем гликемии и артериальной гипертензией, получающих блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, в том числе, в комбинации с другим гипотензивным препаратом, было отмечено уменьшение показателя гликозилированного гемоглобина на 3,1% и

снижение САД на 4,3 мм рт. ст. через 12 недель терапии по сравнению с плацебо.

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 глюкозид, агликон которого связан с глюкозой углерод-углеродной связью, что обеспечивает его устойчивость в отношении глюкозидаз. 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. 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 $AUC_{0-12 ч}$). 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 неизменном виде. После приема 50 мг ¹⁴C-дапаглифлозина было обнаружено 96% радиоактивности – 75% в моче и 21% – в фекалиях. Примерно 15% радиоактивности, обнаруженной в фекалиях, приходилось на неизмененный дапаглифлозин.

Фармакокинетика в особых клинических ситуациях

Пациенты с нарушением функции почек

В равновесном состоянии (среднее значение AUC) системная экспозиция дапаглифлозина у пациентов с СД2 и почечной недостаточностью легкой, средней или тяжелой степени (определяемой по клиренсу йогексола) была на 32%, 60% и 87% выше, чем у больных 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 почечной недостаточностью 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 почечной недостаточностью 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 C 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 в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве:

- монотерапии;
- добавления к терапии метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформином), тиазолидиндионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, 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.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата.
- Сахарный диабет 1-го типа.

- Диабетический кетоацидоз.
- Почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) или терминальная стадия почечной недостаточности.
- Наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы и глюкозо-галактозная непереносимость.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены).
- Пациенты, принимающие «петлевые» диуретики (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»), или со сниженным объемом циркулирующей крови, например, вследствие острых заболеваний (таких как желудочно-кишечные заболевания).
- Пожилые пациенты в возрасте 75 лет и старше (для начала терапии).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыделительной системы, риск снижения объема циркулирующей крови, пожилые пациенты, хроническая сердечная недостаточность, повышенное значение гематокрита.

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

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.

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.

Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Форсига™ составляет 10 мг один раз в сутки.

Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Форсига™ составляет 10 мг один 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), 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 Форсига™ 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 Форсига™ составляет 10 мг один раз в сутки, доза метформина – 500 мг один раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить.

Применение у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

При нарушениях функции печени легкой или средней степени тяжести нет необходимости корректировать дозу препарата. Пациентам с нарушением функции печени 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

Эффективность дапаглифлозина зависит от функции почек, у пациентов с нарушениями функции почек средней степени тяжести эффективность лечения снижена, а у пациентов с нарушениями тяжелой степени – вероятнее всего, отсутствует. Препарат Форсига™ противопоказан пациентам с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) < 60 мл/мин или СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) или с терминальной стадией почечной недостаточности (см. разделы «Противопоказания», «Побочное действие» и «Особые указания»).

При нарушениях функции почек легкой степени нет необходимости корректировать дозу препарата.

Дети

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

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста нет необходимости корректировать дозу

препарата. Однако при выборе дозы следует учитывать, что у этой категории пациентов более вероятны нарушение функции почек и риск снижения объема циркулирующей крови (ОЦК). Поскольку клинический опыт применения препарата у пациентов 75 лет и старше ограничен, противопоказано начинать терапию дапаглифлозином в данной возрастной группе.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Краткий обзор профиля безопасности

В заранее запланированный анализ объединенных данных были включены результаты 12 плацебоконтролируемых исследований, в которых 1193 пациента принимали дапаглифлозин в дозе 10 мг и 1393 пациента получали плацебо.

Общая частота развития нежелательных явлений (краткосрочная терапия) у пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, была схожей с таковой в группе плацебо. Количество нежелательных явлений, приведших к отмене терапии, было небольшим и сбалансированным между группами лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями, приводившими к отмене терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг, были повышение концентрации креатинина в крови (0,4%), инфекции мочевыводящих путей (0,3%), тошнота (0,2%), головокружение (0,2%) и сыпь (0,2%). У одного пациента, принимавшего дапаглифлозин, отмечено развитие нежелательного явления со стороны печени с диагнозом лекарственный гепатит и/или аутоиммунный гепатит.

Наиболее частой нежелательной реакцией была гипогликемия, развитие которой зависело от типа базовой терапии, используемой в каждом исследовании. Частота развития эпизодов легкой гипогликемии была схожей в группах лечения, включая плацебо.

Список нежелательных реакций в виде таблицы

Ниже представлены нежелательные реакции, отмечавшиеся в плацебоконтролируемых клинических исследованиях. Ни одна из них не зависела от дозы препарата. Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: 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 по полученным данным).

Нежелательные реакции в плацебоконтролируемых исследованиях^a

Класс систем и органов	Очень часто	Часто*	Нечасто**
<i>Инфекции и инвазии</i>		Вульвовагинит, баланит и подобные инфекции половых органов ^{b,c} Инфекция мочевыводящих путей ^b	Вульвовагинальный зуд
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Гипогликемия (при применении в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином) ^b		Снижение ОЦК ^{b,e} Жажда
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>			Запор
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>			Повышенное потоотделение
<i>Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани</i>		Боль в спине	
<i>Нарушения со</i>		Дизурия	Никтурия

<i>стороны почек и мочевыводящих путей</i>		Полиурия ^d	
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>		Дислипидемия ^f Повышение значения гематокрита ^g	Повышение концентрации креатинина в крови Повышение концентрации мочевины в крови

^aВ таблице представлены данные применения препарата до 24 недель (краткосрочная терапия) независимо от приема дополнительного гипогликемического препарата.

^bСмотрите соответствующий подраздел ниже для получения дополнительной информации.

^cВульвовагинит, баланит и подобные инфекции половых органов 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.

^dПолиурия включает предпочтительные термины: поллакиурия, полиурия и усиление диуреза.

^eСнижение ОЦК включает, например, следующие заранее определенные предпочтительные термины: обезвоживание, гиповолемия, артериальная гипотензия.

^fСреднее изменение следующих показателей в процентах от исходных значений в группе дапаглифлозина 10 мг и группе плацебо, соответственно, составило: общий холестерин 1,4% по сравнению с -0,4%; холестерин-ЛПВП 5,5% по сравнению с 3,8%; холестерин-ЛПНП 2,7% по сравнению с -1,9%; триглицериды -5,4% по сравнению с -0,7%.

^gСредние изменения значения гематокрита от исходных значений составили 2,15% в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с -0,40% в группе плацебо.

*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.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гипогликемия

Частота развития гипогликемии зависела от типа базовой терапии, используемой в каждом исследовании.

В исследованиях дапаглифлозина в качестве монотерапии, комбинированной терапии с метформином продолжительностью до 102 недель частота развития эпизодов легкой гипогликемии была схожей ($< 5\%$) в группах лечения, включая плацебо. Во всех исследованиях эпизоды тяжелой гипогликемии отмечены нечасто, и их частота была сопоставима между группой дапаглифлозина и плацебо. В исследованиях дапаглифлозина в качестве добавления к препарату сульфонилмочевины или препарату инсулина отмечена более высокая частота гипогликемии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Снижение ОЦК

Нежелательные реакции, связанные со снижением ОЦК (включая сообщения об обезвоживании, гиповолемии или артериальной гипотензии), отмечены у 0,8% и 0,4% пациентов, принимавших дапаглифлозин 10 мг и плацебо, соответственно; серьезные реакции отмечены у $< 0,2\%$ пациентов, и они были сопоставимы в группах дапаглифлозина 10 мг и плацебо (см. раздел «Особые указания»).

Вульвовагинит, баланит и подобные инфекции половых органов

Вульвовагинит, баланит и подобные инфекции половых органов отмечены у 4,8% и 0,9% пациентов, принимавших дапаглифлозин 10 мг и плацебо, соответственно. Большинство инфекций были слабо или умеренно выраженными; начальный курс стандартной терапии был эффективен, в связи с чем пациенты редко прекращали прием дапаглифлозина. Эти инфекции чаще развивались у женщин (6,9% и 1,5% при применении дапаглифлозина и плацебо, соответственно), а у пациентов с такими инфекциями в анамнезе они чаще рецидивировали.

Инфекции мочевыводящих путей

Инфекции мочевыводящих путей чаще отмечены при применении дапаглифлозина 10 мг, чем при применении плацебо (4,3% по сравнению с 3,7%, соответственно; см. раздел «Особые указания»). Большинство инфекций были слабо или умеренно выраженными; начальный курс стандартной терапии был эффективен, в связи с чем пациенты редко прекращали применение дапаглифлозина. Эти инфекции чаще развивались у женщин, а у пациентов с такими инфекциями в анамнезе они чаще рецидивировали.

Паратиреоидный гормон (ПТГ)

Отмечено небольшое повышение концентрации ПТГ в сыворотке крови, и в большей степени у пациентов с более высокими исходными концентрациями ПТГ. Исследования минеральной плотности костной ткани у пациентов с нормальной функцией почек или нарушением функции почек легкой степени не выявили потери костной массы в течение одного года терапии.

Злокачественные опухоли

В клинических исследованиях общая доля пациентов со злокачественными или неуточненными опухолями была схожей в группе дапаглифлозина (1,47%) и группе плацебо/препарата сравнения (1,35%). Согласно данным исследований на животных препарат не проявлял канцерогенных или мутагенных свойств. При рассмотрении случаев развития опухолей различных систем органов, относительный риск, ассоциировавшийся с дапаглифлозином, был выше 1 для некоторых опухолей (мочевой пузырь, предстательная железа, молочная железа) и ниже 1 для других (например, кровь и лимфатическая система, яичники, мочевыделительная система), в целом без повышения риска развития опухолей, ассоциируемого с дапаглифлозином. Повышенный/пониженный риск не был статистически значимым ни для одной системы органов. Учитывая отсутствие в доклинических исследованиях сведений о развитии опухолей, а также короткий латентный период между первой экспозицией препарата и диагностикой опухоли, причинно-следственная связь оценивается как маловероятная. Так как численный дисбаланс опухолей молочной железы, мочевого пузыря и предстательной железы требует особого внимания, изучение этого вопроса будет продолжено в рамках пострегистрационных исследований.

Пожилые пациенты (≥ 65 лет)

Нежелательные реакции, связанные с нарушением функции почек или почечной недостаточностью, зарегистрированы у 2,5% пациентов, получавших

дапаглифлозин, и у 1,1% пациентов, получавших плацебо, в группе пациентов ≥ 65 лет (см. раздел «Особые указания»). Наиболее частой нежелательной реакцией, связанной с нарушением функции почек, было повышение концентрации креатинина в сыворотке. Большинство этих реакций было транзиторными и обратимыми. Среди пациентов в возрасте ≥ 65 лет снижение ОЦК, наиболее часто регистрировавшееся как артериальная гипотензия, отмечено у 1,5% и 0,4% пациентов, принимавших дапаглифлозин и плацебо, соответственно (см. раздел «Особые указания»).

Постмаркетинговое применение

Ниже представлены нежелательные реакции, которые были отмечены при постмаркетинговом применении препарата Форсига™.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Неуточненной частоты***: 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).

***Поскольку сообщения об этих реакциях получены добровольно от популяции неустановленного размера, не всегда возможно достоверно оценить частоту их развития. В плацебоконтролируемых 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» ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Дапаглифлозин безопасен и хорошо переносится 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 препарата Форсига™ 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 взаимодействий 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 дапаглифлозина не изучалось.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применение у пациентов с нарушениями функции почек

Эффективность дапаглифлозина зависит от функции почек, и эта эффективность снижена у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести и, вероятно, отсутствует у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (см. раздел «Способ применения и дозы»). Среди пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК < 60 мл/мин или оцениваемая СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), у большей доли пациентов, получавших дапаглифлозин, отмечено повышение концентрации креатинина, фосфора, паратиреоидного гормона и артериальная гипотензия, чем у пациентов, получавших плацебо. Препарат Форсига™ противопоказан пациентам с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени (КК < 60 мл/мин или оцениваемая СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). Препарат Форсига™ не изучали при почечной недостаточности тяжелой степени (КК < 30 мл/мин или оцениваемая СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) или терминальной стадии почечной недостаточности.

Рекомендуется проводить мониторинг функции почек следующим образом:

- до начала терапии дапаглифлозином и не реже одного раза в год впоследствии (см. разделы «Способ применения и дозы», «Побочное действие», «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»);
- до начала приема сопутствующих лекарственных препаратов, которые могут снизить функцию почек, и периодически впоследствии;
- при нарушении функции почек, близкому к средней степени тяжести, по крайней мере 2-4 раза в год. При снижении функции почек ниже значения КК < 60 мл/мин или оцениваемой СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², необходимо прекратить прием дапаглифлозина.

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»).

Применение у пациентов с риском снижения ОЦК, развития артериальной гипотензии и/или нарушения электролитного баланса

В соответствии с механизмом действия дапаглифлозин усиливает диурез, сопровождающийся небольшим снижением артериального давления (см. раздел «Фармакодинамика»). Диуретический эффект может быть более выраженным у пациентов с очень высокой концентрацией глюкозы в крови.

Дапаглифлозин противопоказан пациентам, принимающим «петлевые» диуретики (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), или пациентам со сниженным ОЦК, например, вследствие острых заболеваний (таких как желудочно-кишечные заболевания).

Следует соблюдать осторожность у пациентов, для которых вызванное дапаглифлозином снижение артериального давления может представлять риск, например, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, у пациентов с артериальной гипотензией в анамнезе, получающих антигипертензивную терапию, или у пожилых пациентов.

При приеме дапаглифлозина рекомендуется тщательный мониторинг состояния ОЦК и концентрации электролитов (например, физикальный осмотр, измерение артериального давления, лабораторные анализы, включая гематокрит) на фоне сопутствующих состояний, которые могут приводить к снижению ОЦК. При снижении ОЦК рекомендуется временное прекращение приема дапаглифлозина до коррекции этого состояния (см. раздел «Побочное действие»).

Кетоацидоз

При постмаркетинговом применении препарата сообщалось о кетоацидозе, в том числе диабетическом кетоацидозе, у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, принимающих препарат Форсига™ и другие ингибиторы SGLT2, хотя причинно-следственная связь не установлена. Препарат Форсига™ не показан для лечения пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Принимающие препарат Форсига™ пациенты с признаками и симптомами, указывающими на кетоацидоз, включая тошноту, рвоту, боль в животе, недомогание и одышку, должны быть проверены 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 Форсига™, 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 Форсига™ следует применять с

осторожностью у этих пациентов.

Инфекции мочевыводящих путей

При анализе объединенных данных применения дапаглифлозина до 24 недель инфекции мочевыводящих путей чаще отмечены при применении дапаглифлозина в дозе 10 мг по сравнению с плацебо (см. раздел «Побочное действие»). Развитие пиелонефрита отмечали нечасто, со схожей частотой в контрольной группе. Выведение глюкозы почками может сопровождаться повышенным риском развития инфекций мочевыводящих путей, поэтому при лечении пиелонефрита или уросепсиса следует рассмотреть возможность временной отмены терапии дапаглифлозином (см. раздел «Побочное действие»).

Уросепсис и пиелонефрит

При постмаркетинговом применении препарата сообщалось о серьезных инфекциях мочевыводящих путей, включая уросепсис и пиелонефрит, требующих госпитализации пациентов, принимающих препарат Форсига™ и другие ингибиторы SGLT2. Терапия ингибиторами SGLT2 повышает риск развития инфекций мочевыводящих путей. Следует наблюдать пациентов на предмет развития признаков и симптомов инфекций мочевыводящих путей и, при наличии показаний, незамедлительно проводить лечение (см. раздел «Побочное действие»).

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов более вероятно нарушение функции почек и/или применение антигипертензивных лекарственных средств, которые могут влиять на функцию почек, такие как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II 1 типа (АРА). Для пожилых пациентов применимы те же рекомендации при нарушении функции почек, как и для всех популяций пациентов (см. разделы «Способ применения и дозы», «Побочное действие» и «Фармакодинамика»).

В группе пациентов в возрасте ≥ 65 лет у большей доли пациентов, получавших дапаглифлозин, развились нежелательные реакции, связанные с нарушением функции почек или почечной недостаточностью по сравнению с плацебо. Наиболее частой нежелательной реакцией, связанной с нарушением функции почек, было повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, большинство случаев было транзиторными и обратимыми (см. раздел «Побочное действие»).

У пожилых пациентов риск снижения ОЦК может быть выше, и более вероятен

прием диуретиков. У большей доли пациентов в возрасте ≥ 65 лет, получавших дапаглифлозин, отмечены нежелательные реакции, связанные со снижением ОЦК (см. раздел «Побочное действие»).

Опыт применения препарата у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничен. Противопоказано начинать терапию дапаглифлозином в этой популяции (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Хроническая сердечная недостаточность

Опыт применения препарата у пациентов с хронической сердечной недостаточностью I-II функционального класса по классификации NYHA ограничен, и в ходе клинических исследований дапаглифлозин не применялся у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA.

Повышение значения гематокрита

При применении дапаглифлозина наблюдалось повышение гематокрита (см. раздел «Побочное действие»), в связи с чем следует соблюдать осторожность у пациентов с повышенным значением гематокрита.

Оценки результатов анализа мочи

Вследствие механизма действия препарата результаты анализа мочи на глюкозу у пациентов, принимающих препарат Форсига™, 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.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой 5 мг, 10 мг.

По 10 таблеток в перфорированном блистере из алюминиевой фольги; по 3 перфорированных блистера с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30 °С, в местах, недоступных для детей.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

НАИМЕНОВАНИЕ И ЮРИДИЧЕСКИЙ АДРЕС ДЕРЖАТЕЛЯ (ВЛАДЕЛЬЦА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АстраЗенека ЮК Лимитед, 1 Френсис Крик Авеню, Кембридж Биомедикал Кампус,
Кембридж, Великобритания CB2 0AA

*AstraZeneca UK Limited, 1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus,
Cambridge, United Kingdom CB2 0AA*

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

АстраЗенека Фармасьютикалс ЛП, 4601 Хайуэй 62 Ист, Маунт Вернон, Индиана,
47620, США

*AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana,
47620, USA*

ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

АстраЗенека ЮК Лимитед, Силк Роуд Бизнес Парк, Макклсфилд, Чешир SK 10
2NA, Великобритания

*AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire SK 10 2NA,
United Kingdom*

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ (ПОТРЕБИТЕЛЬСКАЯ) УПАКОВКА), ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

ООО «АстраЗенека Индастриз»

249006, Россия, Калужская область, Боровский район, деревня Добрино, 1-ый
Восточный проезд, владение 8

*Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем
регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского
применения на принятие претензий от потребителя:*

ООО АстраЗенека Фармасьютикалз
125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1
тел. +7 (495) 799 56 99
факс: +7 (495) 799 56 98

Форсига – товарный знак, собственность группы компаний АстраЗенека.

© AstraZeneca 2016