

## **Склад**

*діючі речовини:* дапагліфлозину пропандіол; метформіну гідрохлорид;

5/1000 мг: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, пролонгованої дії містить дапагліфлозину пропандіолу 6,15 мг, що еквівалентно 5 мг дапагліфлозину, та метформіну гідрохлориду 1005,04 мг;

10/1000 мг: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, пролонгованої дії містить дапагліфлозину пропандіолу 12,30 мг, що еквівалентно 10 мг дапагліфлозину, та метформіну гідрохлориду 1005,04 мг;

10/500 мг: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, пролонгованої дії містить дапагліфлозину пропандіолу 12,30 мг, що еквівалентно 10 мг дапагліфлозину, та метформіну гідрохлориду 502,61 мг;

*допоміжні речовини:* натрію карбоксиметилцелюлоза, гіпромелоза 2208, гіпромелоза 2910 (для 10/500 мг), целюлоза мікрокристалічна PH102 (для 10/500 мг), кремнію діоксид, магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна PH302, лактоза безводна, кросповідон, барвник Opadry<sup>®</sup> II Yellow 85F12372 (для 10/1000 мг), барвник Opadry<sup>®</sup> II Pink 85F94333 (для 10/500 мг), барвник Opadry<sup>®</sup> II Pink 85F94592 (для 5/1000 мг).

## **Лікарська форма**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, пролонгованої дії.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

5/1000 мг: таблетка, вкрита плівковою оболонкою, від рожевого до темно-рожевого кольору, двоопукла, овальна, з гравіруванням "1071" і "5/1000" з однієї сторони та плоска з іншої сторони.

10/500 мг: таблетка, вкрита плівковою оболонкою, рожевого кольору, двоопукла, капсулоподібна, з гравіруванням "1072" і "10/500" з однієї сторони та плоска з іншої сторони.

10/1000 мг: таблетка, вкрита плівковою оболонкою, від жовтого до темно-жовтого кольору, двоопукла, овальна, з гравіруванням "1073" і "10/1000" з однієї сторони та плоска з іншої сторони.

## **Фармакотерапевтична група**

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

## **Фармакологічні властивості**

### Механізм дії

#### *КСІГДУО Пролонг*

КСІГДУО Пролонг поєднує в собі два гіпоглікемічні засоби з механізмами дії, що доповнюють один одного, для поліпшення контролю глікемії у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу: дапагліфлозин, інгібітор натрійглюкозного котранспортера 2-го типу (іНЗКТГ-2), і метформіну гідрохлорид, бігуанід.

#### *Дапагліфлозин*

Натрійглюкозний котранспортер 2-го типу (НЗКТГ-2), який експресується в проксимальних ниркових канальцях, відповідає за реабсорбцію більшої частини відфільтрованої глюкози з просвіту канальців. Дапагліфлозин є інгібітором НЗКТГ-2. 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 канальців нирок. Це може впливати на декілька фізіологічних функцій, включно зі зниженням як перед-, так і постнавантаження на серце та зменшенням симпатичної активності.

#### *Метформіну гідрохлорид*

Метформін є гіпоглікемічним засобом, який покращує толерантність до глюкози у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, знижуючи базальний та постпрандіальний рівні глюкози в плазмі крові. Метформін знижує синтез глюкози в печінці, знижує всмоктування глюкози в кишечнику й підвищує чутливість до інсуліну шляхом посилення периферичного захоплення й утилізації глюкози. Під час лікування метформіном секреція інсуліну не змінюється, при цьому рівень інсуліну натще та добове значення плазмового рівня інсуліну можуть знизитися.

#### *Фармакодинаміка.*

### Загальна інформація

#### *Дапагліфлозин*

У здорових учасників дослідження та пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу після застосування дапагліфлозину спостерігалось збільшення кількості глюкози, виведеної із сечею. Приблизно 70 г глюкози виводилося із сечею за добу при застосуванні дапагліфлозину в дозі 5 або 10 мг на добу у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу протягом 12 тижнів. Подібне максимальне виведення глюкози спостерігалось в разі застосування дапагліфлозину в добовій дозі 20 мг. Така екскреція глюкози з сечею при застосуванні дапагліфлозину також призводить до збільшення об'єму сечі (див. розділ «Побічні реакції»). Після припинення застосування дапагліфлозину підвищений рівень екскреції глюкози повертається до базового рівня в середньому за 3 дні, якщо доза дапагліфлозину становила 10 мг.

### Кардіоелектрофізіологія

Застосування дапагліфлозину не було пов'язано з клінічно значущим подовженням інтервалу QTc у разі застосування лікарського засобу в добових дозах до 150 мг (доза, яка у 15 разів перевищувала максимальну рекомендовану дозу) у дослідженні за участю здорових добровольців. Крім того, клінічно значущого впливу на інтервал QTc не спостерігалось після застосування здоровими добровольцями дапагліфлозину в разових дозах до 500 мг (доза, яка в 50 разів перевищувала максимальну рекомендовану дозу).

### *Фармакокінетика.*

Застосування лікарського засобу КСІГДУО Пролонг здоровими добровольцями після стандартного прийому їжі та натще забезпечує однакову експозицію дапагліфлозину та метформіну сповільненого вивільнення. Порівняно з застосуванням лікарського засобу натще, у разі його застосування під час стандартного прийому їжі спостерігається зменшення максимальної концентрації дапагліфлозину в плазмі крові на 35 % та затримка на 1–2 години її досягнення. Такий вплив прийому їжі не вважається клінічно значущим. Прийом їжі не чинить істотного впливу на фармакокінетику метформіну у разі його застосування у складі лікарського засобу КСІГДУО Пролонг.

### Всмоктування

#### *Дапагліфлозин*

Після перорального застосування максимальна концентрація ( $C_{\max}$ ) дапагліфлозину в плазмі крові, як правило, досягається протягом 2 годин після прийому лікарського засобу натще. Значення  $C_{\max}$  і AUC дапагліфлозину збільшуються пропорційно дозі при застосуванні лікарського засобу в діапазоні терапевтичних доз. Абсолютна біодоступність дапагліфлозину після

перорального застосування лікарського засобу в дозі 10 мг становить 78 %. Застосування лікарського засобу з їжею з високим вмістом жирів знижує  $C_{\max}$  дапагліфлозину на 50 % і подовжує показник  $T_{\max}$  приблизно на 1 годину, але не змінює показник AUC порівняно з прийомом лікарського засобу натще. Ці зміни не вважаються клінічно значущими і дапагліфлозин можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

### *Метформіну гідрохлорид*

Після одноразового перорального прийому метформіну сповільненого вивільнення медіана досягнення  $C_{\max}$  дорівнює 7 годинам та має діапазон від 4 до 8 годин. Ступінь всмоктування метформіну (за показником AUC) у разі прийому метформіну сповільненого вивільнення у вигляді таблеток підвищується приблизно на 50 % при прийомі з їжею. Впливу їжі на  $C_{\max}$  і  $T_{\max}$  метформіну не спостерігалось.

### Розподіл

#### *Дапагліфлозин*

Дапагліфлозин зв'язується з білками приблизно на 91 %. У пацієнтів з порушеннями функції нирок або печінки зв'язування лікарського засобу з білками не змінюється.

#### *Метформіну гідрохлорид*

Дослідження розподілу метформіну сповільненого вивільнення не проводилися; проте уявний об'єм розподілу (V/F) метформіну після одноразового перорального застосування лікарського засобу з негайним вивільненням у дозі 850 мг становив у середньому  $654 \pm 358$  л. Метформін незначною мірою зв'язується з білками плазми крові, на відміну від сульфонілсечовини, ступінь зв'язування з білками якої становить більше 90 %. Метформін проникає в еритроцити.

### Метаболізм

#### *Дапагліфлозин*

Метаболізм дапагліфлозину опосередковується, головним чином, UGT1A9; метаболізм, опосередкований CYP, у людей незначний. Дапагліфлозин інтенсивно метаболізується, в першу чергу з утворенням дапагліфлозину 3-О-глюкуроніду, що є неактивним метаболітом. Дапагліфлозину 3-О-глюкуронід складає 61 % від дози [ $^{14}\text{C}$ ]-дапагліфлозину 50 мг і є переважаючим у плазмі крові людини компонентом, пов'язаним з лікарським засобом.

#### *Метформіну гідрохлорид*

Дослідження з внутрішньовенним введенням одноразової дози здоровим добровольцям показали, що метформін екскретується у незміненому вигляді з сечею та не піддається метаболізму в печінці (у людей не було виявлено ніяких метаболітів) або екскреції з жовчю.

Дослідження метаболізму метформіну зі сповільненим вивільненням у разі застосування лікарського засобу в таблетках не проводилися.

## Виведення

### *Дапагліфлозин*

Дапагліфлозин і пов'язані з ним метаболіти в основному виводяться шляхом екскреції із сечею. Після застосування [<sup>14</sup>C]-дапагліфлозину в разовій дозі 50 мг 75 % і 21 % загальної радіоактивності виводиться відповідно із сечею та калом. Із сечею менше 2 % дози лікарського засобу виводиться у незміненому вигляді. З калом у незміненому вигляді виводиться приблизно 15 % дози лікарського засобу.

Середній кінцевий період напіввиведення дапагліфлозину з плазми крові ( $t_{1/2}$ ) становить приблизно 12,9 години після одноразового перорального прийому дапагліфлозину в дозі 10 мг.

### *Метформіну гідрохлорид*

Нирковий кліренс метформіну перевищує кліренс креатиніну приблизно в 3,5 раза, що вказує на канальцеву секрецію як на основний шлях елімінації метформіну. Після перорального застосування метформіну приблизно 90 % лікарського засобу, що всмоктався, виводиться нирками протягом перших 24 годин. Період напіввиведення з плазми крові становить близько 6,2 години. Період напіввиведення із крові становить приблизно 17,6 години, що вказує на можливу участь еритроцитів в ролі депо розподілу лікарського засобу.

## Окремі групи пацієнтів

### Пацієнти з порушенням функції нирок

#### *Дапагліфлозин*

При рівноважній концентрації лікарського засобу (20 мг дапагліфлозину один раз на добу протягом 7 днів) пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу та з порушеннями функції нирок легкого, помірного або тяжкого ступеня (що було визначено за розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ)) мали геометричні середні значення системної експозиції дапагліфлозину, які були вищими на 45 %, в 2,04 і 3,03 раза відповідно, ніж аналогічні показники у

пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу з нормальною функцією нирок. Більш висока системна експозиція дапагліфлозину у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та з порушеннями функції нирок не призводила до більш високої добової екскреції глюкози. Добова екскреція глюкози з сечею при рівноважній концентрації лікарського засобу у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та з порушеннями функції нирок легкого, помірного або тяжкого ступеня була відповідно на 42 %, 80 % і 90 % нижчою, ніж у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу з нормальною функцією нирок. Вплив гемодіалізу на експозицію дапагліфлозину невідомий (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Застосування особливим групам пацієнтів»).

### *Метформіну гідрохлорид*

У пацієнтів зі зниженою функцією нирок період напіввиведення метформіну з плазми крові та крові подовжується і знижується нирковий кліренс (див. розділ «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

### Пацієнти з порушенням функції печінки

#### *Дапагліфлозин*

У пацієнтів з порушенням функції печінки легкого або помірного ступеня (клас А і В за класифікацією Чайлда – П'ю) середні показники  $C_{max}$  і AUC дапагліфлозину були відповідно на 12 % і 36 % вищими порівняно з показниками підібраних за певними параметрами здорових учасників дослідження в контрольній групі після разового застосування дапагліфлозину в дозі 10 мг. Ці відмінності не розглядалися як клінічно значущі. У пацієнтів з порушеннями функції печінки тяжкого ступеня (клас С за класифікацією Чайлда – П'ю) середні показники  $C_{max}$  і AUC дапагліфлозину були відповідно на 40 % і 67 % вищими порівняно з показниками підібраних за певними параметрами здорових учасників дослідження в контрольній групі.

### *Метформіну гідрохлорид*

Фармакокінетичні дослідження метформіну за участю пацієнтів з порушеннями функції печінки не проводилися.

### Пацієнти літнього віку

#### *Дапагліфлозин*

За даними популяційного фармакокінетичного аналізу, вік не має клінічно значущого впливу на системну експозицію дапагліфлозину; таким чином, корекція дози лікарського засобу не потрібна.

## *Метформіну гідрохлорид*

Деякі дані, отримані у ході проведення контрольованих фармакокінетичних досліджень метформіну за участю здорових осіб літнього віку, свідчать про те, що загальний плазмовий кліренс метформіну знижується, період напіввиведення лікарського засобу подовжується і  $C_{max}$  збільшується порівняно з аналогічними показниками у здорових осіб молодшого віку.

Таким чином, зміна фармакокінетики метформіну з віком, перш за все, пояснюється зміною функції нирок.

## Педіатрична популяція

Фармакокінетика лікарського засобу КСІГДУО Пролонг в педіатричній популяції не вивчалась.

## Стать

### *Дапагліфлозин*

За даними популяційного фармакокінетичного аналізу, стать пацієнта не має клінічно значущого впливу на системну експозицію дапагліфлозину; таким чином, корекція дози лікарського засобу не потрібна.

## *Метформіну гідрохлорид*

Фармакокінетичні параметри метформіну у здорових осіб і пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу суттєво не відрізнялися під час проведення аналізу даних за ознакою статі (чоловіки = 19, жінки = 16). Крім того, в контрольованих клінічних дослідженнях у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу гіпоглікемічний ефект метформіну був порівняним у чоловіків і жінок.

## Расова належність

### *Дапагліфлозин*

За даними популяційного фармакокінетичного аналізу, расова належність пацієнта (представники європеїдної, негроїдної або монголоїдної раси) не має клінічно значущого впливу на системну експозицію дапагліфлозину; таким чином, корекція дози лікарського засобу не потрібна.

## *Метформіну гідрохлорид*

Дослідження фармакокінетичних параметрів метформіну залежно від расової належності пацієнта не проводилися. У ході проведення контрольованих клінічних досліджень застосування метформіну пацієнтам з цукровим діабетом 2-

го типу гіпоглікемічний ефект був порівняним у представників європеїдної (n = 249), негроїдної (n = 51) раси та вихідців з Латинської Америки (n = 24).

### Маса тіла

#### *Дапагліфлозин*

За даними популяційного фармакокінетичного аналізу, маса тіла пацієнта не має клінічно значущого впливу на системну експозицію дапагліфлозину; таким чином, корекція дози лікарського засобу не потрібна.

### Лікарські взаємодії

Окремі фармакокінетичні дослідження лікарської взаємодії з лікарським засобом КСІГДУО Пролонг не проводилися, хоча такі дослідження були проведені з окремими компонентами лікарського засобу дапагліфлозином і метформіном.

### Оцінка лікарських взаємодій в умовах *in vitro*

#### *Дапагліфлозин*

У ході проведення досліджень в умовах *in vitro* дапагліфлозин і дапагліфлозину 3-О-глюкуронід не пригнічували активність СYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 та не індукували активність СYP 1A2, 2B6 або 3A4. Дапагліфлозин є слабким субстратом для активного переносника Р-глікопротеїну (Р-gp), а дапагліфлозину 3-О-глюкуронід є субстратом для активного переносника ОАТ3. Дапагліфлозин або дапагліфлозину 3-О-глюкуронід суттєво не пригнічували активність активних переносників Р-gp, ОСТ2, ОАТ1 або ОАТ3. В цілому, дапагліфлозин навряд чи впливає на фармакокінетику одночасно застосовуваних лікарських засобів, які є субстратами для Р-gp, ОСТ2, ОАТ1 або ОАТ3.

### Вплив інших лікарських засобів на метформін

У таблиці нижче представлені ефекти інших одночасно застосовуваних лікарських засобів на метформін.

Таблиця 1. Вплив одночасно застосовуваних лікарських засобів на плазмову системну експозицію метформіну

Одночасно застосований лікарський засіб (режим дозування)*	Метформін (режим дозування)*	Метформін	
		Зміна показників <sup>†</sup> AUC <sup>‡</sup>	Зміна показників <sup>†</sup> C <sub>max</sub>
Коригування дози не вимагалось для таких лікарських засобів:			
Глібурид (5 мг)	850 мг	↓ 9 % <sup>§</sup>	↓ 7 % <sup>§</sup>
Фуросемід (40 мг)	850 мг	↑ 15 % <sup>§</sup>	↑ 22 % <sup>§</sup>
Ніфедипін (10 мг)	850 мг	↑ 9 %	↑ 20 %
Пропранолол (40 мг)	850 мг	↓ 10 %	↓ 6 %
Ібупрофен (400 мг)	850 мг	↑ 5 % <sup>§</sup>	↑ 7 % <sup>§</sup>
Лікарські засоби, які виводяться нирками шляхом канальцевої секреції, можуть посилювати кумуляцію метформіну (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).			
Циметидин (400 мг)	850 мг	↑ 40 %	↑ 60 %

\*Метформін і всі одночасно застосовувані лікарські засоби застосовувалися у вигляді разових доз.

<sup>†</sup> Процентна зміна (з/без одночасного застосування лікарського засобу і без зміни = 0 %); ↑ і ↓ вказують відповідно на збільшення і зменшення експозиції.

<sup>‡</sup> AUC = AUC(INF) (площа зони під кривою залежності концентрації від часу від нуля до нескінченності).

<sup>§</sup> Співвідношення середніх арифметичних значень.

*Вплив метформіну на інші лікарські засоби*

У таблиці нижче представлені ефекти метформіну на інші одночасно застосовувані лікарські засоби.

Таблиця 2. Вплив метформіну на системну експозицію одночасно застосовуваних лікарських засобів

Одночасно застосовуваний лікарський засіб (режим дозування)*	Метформін (режим дозування)*	Одночасно застосовуваний препарат	
		Зміна показників † AUC‡	Зміна показників† C <sub>max</sub>
Коригування дози не вимагалось для таких лікарських засобів:			
Глібурид (5 мг)	850 мг	↓ 22 % <sup>§</sup>	↓ 37 % <sup>§</sup>
Фуросемід (40 мг)	850 мг	↓ 12 % <sup>§</sup>	↓ 31 % <sup>§</sup>
Ніфедипін (10 мг)	850 мг	↑ 10 % <sup>¶</sup>	↑ 8 %
Пропранолол (40 мг)	850 мг	↑ 1 % <sup>¶</sup>	↑ 2 %
Ібупрофен (400 мг)	850 мг	↓ 3 % <sup>#</sup>	↑ 1 % <sup>#</sup>
Циметидин (400 мг)	850 мг	↓ 5 % <sup>¶</sup>	↑ 1 %

\*Метформін і всі одночасно застосовувані лікарські засоби застосовувалися у вигляді разових доз.

† Процентна зміна (з/без одночасного застосування лікарського засобу і без зміни = 0 %); ↑ і ↓ вказують відповідно на збільшення і зменшення експозиції.

‡ AUC = AUC(INF) (площа зони під кривою залежності концентрації від часу від нуля до нескінченності), якщо не вказано інше.

§ Співвідношення середніх арифметичних значень, р-значення різниці < 0,05.

¶ Значення AUC (0–24 год) (площа зони під кривою залежності концентрації від часу від нуля до 24 год), про які повідомлялося.

# Співвідношення арифметичних середніх значень.

### Вплив інших лікарських засобів на дапагліфлозин

У таблиці нижче представлені ефекти одночасно застосовуваних лікарських засобів на дапагліфлозин. Корекція дози дапагліфлозину не потрібна.

Таблиця 3. Вплив одночасно застосовуваних лікарських засобів на системну експозицію дапагліфлозину

Одночасно застосовуваний лікарський засіб (режим дозування)*	Дапагліфлозин (режим дозування)*	Дапагліфлозин	
		Зміна показників <sup>†</sup> AUC <sup>‡</sup>	Зміна показників <sup>†</sup> C <sub>max</sub>
Коригування дози не вимагалось для таких лікарських засобів:			
Пероральні гіпоглікемічні лікарські засоби			
Метформін (1000 мг)	20 мг	↓ 1 %	↓ 7 %
Піоглітазон (45 мг)	50 мг	0 %	↑ 9 %
Ситагліптин (100 мг)	20 мг	↑ 8 %	↓ 4 %
Глімепірид (4 мг)	20 мг	↓ 1 %	↑ 1 %
Воглібоза (0,2 мг три рази на добу)	10 мг	↑ 1 %	↑ 4 %
Інші лікарські засоби			

Гідрохлортіазид (25 мг)	50 мг	↑ 7 %	↓ 1 %
Буметанід (1 мг)	10 мг один раз на добу протягом 7 днів	↑ 5 %	↑ 8 %
Валсартан (320 мг)	20 мг	↑ 2 %	↓ 12 %
Симвастатин (40 мг)	20 мг	↓ 1 %	↓ 2 %
Антибактеріальний лікарський засіб			
Рифампін (600 мг один раз на добу протягом 6 днів)	10 мг	↓ 22 %	↓ 7 %
Нестероїдний протизапальний лікарський засіб			
Мефенамінова кислота (навантажувальна доза 500 мг з подальшим застосуванням 14 доз по 250 мг кожні 6 годин)	10 мг	↑ 51 %	↑ 13 %

\*Одноразова доза, якщо не вказано інше.

†Процентна зміна (з/без одночасного застосування лікарського засобу і без зміни = 0 %); ↑ і ↓ вказують відповідно на збільшення і зменшення експозиції.

‡  $AUC = AUC(INF)$  (площа зони під кривою залежності концентрації від часу від нуля до нескінченності) для лікарських засобів, які застосовувалися у вигляді разових доз, і  $AUC = AUC(TAU)$  (площа зони під кривою залежності концентрації від часу з мінімальною концентрацією в кінці першого інтервалу доз) для лікарських засобів, які застосовувалися у вигляді багаторазових доз.

Вплив дапагліфлозину на інші лікарські засоби

У таблиці нижче представлені ефекти дапагліфлозину на інші одночасно застосовувані лікарські засоби. Дапагліфлозин суттєво не впливав на

фармакокінетику одночасно застосовуваних лікарських засобів.

Таблиця 4. Вплив дапагліфлозину на системну експозицію одночасно застосовуваних лікарських засобів

Одночасно застосовуваний лікарський засіб (режим дозування)*	Дапагліфлозин (режим дозування)*	Одночасно застосовуваний препарат	
		Зміна показників <sup>†</sup> AUC <sup>‡</sup>	Зміна показників <sup>†</sup> C <sub>max</sub>
Коригування дози не вимагалось для таких лікарських засобів:			
Пероральні гіпоглікемічні лікарські засоби			
Метформін (1000 мг)	20 мг	0 %	↓ 5 %
Піоглітазон (45 мг)	50 мг	0 %	↓ 7 %
Ситагліптин (100 мг)	20 мг	↑ 1 %	↓ 11 %
Глімепірид (4 мг)	20 мг	↑ 13 %	↑ 4 %
Інші лікарські засоби			
Гідрохлортіазид (25 мг)	50 мг	↓ 1 %	↓ 5 %
Буметанід (1 мг)	10 мг один раз на добу протягом 7 днів	↑ 13 %	↑ 13 %
Валсартан (320 мг)	20 мг	↑ 5 %	↓ 6 %

Симвастатин (40 мг)	20 мг	↑ 19 %	↓ 6 %
Дигоксин (0,25 мг)	20 мг навантажувальна доза, потім 10 мг один раз на добу протягом 7 днів	0 %	↓ 1 %
Варфарин (25 мг) S-варфарин R-варфарин	20 мг навантажувальна доза, потім 10 мг один раз на добу протягом 7 днів	↑ 3 % ↑ 6 %	↑ 7 % ↑ 8 %

\* Одноразова доза, якщо не вказано інше.

† Процентна зміна (з/без одночасного застосування лікарського засобу і без зміни = 0 %); ↑ і ↓ вказують відповідно на збільшення і зменшення експозиції.

‡ AUC = AUC(INF) (площа зони під кривою залежності концентрації від часу від нуля до нескінченності) для лікарських засобів, які застосовувалися у вигляді разових доз, і AUC = AUC(TAU) (площа зони під кривою залежності концентрації від часу з мінімальною концентрацією в кінці першого інтервалу доз) для лікарських засобів, які застосовувалися у вигляді багаторазових доз.

## Показання

КСІГДУО Пролонг показаний як доповнення до дієти та фізичних вправ для покращення глікемічного контролю у дорослих з цукровим діабетом 2-го типу.

Дапагліфлозин показаний для зниження ризику госпіталізації через серцеву недостатність у дорослих з цукровим діабетом 2-го типу та встановленими серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) або множинними серцево-судинними (СС) факторами ризику.

### Обмеження у застосуванні

Застосування лікарського засобу КСІГДУО Пролонг не рекомендується пацієнтам з цукровим діабетом 1-го типу або з діабетичним кетоацидозом.

## Протипоказання

КСІГДУО Пролонг протипоказаний пацієнтам з:

- гіперчутливістю до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин;
- будь-яким видом гострого метаболічного ацидозу (таким як молочнокислий ацидоз, діабетичний кетоацидоз);
- діабетичною прекомою;
- тяжкою нирковою недостатністю (рШКФ менше 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), термінальною стадією хвороби нирок або пацієнтам на діалізі (див. розділ «Особливості застосування»);
- гострими станами, які можуть впливати на функцію нирок, такими як:
  - дегідратація,
  - тяжка інфекція,
  - шок;
- гострим або хронічним захворюванням, яке може спричинити гіпоксію тканин, таким як:
  - серцева або дихальна недостатність,
  - недавно перенесений інфаркт міокарда,
  - шок;
  - порушенням функції печінки;
  - гострою алкогольною інтоксикацією, алкоголізмом.

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами**

### Позитивний тест на наявність глюкози в сечі

#### *Дапагліфлозин*

Моніторинг глікемічного контролю з проведенням тестів на наявність глюкози в сечі не рекомендується пацієнтам, які приймають інгібітори НЗКТГ-2, оскільки інгібітори НЗКТГ-2 збільшують екскрецію глюкози з сечею, і це призведе до отримання позитивних результатів при визначенні вмісту глюкози в сечі. При проведенні моніторингу глікемічного стану слід використовувати альтернативні методи дослідження.

### Інтерференція з 1,5-ангідроглюцитом (1,5-АГ)

#### *Дапагліфлозин*

Моніторинг глікемічного контролю з проведенням аналізу на визначення 1,5-АГ не рекомендується, оскільки вимірювання рівнів 1,5-АГ є ненадійним методом дослідження в оцінці глікемічного стану в пацієнтів, які приймають інгібітори НЗКТГ-2. При проведенні моніторингу глікемічного стану слід використовувати альтернативні методи дослідження.

### Інгібітори карбоангідрази

Топірамат або інші інгібітори карбоангідрази (наприклад зонісамід, ацетазоламід або дихлорфенамід) часто спричиняють зниження рівня бікарбонату у сироватці крові та призводять до гіперхлоремічного метаболічного ацидозу без змін аніонного інтервалу, гіперхлоремічного метаболічного ацидозу. Одночасне застосування цих лікарських засобів із лікарським засобом КСІГДУО Пролонг може підвищити ризик розвитку лактоацидозу. Може бути доцільним більш частий контроль стану таких пацієнтів.

#### Лікарські засоби, що знижують кліренс метформіну

Одночасне застосування лікарських засобів, які впливають на загальну каналцеву транспортну систему нирок, що бере участь у виведенні метформіну нирками (наприклад, органічні катіонні транспортери-2 [ОКТ2]/інгібітори екструзії лікарських засобів та токсинів [МАТЕ], такі як ранолазин, вандетаніб, долутегравір та циметидин), може збільшувати системну експозицію метформіну та підвищувати ризик розвитку лактоацидозу (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Необхідно враховувати переваги та ризики такого одночасного застосування.

#### Алкоголь

Алкоголь здатен потенціювати дію метформіну на метаболізм лактату. Потрібно застерегти пацієнтів від надмірного вживання алкоголю під час застосування лікарського засобу КСІГДУО Пролонг.

#### Інсулін або стимулятори секреції інсуліну

Ризик розвитку гіпоглікемії може підвищуватися у разі одночасного застосування Ксігдуо Пролонг з інсуліном або засобами, що стимулюють секрецію інсуліну (наприклад, сульфонілсечовиною) (див. розділ «Особливості застосування»). У разі одночасного застосування можуть бути потрібні нижчі дози інсуліну або засобів, що стимулюють секрецію інсуліну, щоб знизити ризик розвитку гіпоглікемії.

#### Лікарські засоби, що впливають на глікемічний контроль

##### *Метформіну гідрохлорид*

Деякі лікарські засоби підвищують ризик розвитку гіперглікемії та можуть призвести до втрати глікемічного контролю. До таких лікарських засобів належать тіазиди та інші сечогінні засоби, кортикостероїди, фенотіазини, гормони щитовидної залози, естрогени, пероральні протизаплідні засоби, фенітоїн, нікотинова кислота, симпатоміметики, блокатори кальцієвих каналів та ізоніазид. Коли такі лікарські засоби призначають пацієнту, який отримує

КСІГДУО Пролонг, необхідно встановити за ним ретельне спостереження з метою діагностики втрати контролю над рівнем глюкози в крові. Коли застосування таких лікарських засобів відмінюють для пацієнта, який отримує КСІГДУО Пролонг, необхідно встановити за ним ретельне спостереження щодо розвитку гіпоглікемії.

### Літій

Одночасне застосування інгібітора НЗКТГ-2 з препаратами літію може спричинити зменшення концентрації літію в сироватці крові. На початку лікування за допомогою Ксігдуо Пролонг потрібно частіше контролювати концентрацію літію в сироватці крові; може знадобитись зміна дози.

### **Особливості щодо застосування**

#### Молочнокислий ацидоз

У післяреєстраційний період сповіщалося про випадки молочнокислого ацидозу, пов'язаного із застосуванням метформіну, включаючи летальні випадки. У цих випадках молочнокислий ацидоз починався майже непомітно і супроводжувався неспецифічними симптомами, такими як нездужання, міалгія, абдомінальний біль, респіраторний дистрес або посилення сонливості; проте при тяжкому ацидозі спостерігалися гіпотермія, артеріальна гіпотензія та резистентна брадіаритмія. Молочнокислий ацидоз, пов'язаний із застосуванням метформіну, характеризувався підвищенням концентрацій лактату в крові (> 5 ммоль/л), ацидозом із аніонним інтервалом (без ознак кетонурії або кетонемії) та збільшенням співвідношення лактат: піруват; рівні метформіну у плазмі крові зазвичай становили > 5 мкг/мл. Метформін знижує захоплення лактату печінкою, підвищуючи рівні лактату у крові, що збільшує ризик розвитку молочнокислого ацидозу, особливо у пацієнтів групи ризику.

У разі підозри на молочнокислий ацидоз, пов'язаний із застосуванням метформіну, потрібно негайно вдатися до підтримувальних заходів в умовах стаціонару, а також негайно припинити застосування лікарського засобу КСІГДУО Пролонг. Якщо у пацієнтів, яких лікують лікарським засобом КСІГДУО Пролонг, діагностовано молочнокислий ацидоз або є сильна підозра на його наявність, рекомендується негайно провести гемодіаліз з метою корекції ацидозу та виведення накопиченого метформіну (метформіну гідрохлорид виводиться шляхом діалізу із кліренсом до 170 мл/хв за умов належної гемодинаміки). Гемодіаліз часто сприяв зникненню симптомів та одужанню пацієнта.

Необхідно повідомити пацієнтам та їхнім родинам про симптоми молочнокислого ацидозу і проінструктувати їх, щоб у разі появи цих симптомів вони припинили

застосування препарату КСІГДУО Пролонг та повідомили про появу цих симптомів своєму лікарю.

Рекомендації щодо зниження ризику та корекції молочнокислого ацидозу, пов'язаного із застосуванням метформіну, у разі наявності факторів ризику наведені нижче.

*Порушення функції нирок.* Випадки молочнокислого ацидозу, пов'язаного із застосуванням метформіну, у післяреєстраційний період переважно траплялися у пацієнтів зі значними порушеннями функції нирок. Ризик кумуляції метформіну та розвитку молочнокислого ацидозу, пов'язаного із застосуванням метформіну, зростає зі збільшенням тяжкості порушення функції нирок, оскільки метформін значною мірою виводиться нирками. Клінічні рекомендації на основі стану функції нирок пацієнта включають (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Фармакологічні властивості»):

- Перед початком терапії лікарським засобом КСІГДУО Пролонг необхідно розрахувати швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ).
- КСІГДУО Пролонг протипоказаний пацієнтам із рШКФ менше 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (див. розділ «Протипоказання»).
- рШКФ слід визначати щонайменше щороку всім пацієнтам, які отримують КСІГДУО Пролонг. Пацієнтам, які мають підвищений ризик порушення функції нирок (наприклад, літні особи), функцію нирок слід оцінювати частіше.

*Взаємодія з лікарськими засобами.* Одночасне застосування лікарського засобу КСІГДУО Пролонг із певними лікарськими засобами підвищує ризик розвитку молочнокислого ацидозу, пов'язаного із застосуванням метформіну; до них належать лікарські засоби, що порушують функцію нирок, призводять до значних змін гемодинаміки, впливають на кислотно-лужний стан або посилюють кумуляцію метформіну (зокрема катіонні лікарські засоби) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Тому може бути доцільний більш частий контроль стану таких пацієнтів.

*Вік 65 або більше років.* Ризик розвитку молочнокислого ацидозу, пов'язаного із застосуванням метформіну, зростає зі збільшенням віку, оскільки у пацієнтів літнього віку частіше трапляється порушення функції печінки, нирок або серця, ніж у пацієнтів більш молодого віку. Пацієнтам літнього віку слід частіше оцінювати функцію нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Рентгенологічні дослідження із застосуванням контрастних речовин.*

Внутрішньосудинне введення йодованих контрастних речовин пацієнтам, які отримували метформін, призводило до гострого погіршення ниркової функції та

розвитку молочнокислого ацидозу. Пацієнтам, які мають в анамнезі порушення функції печінки, алкоголізм або серцеву недостатність, та пацієнтам, яким будуть вводити йодовані контрастні речовини внутрішньоартеріально, необхідно припинити застосування лікарського засобу КСІГДУО Пролонг на час проведення процедури обстеження, що передбачає введення йодованих контрастних речовин, або до неї. Через 48 годин після процедури слід повторно оцінити рШКФ, і якщо функція нирок виявиться стабільною, застосування препарату КСІГДУО Пролонг можна поновити.

*Хірургічне втручання та інші процедури.* Припинення споживання їжі та рідин на час хірургічних або інших процедур збільшує ризик гіповолемії, розвитку артеріальної гіпотензії та порушення функції нирок. Застосування лікарського засобу КСІГДУО Пролонг слід тимчасово припинити, поки споживання пацієнтами їжі та рідини обмежене.

*Гіпоксичні стани.* Декілька випадків молочнокислого ацидозу, пов'язаного із застосуванням метформіну, у післяреєстраційний період трапились у пацієнтів із гострою застійною серцевою недостатністю (зокрема такою, що супроводжувалася гіперперфузією та гіпоксемією). Серцево-судинний колапс (шок), гострий інфаркт міокарда, сепсис та інші стани, що супроводжуються гіпоксемією, спричиняли появу молочнокислого ацидозу, а також можуть спричинити преренальну азотемію. Якщо виникнуть подібні явища, застосування лікарського засобу КСІГДУО Пролонг слід припинити.

*Зловживання алкоголем.* Алкоголь потенціює вплив метформіну на метаболізм лактату, що може збільшувати ризик розвитку молочнокислого ацидозу, пов'язаного із застосуванням метформіну. Слід застерегти пацієнтів від зловживання алкоголем під час застосування лікарського засобу КСІГДУО Пролонг.

*Порушення функції печінки.* У пацієнтів із порушеннями функції печінки траплялися випадки молочнокислого ацидозу, пов'язаного із застосуванням метформіну. Це може бути зумовлено порушенням кліренсу лактату, що призводить до більш високих рівнів лактату у крові. Тому пацієнтам із клінічними або лабораторними ознаками хвороби печінки слід уникати застосування лікарського засобу КСІГДУО Пролонг.

### Артеріальна гіпотензія

Дапагліфлозин викликає зменшення внутрішньосудинного об'єму.

Симптоматична артеріальна гіпотензія може виникнути після початку лікування дапагліфлозином (див. розділ «Побічні реакції»), особливо у пацієнтів з порушеною функцією нирок (рШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), у пацієнтів літнього

віку або пацієнтів, які отримують петльові діуретики. Перед початком лікування лікарським засобом КСІГДУО Пролонг у таких пацієнтів необхідно оцінити та відкоригувати ступінь зневоднення. Після початку терапії рекомендується проводити моніторинг симптомів розвитку артеріальної гіпотензії.

### Кетоацидоз

Випадки кетоацидозу, серйозного, загрозового для життя стану, що вимагає негайної госпіталізації, були зареєстровані у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го і 2-го типу, які застосовували інгібітори НЗКТГ-2, включаючи дапагліфлозин (див. розділ «Побічні реакції»). У пацієнтів, які застосовували дапагліфлозин, зареєстровано випадки кетоацидозу з летальним наслідком. Лікарський засіб КСІГДУО Пролонг не показаний для застосування пацієнтам із цукровим діабетом 1-го типу (див. розділ «Показання»).

Пацієнтів, у яких на фоні застосування лікарського засобу КСІГДУО Пролонг виникають симптоми тяжкого метаболічного ацидозу, потрібно обстежити на наявність кетоацидозу, незалежно від концентрації глюкози у крові, оскільки на тлі застосування лікарського засобу КСІГДУО Пролонг кетоацидоз може бути наявним, навіть якщо рівень глюкози у крові нижче 250 мг/дл. У разі підозри на кетоацидоз слід припинити застосування лікарського засобу КСІГДУО Пролонг, обстежити пацієнта і невідкладно розпочати лікування. Для корекції кетоацидозу може бути необхідне застосування інсуліну, введення рідини і корекція вуглеводного обміну.

За даними післяреєстраційних повідомлень у багатьох випадках, особливо у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу, наявність кетоацидозу була розпізнана не одразу і лікування розпочато із затримкою через те, що концентрація глюкози у крові була нижчою за рівні, що зазвичай очікуються у випадку діабетичного кетоацидозу (часто менше 250 мг/дл). Симптоми на момент обстеження свідчили про дегідратацію і тяжкий метаболічний ацидоз та включали нудоту, блювання, біль у животі, загальне нездужання і задишку. В деяких випадках були виявлені фактори схильності до кетоацидозу, такі як зменшення дози інсуліну, гостре захворювання з гарячкою, зменшення споживання калорій, хірургічне втручання, розлади з боку підшлункової залози, що дають підстави припустити недостатність інсуліну (наприклад, цукровий діабет 1-го типу, наявність в анамнезі панкреатиту або хірургічного втручання на підшлунковій залозі), та зловживання алкоголем.

Перед початком застосування лікарського засобу КСІГДУО Пролонг слід врахувати наявність в анамнезі пацієнта факторів, що можуть сприяти розвитку кетоацидозу, в тому числі зумовлену будь-якими причинами панкреатичну недостатність інсуліну, обмежене споживання калорій і зловживання алкоголем.

Слід розглянути можливість тимчасового припинення прийому лікарського засобу КСІГДУО Пролонг пацієнтами, які очікують хірургічного втручання (щонайменше за 3 дні до його проведення, див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Слід розглянути можливість проведення моніторингу розвитку кетоацидозу і тимчасового припинення прийому лікарського засобу КСІГДУО Пролонг в інших клінічних ситуаціях, що можуть спровокувати розвиток кетоацидозу (наприклад, при тривалому голодуванні через гостру хворобу або в період після хірургічного втручання). Необхідно переконатися в усуненні факторів ризику розвитку кетоацидозу перед повторним початком прийому лікарського засобу КСІГДУО Пролонг.

Повідомте пацієнтів про ознаки кетоацидозу та необхідність припинення прийому лікарського засобу КСІГДУО Пролонг і негайного звернення до лікаря при виникненні таких симптомів.

#### Гостре ураження нирок

Дапагліфлозин спричиняє зменшення внутрішньосудинного об'єму (див. розділ «Особливості застосування») і може спричинити гостре ураження нирок. Надходили післяреєстраційні повідомлення про випадки гострого ураження нирок у пацієнтів, які одержували дапагліфлозин, деякі із цих пацієнтів потребували госпіталізації та проведення діалізу.

На початку застосування дапагліфлозину можливе підвищення рівнів креатиніну в сироватці крові та зниження розрахункової ШКФ. Пацієнти літнього віку та пацієнти з порушенням функції нирок можуть бути більш схильними до цих змін. Перед початком застосування лікарського засобу КСІГДУО Пролонг слід зважити на наявність факторів, що можуть провокувати розвиток гострого ураження нирок, включаючи гіповолемію, хронічну ниркову недостатність, застійну серцеву недостатність та супутнє застосування лікарських засобів (діуретиків, інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II, НПЗЗ). Може бути доцільною тимчасова відміна дапагліфлозину у разі зменшення перорального споживання їжі (наприклад, через гостру хворобу або голодування) або втрати рідини (через шлунково-кишкове захворювання або надмірний вплив високих температур); слід спостерігати за пацієнтами на випадок появи симптомів гострого ураження нирок. У разі розвитку гострого ураження нирок необхідно негайно припинити застосування лікарського засобу КСІГДУО Пролонг і розпочати лікування.

Перед початком лікування лікарським засобом КСІГДУО Пролонг, а також періодично після того слід проводити оцінку функції нирок. Застосування

лікарського засобу КСІГДУО Пролонг не рекомендується, якщо рШКФ становить менше 45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

Застосування лікарського засобу КСІГДУО Пролонг протипоказане пацієнтам з рШКФ менше 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (див. розділ «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Особливості застосування»).

### Уросепсис і пієлонефрит

У післяреєстраційний період у пацієнтів, які застосовували інгібітори НЗКТГ-2, у тому числі дапагліфлозин, зареєстровано випадки серйозних інфекцій сечовивідних шляхів, в тому числі уросепсису і пієлонефриту, що вимагали госпіталізації. Застосування інгібіторів НЗКТГ-2 підвищує ризик виникнення інфекцій сечовивідних шляхів. Пацієнтів необхідно обстежити на наявність симптомів інфекцій сечовивідних шляхів та за їх наявності негайно призначити відповідне лікування (див. розділ «Побічні реакції»).

### Гіпоглікемія при одночасному застосуванні з інсуліном та стимуляторами секреції інсуліну

Інсулін та стимулятори секреції інсуліну (наприклад сульфонілсечовина), як відомо, спричиняють розвиток гіпоглікемії. КСІГДУО Пролонг у поєднанні з інсуліном або стимулятором секреції інсуліну може підвищити ризик розвитку гіпоглікемії (див. розділ «Побічні реакції»). Тому, щоб звести до мінімуму ризик розвитку гіпоглікемії, може бути необхідним знизити дози інсуліну або стимулятора секреції інсуліну при їхньому застосуванні у комбінації з лікарським засобом КСІГДУО Пролонг (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Некротичний фасціїт промежини (гангрена Фурньє)

У період післяреєстраційного спостереження у пацієнтів із цукровим діабетом, які отримували інгібітори НЗКТГ2, у тому числі дапагліфлозин, повідомлялося про некротичний фасціїт промежини (гангрена Фурньє), що є рідкісною, але серйозною та небезпечною для життя некротичною інфекцією, яка вимагає термінового хірургічного втручання. Випадки реєструвалися як у жінок, так і в чоловіків. Серйозні наслідки включали госпіталізацію, багатократні операції та смерть.

Пацієнтів, які отримують КСІГДУО Пролонг, слід обстежити на наявність некротичного фасціїту у разі виникнення болю або хворобливої чутливості, еритеми або набряку в ділянці статевих органів і промежини та за наявності лихоманки або загального нездужання. У разі підозри слід негайно розпочати лікування антибіотиками широкого спектра дії та, якщо необхідно, провести

хірургічну обробку. У цьому разі слід припинити лікування лікарським засобом КСІГДУО Пролонг, ретельно контролювати рівень глюкози в крові та призначити альтернативну терапію для глікемічного контролю.

### Концентрації вітаміну B<sub>12</sub>

Під час контрольованих клінічних досліджень застосування метформіну, що тривали протягом 29 тижнів, приблизно у 7 % пацієнтів спостерігалось зменшення рівнів вітаміну B<sub>12</sub> у сироватці крові нижче норми, що не супроводжувалося жодними клінічними проявами. Таке зниження, ймовірно, зумовлене впливом комплексу «вітамін B<sub>12</sub>-внутрішній фактор Кастла» на абсорбцію вітаміну B<sub>12</sub>, може супроводжуватися анемією, але при припиненні застосування метформіну або при призначенні вітаміну B<sub>12</sub> досить швидко зникає. У деяких пацієнтів (із недостатнім рівнем споживання або засвоєння вітаміну B<sub>12</sub> чи кальцію) спостерігається схильність до зниження рівнів вітаміну B<sub>12</sub> нижче норми. Необхідно щорічно проводити оцінку гематологічних параметрів та кожні 2-3 роки визначати рівні вітаміну B<sub>12</sub> для контролю будь-яких відхилень у пацієнтів, які отримують лікування лікарським засобом КСІГДУО Пролонг (див. розділ «Побічні реакції»).

### Грибкові інфекції статевих органів

Застосування дапагліфлозину збільшує ризик розвитку грибкових інфекцій статевих органів. Пацієнти з наявністю в анамнезі грибкових інфекцій статевих органів були більш схильні до розвитку грибкових інфекцій статевих органів (див. розділ «Побічні реакції»).

Рекомендований моніторинг і проведення належного лікування.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

### Вагітність

#### Короткий опис ризику

На підставі даних досліджень на тваринах, результати яких вказують на побічну дію з боку нирок, лікарський засіб КСІГДУО Пролонг не рекомендується застосовувати під час другого та третього триместрів вагітності.

Обмежених даних щодо застосування лікарського засобу КСІГДУО Пролонг або дапагліфлозину вагітним жінкам недостатньо, щоб визначити ризик серйозних вроджених вад розвитку або викиднів, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу. В опублікованих даних досліджень застосування метформіну під час вагітності не повідомляється про чіткий зв'язок застосування метформіну з

ризиком серйозних вроджених вад розвитку або викиднів (див. «Дані досліджень»). Існують ризики для матері та плода, що пов'язані з неналежним контролем цукрового діабету під час вагітності (див. «Оцінка клінічної картини»).

У дослідженнях на тваринах при всіх рівнях дозувань відмічалися такі побічні явища, як розширення ниркової миски та тубулярні дилатації, які були не повністю оборотні, у щурів, яким вводили дапагліфлозін під час розвитку нирок, що відповідає пізньому періоду другого та третього триместрів вагітності у людини; найменша доза відповідала експозиції, що у 15 разів перевищує таку при дозі 10 мг (див. «Дані досліджень»)

Прогнозований ризик виникнення тяжких вроджених вад розвитку становить 6–10 % у жінок із прегестаційним цукровим діабетом із рівнем HbA1c більше 7 % і повідомлявся на рівні до 20–25 % у жінок із рівнем HbA1c більше 10 %.

Прогнозований ризик викиднів у зазначеній групі пацієнток невідомий. Загалом у США при клінічно підтверджених вагітностях прогнозований ризик виникнення тяжких вроджених вад розвитку та викиднів становить 2–4 % і 15–20 % відповідно.

### Оцінка клінічної картини

*Ризик для матері та/або розвитку ембріона та плода, пов'язаний із захворюванням*

Недостатньо контрольований цукровий діабет під час вагітності збільшує ризик розвитку діабетичного кетоацидозу у вагітної, прееклампсії, спонтанних викиднів, передчасних пологів та ускладнень при пологах. Недостатньо контрольований цукровий діабет під час вагітності збільшує ризик виникнення тяжких вроджених вад розвитку у плода, мертвонародження та захворюваності, пов'язаної з макросомією.

### Дані досліджень

*Дані, отримані під час досліджень за участю людей*

В опублікованих даних післяреєстраційних досліджень не повідомляється про чіткий зв'язок між метформіном та серйозними вродженими вадами розвитку, викиднями або небажаними наслідками для материнського організму або плода у разі застосування метформіну під час вагітності. Однак за результатами цих досліджень неможливо однозначно встановити відсутність будь-якого ризику, пов'язаного із застосуванням метформіну, через методологічні обмеження, зокрема невеликий обсяг вибірки та невідповідність групам застосування лікарського засобу порівняння.

## *Дані досліджень на тваринах*

### *Дапагліфлозин*

У дослідженні застосування дапагліфлозину безпосередньо ювенільним щурам з 21 по 90 постнатальний день у дозах 1, 15 або 75 мг/кг/добу повідомлялося про збільшення маси нирки та підвищення частоти розширення ниркової миски і тубулярних дилатацій при всіх рівнях дозувань. Рівень експозиції при найменшій досліджуваній дозі у 15 разів перевищував таку при клінічній дозі 10 мг (на основі даних AUC). Розширення ниркової миски і тубулярні дилатації, що спостерігалися у ювенільних тварин, протягом приблизно 1-місячного періоду повністю не відновлювалися.

У дослідженні пренатального та постнатального розвитку дапагліфлозин вводили самкам щурів з 6-го по 21-й день періоду лактації в дозах 1, 15 або 75 мг/кг/добу, а потомство опосередковано зазнало впливу лікарського засобу під час *внутрішньоутробного розвитку* і протягом лактації. Збільшення захворюваності або ступеня тяжкості розширення ниркової миски спостерігалася у 21-денного потомства, яке зазнало лікування в дозі 75 мг/кг/добу (експозиції дапагліфлозину у матерів і потомства були відповідно в 1415 разів і 137 разів вищими за такі у людини при клінічній дозі 10 мг, за даними AUC). Дозозалежне зниження маси тіла потомства спостерігалася при дозах, що в 29 або більше разів перевищували клінічну дозу 10 мг (за даними AUC). Жодних побічних ефектів за кінцевими результатами розвитку при дозі 1 мг/кг/добу не відмічалася (у дозі, що в 19 разів перевищує клінічну дозу 10 мг, за даними AUC). Такі наслідки виникали під час експозиції лікарського засобу в період розвитку нирок у щурів, що відповідає пізньому періоду другого та третього триместрів розвитку плода у людини.

У дослідженнях ембріофетального внутрішньоутробного розвитку щурів та кролів дапагліфлозин вводили протягом періоду органогенезу, що відповідає першому триместру вагітності у людини. У щурів дапагліфлозин не чинив ні ембріолетальної, ні тератогенної дії у дозах до 75 мг/кг/добу (що за даними AUC у 1441 разів перевищує клінічну дозу 10 мг). Дозозалежний вплив на плоди щурів (структурні аномалії та зниження маси тіла) виникав лише при високих дозах, що дорівнювали або перевищували 150 мг/кг (що за даними AUC у 2344 рази перевищує клінічну дозу 10 мг). Такий вплив асоціювався з токсичною дією препарату на материнський організм. Жодного токсичного впливу на внутрішньоутробний розвиток кролів при дозах до 180 мг/кг/добу (що за даними AUC у 1191 раз перевищує клінічну дозу 10 мг) не спостерігалася.

### *Метформіну гідрохлорид*

Метформіну гідрохлорид не виявляв несприятливого впливу на розвиток плода у вагітних щурів лінії Спраг-Доулі та кролів у дозі до 600 мг/кг/добу в період органогенезу. Це становить рівень експозиції, що у 2–6 разів перевищує такий при клінічній дозі 2000 мг з урахуванням площі поверхні тіла (мг/м<sup>2</sup>) для щурів та кролів відповідно. Визначення внутрішньоутробних концентрацій демонструвало частковий плацентарний бар'єр для метформіну.

### Годування груддю

#### Короткий опис ризику

Дотепер немає інформації про наявність лікарського засобу КСІГДУО Пролонг або дапагліфлозину в грудному молоці людини, про їхній вплив на немовлят, що знаходяться на грудному вигодовуванні, або про вплив на продукування молока.

Обмежені дані опублікованих результатів досліджень свідчать про наявність метформіну в грудному молоці людини (див. «Дані досліджень»). Однак поки що недостатньо інформації щодо впливу метформіну на немовлят, що знаходяться на грудному вигодовуванні, та немає доступної інформації щодо впливу метформіну на продукування молока. Дапагліфлозин був наявний у грудному молоці щурів (див. «Дані досліджень»). Однак через видоспецифічні відмінності у фізіології лактації клінічна значимість цих даних не є однозначною. Оскільки дозрівання нирок людини відбувається внутрішньоутробно (*in utero*) та протягом перших 2 років життя, в період можливого впливу грудного годування на організм, може бути наявний ризик для нирок людини, що розвиваються.

Через потенційно серйозні побічні реакції у немовлят, що знаходяться на грудному вигодовуванні, жінкам рекомендується не годувати груддю під час застосування лікарського засобу КСІГДУО Пролонг.

### Дані досліджень

#### *Дапагліфлозин*

Дапагліфлозин був наявний у молоці щурів у співвідношенні молоко/плазма 0,49, що свідчить про те, що дапагліфлозин та його метаболіти потрапляють у грудне молоко в концентрації, яка становить приблизно 50 % від концентрації в плазмі матері. У ювенільних щурів, що зазнали прямого впливу дапагліфлозину, наявний ризик порушення розвитку нирок (розширення ниркової миски і тубулярні дилатації) під час дозрівання.

#### *Метформіну гідрохлорид*

Опубліковані результати клінічних досліджень в період лактації вказують на наявність метформіну у грудному молоці людини, що призводить до впливу на немовлят доз, які приблизно становлять 0,11–1 % від материнської дози, скоригованої за масою тіла; співвідношення концентрацій метформіну у молоці/плазмі в межах 0,13–1. Однак дослідження не були призначені для точного встановлення ризику застосування метформіну під час годування груддю через невеликий обсяг вибірки та обмеженість даних щодо небажаних явищ, які спостерігалися у немовлят.

### Застосування жінкам та чоловікам репродуктивного віку

Необхідно обговорювати з жінками у передменопаузальному періоді можливість незапланованої вагітності, оскільки терапія метформіном може призвести до овуляції у деяких жінок із відсутністю овуляції.

*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. Якщо дапагліфлозин застосовують у комбінації з сульфонілсечовиною або інсуліном, слід попередити пацієнтів про ризик розвитку гіпоглікемії.

### **Спосіб застосування та дози**

#### **Перед застосуванням лікарського засобу КСІГДУО Пролонг**

- Необхідно оцінювати функцію нирок перед початком терапії лікарським засобом КСІГДУО Пролонг і періодично надалі (див. розділ «Особливості застосування»).
- У пацієнтів зі зменшеним об'ємом міжклітинної рідини необхідно відкоригувати цей стан до початку застосування лікарського засобу КСІГДУО Пролонг (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування особливим групам пацієнтів»).

#### **Рекомендоване дозування**

- Лікарський засіб КСІГДУО Пролонг слід приймати один раз на добу, вранці, під час їди.
- Таблетки лікарського засобу КСІГДУО Пролонг слід ковтати цілими, не подрібнювати, не розламувати і не розжовувати. Іноді неактивні компоненти лікарського засобу КСІГДУО Пролонг виводитимуться з калом у вигляді м'якої гідратованої маси, що може нагадувати таблетку.

- Початкову дозу лікарського засобу КСІГДУО Пролонг необхідно підбирати індивідуально, враховуючи поточне лікування пацієнта.
- Щоб покращити глікемічний контроль для пацієнтів, які ще не приймали дапагліфлозин, рекомендована початкова доза дапагліфлозину становить 5 мг один раз на добу.
- Рекомендована доза дапагліфлозину для зниження ризику госпіталізації при серцевій недостатності становить 10 мг один раз на добу.
- Дозу лікарського засобу можна коригувати відповідно до ефективності та переносимості лікарського засобу, не перевищуючи при цьому максимальну рекомендовану добову дозу 10 мг для дапагліфлозину і 2000 мг для метформіну гідрохлориду.
- Перед початком лікування лікарським засобом КСІГДУО Пролонг пацієнти, які приймають вечірню дозу метформіну подовженої дії, повинні пропустити прийом останньої дози.

### *Пацієнти з порушенням функції нирок*

Застосування лікарського засобу КСІГДУО Пролонг протипоказане пацієнтам із розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) менше 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Застосування особливим групам пацієнтів»).

Немає необхідності коригувати дозу лікарського засобу КСІГДУО Пролонг для пацієнтів з рШКФ, що перевищує або дорівнює 45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

Не рекомендується застосовувати лікарський засіб КСІГДУО Пролонг пацієнтам із рШКФ менше 45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

### *Припинення застосування лікарського засобу через проведення обстежень із застосуванням йодованих контрастних речовин*

Пацієнтам, які мають в анамнезі захворювання печінки, алкоголізм або серцеву недостатність, та пацієнтам, яким будуть вводити йодовані контрастні речовини внутрішньоартеріально, необхідно припинити застосування КСІГДУО Пролонг на час проведення процедури обстеження, що передбачає введення йодованих контрастних речовин, або до неї. Через 48 годин після процедури слід повторно оцінити рШКФ; якщо функція нирок виявиться стабільною, застосування КСІГДУО Пролонг можна поновити (див. розділ «Особливості застосування»).

## **Застосування особливим групам пацієнтів**

### *Пацієнти літнього віку*

Немає необхідності у зміні режиму дозування лікарського засобу КСІГДУО Пролонг для пацієнтів залежно від віку. Рекомендується більш часто проводити оцінку функції нирок у пацієнтів літнього віку.

### *Дапагліфлозин*

В об'єднаній групі пацієнтів, які брали участь у 21 подвійно сліпому контрольованому клінічному дослідженні з оцінки ефективності застосування дапагліфлозину для покращення глікемічного контролю, загалом 1424 (24 %) з 5936 пацієнтів, які отримували лікування дапагліфлозином, були віком від 65 років, а 207 (3,5 %) пацієнтів мали вік 75 років та більше. Після проведення моніторингу ниркової функції (рШКФ) був зроблений висновок, що ефективність застосування лікарського засобу пацієнтами віком до 65 років і пацієнтами віком понад 65 років була схожою. У пацієнтів віком  $\geq$  65 років побічні реакції у вигляді гіпотензії виникли у більшого відсотка тих, кого лікували дапагліфлозином (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

### *Метформіну гідрохлорид*

Контрольовані клінічні дослідження застосування метформіну не передбачали достатньої кількості пацієнтів літнього віку, щоб визначити, чи відповідь на застосування лікарського засобу у пацієнтів літнього віку відрізняється від відповіді у пацієнтів молодшого віку. Загалом дозу для літніх пацієнтів слід підбирати з обережністю, починаючи з нижнього значення діапазону доз, з огляду на більшу частоту погіршення функції печінки, нирок або серця, а також наявність супутніх захворювань або застосування інших лікарських засобів та більш високий ризик розвитку лактоацидозу. Пацієнтам літнього віку рекомендована більш часта оцінка функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Порушення функції нирок*

#### *Дапагліфлозин*

Застосування дапагліфлозину не рекомендується, якщо рШКФ становить менше 45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»), і протипоказане пацієнтам із нирковою недостатністю тяжкого ступеня (рШКФ менше 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) або термінальною стадією хвороби нирок (див. розділ «Протипоказання»).

Застосування дапагліфлозину вивчалось у двох дослідженнях глікемічного контролю, які включали пацієнтів із порушенням функції нирок помірного ступеня (рШКФ від 45 до 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> та рШКФ від 30 до 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Профіль безпеки дапагліфлозину в пацієнтів із рШКФ від 45 до 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>

був схожий з таким в загальній популяції пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Хоча в пацієнтів групи застосування дапагліфлозину відмічалось зниження рШКФ порівняно з групою застосування плацебо, рШКФ зазвичай поверталася до вихідних значень після припинення лікування. У пацієнтів із порушенням функції нирок, які приймають дапагліфлозин для глікемічного контролю, відмічається вища ймовірність виникнення артеріальної гіпотензії та ризик гострого ураження нирок. У дослідженні за участю пацієнтів із рШКФ від 30 до 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у 13 пацієнтів, які отримували дапагліфлозин, спостерігалися переломи кісток порівняно з відсутністю переломів у тих пацієнтів, які отримували плацебо.

### *Метформіну гідрохлорид*

Метформін значною мірою виводиться нирками, тому ризик накопичення метформіну в організмі та розвитку лактоацидозу збільшується відповідно до ступеня тяжкості порушення функції нирок. Застосування лікарського засобу КСІГДУО Пролонг протипоказане при нирковій недостатності тяжкого ступеня та при розрахованій швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) менше 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

### *Порушення функції печінки*

Застосування метформіну пацієнтам із порушеннями функції печінки було пов'язано із деякими випадками молочнокислого ацидозу. КСІГДУО Пролонг не рекомендований пацієнтам із порушеннями функції печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

### ***Діти.***

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу КСІГДУО Пролонг педіатричним пацієнтам (віком до 18 років) не встановлені.

### **Передозування**

#### *Дапагліфлозин*

Під час клінічних досліджень дапагліфлозину жодних повідомлень про передозування дапагліфлозином не надходило. У разі передозування необхідно звернутися до токсикологічного центру. Також доцільним буде проведення підтримувальних заходів залежно від клінічного стану пацієнта. Виведення дапагліфлозину за допомогою гемодіалізу не вивчалось.

#### *Метформіну гідрохлорид*

Були зареєстровані випадки передозування метформіну гідрохлориду, зокрема застосування лікарського засобу в дозах > 50 г. Про розвиток лактоацидозу повідомлялося приблизно в 32 % випадків передозування метформіну (див. розділ «Особливості застосування»). Метформін піддається діалізу з кліренсом до 170 мл/хв за умов належної гемодинаміки. Таким чином, для пацієнтів, у яких підозрюється передозування метформіну, гемодіаліз може бути корисним для виведення накопиченого лікарського засобу.

## **Побічні ефекти**

Важливі побічні реакції, про які вказано нижче та у інших розділах інструкції для медичного застосування: лактоацидоз; гіпотензія; кетоацидоз; гостре ураження нирок; уросепсис та пієлонефрит; застосування з лікарськими засобами, що спричиняють гіпоглікемію; некротичний фасціїт промежини (гангрена Фурньє); зменшення концентрації вітаміну В<sub>12</sub>; грибкові інфекції статевих органів.

## **Дані клінічних досліджень**

Оскільки клінічні випробування проводяться в різних умовах, то частоту побічних реакцій, що спостерігається в клінічних випробуваннях конкретного лікарського засобу, не можна безпосередньо порівняти з частотами в клінічних випробуваннях інших лікарських засобів, а отримані показники можуть не відображати реальну частоту побічних реакцій, що спостерігається в клінічній практиці.

### *Дапагліфлозин і метформіну гідрохлорид*

Для оцінки безпеки були використані дані, отримані за участю попередньо визначених пацієнтів – учасників 8 короткострокових плацебо-контрольованих досліджень супутнього застосування дапагліфлозину і метформіну негайного або сповільненого вивільнення. Окрім цього, було проведено декілька додаткових досліджень: дослідження монотерапії метформіном і дослідження комбінованого застосування інгібітору дипептидилпептидази-4 (ДПП4) та метформіну або інсуліну та метформіну, 2 дослідження ранньої комбінованої терапії метформіном, а також 2 дослідження за участю пацієнтів з серцево-судинним захворюванням (ССЗ) і цукровим діабетом 2-го типу, які отримували своє звичайне лікування (метформін як базова терапія). Для участі у дослідженнях, під час яких забезпечувалося проведення базової терапії із застосуванням або без застосування метформіну, в об'єднану групу 8 плацебо-контрольованих досліджень як учасники були включені тільки ті пацієнти, які отримували лікування метформіном. У ході проведення цих 8 досліджень 983 пацієнти один раз на добу отримували лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг та метформіном і

1185 пацієнтів отримували плацебо і метформін. У цих 8 дослідженнях середня тривалість експозиції становила 23 тижні. Середній вік популяції становив 57 років, 2 % осіб були віком понад 75 років. 54 % популяції становили чоловіки; 88 % осіб були європеїдної раси, 6 % – азіатського походження і 3 % – негроїдної раси або афроамериканці. На вихідному рівні учасники дослідження мали цукровий діабет із середньою тривалістю 8 років; середній рівень гемоглобіну A1c (HbA1c) становив 8,4 %; у 90 % пацієнтів функція нирок була нормальною або із незначними змінами, у 10 % пацієнтів відзначалося помірне порушення функції нирок.

Загальна частота побічних реакцій в об'єднаній групі пацієнтів (у 8 короткострокових, плацебо-контрольованих дослідженнях), які отримували лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг та метформіном, становила 60,3 % порівняно з 58,2 % у групі застосування плацебо і метформіну. Частота випадків припинення терапії через розвиток побічних реакцій у пацієнтів, які отримували лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг та метформіном, становила 4 % порівняно з 3,3 % у групі застосування плацебо і метформіну. Найбільш частими реакціями, що призвели до припинення лікування і були зареєстровані принаймні у 3 пацієнтів, які отримували лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг та метформіном, були порушення ниркової функції (0,7 %), підвищення рівнів креатиніну в крові (0,2 %), зниження ниркового кліренсу креатиніну (0,2 %) та інфекції сечовивідних шляхів (0,2 %).

У таблиці нижче наводяться найбільш часті побічні реакції, пов'язані із застосуванням дапагліфлозину та метформіну. Ці побічні реакції були відсутні на вихідному рівні, реєструвалися частіше у групі лікування дапагліфлозином та метформіном, ніж у групі застосування плацебо, і спостерігалися принаймні у 2 % пацієнтів, які отримували лікування або дапагліфлозином у дозі 5 мг, або дапагліфлозином у дозі 10 мг.

Таблиця 5. Побічні реакції, зареєстровані у плацебо-контрольованих дослідженнях у  $\geq 2$  % пацієнтів, які отримували лікування дапагліфлозином і метформіном

Побічна реакція	% пацієнтів
	Аналіз даних 8 об'єднаних плацебо-контрольованих досліджень

Плацебо і метформін N = 1185	Дапагліфлозид у дозі 5 мг і метформін N = 410	Дапагліфлозин у дозі 10 мг і метформін N = 983	
Грибкові інфекції статевих органів у жінок*	1,5	9,4	9,3
Назофарингіт	5,9	6,3	5,2
Інфекції сечовивідних шляхів <sup>†</sup>	3,6	6,1	5,5
Діарея	5,6	5,9	4,2
Головний біль	2,8	5,4	3,3
Грибкові інфекції статевих органів у чоловіків <sup>‡</sup>	0	4,3	3,6
Грип	2,4	4,1	2,6
Нудота	2,0	3,9	2,6
Біль у спині	3,2	3,4	2,5
Запаморочення	2,2	3,2	1,8
Кашель	1,9	3,2	1,4
Запор	1,6	2,9	1,9

Плацебо і метформін N = 1185	Дапагліфлозин у дозі 5 мг і метформін N = 410	Дапагліфлозин у дозі 10 мг і метформін N = 983	
Дисліпідемія	1,4	2,7	1,5
Фарингіт	1,1	2,7	1,5
Збільшення частоти сечовипускання <sup>§</sup>	1,4	2,4	2,6
Дискомфорт при сечовипусканні	1,1	2,2	1,6

\* Грибкові інфекції статевих органів включають в себе такі побічні реакції (перераховані в порядку зменшення частоти; спостерігаються у жінок): вульвовагінальна грибкова інфекція, вагінальна інфекція, інфекція статевих органів, вульвовагініт, грибкова інфекція статевих органів, кандидозний вульвовагініт, абсцес вульви, генітальний кандидоз та бактеріальний вагініт. (Кількість (N) жінок: плацебо і метформін = 534, дапагліфлозин у дозі 5 мг і метформін = 223, дапагліфлозин у дозі 10 мг і метформін = 430).

† Інфекції сечовивідних шляхів включають в себе такі побічні реакції (перераховані в порядку зменшення частоти): інфекція сечовивідних шляхів, цистит, пієлонефрит, уретрит і простатит.

‡ Грибкові інфекції статевих органів включають в себе такі побічні реакції (перераховані в порядку зменшення частоти; спостерігаються у чоловіків): баланіт, грибкова інфекція статевих органів, кандидозний баланіт, генітальний кандидоз, інфекція статевих органів, запалення крайньої плоті, баланопостит.

(Кількість (N) чоловіків: плацебо і метформін = 651, дапагліфлозин у дозі 5 мг і метформін = 187, дапагліфлозин у дозі 10 мг і метформін = 553).

§ Збільшення частоти сечовипускання включає в себе такі побічні реакції (перераховані в порядку зменшення частоти): полакіурія, поліурія і підвищений діурез.

## *Метформіну гідрохлорид*

У плацебо-контрольованих дослідженнях монотерапії метформіном сповільненого вивільнення випадки діареї і нудоти/блювання повідомлялося в > 5 % пацієнтів, які отримували лікування метформіном, і частіше, ніж у пацієнтів з групи застосування плацебо (діарея: 9,6 % порівняно з 2,6 %; нудота/блювання: 6,5 % порівняно з 1,5 %). Поява діареї призвела до припинення застосування досліджуваного лікарського засобу в 0,6 % пацієнтів, які отримували лікування метформіном сповільненого вивільнення.

Аналіз об'єднаних даних 12 плацебо-контрольованих досліджень лікування дапагліфлозином у дозі 5 і 10 мг

## *Дапагліфлозин*

Дані, представлені в таблиці нижче, отримано у ході проведення 12 плацебо-контрольованих досліджень тривалістю від 12 до 24 тижнів. В 4 дослідженнях дапагліфлозин застосовувався як монотерапія, у 8 дослідженнях дапагліфлозин застосовувався як доповнення до основної терапії протидіабетичними лікарськими засобами або у складі комбінованої терапії з метформіном.

Ці дані відображають дію дапагліфлозину у 2338 пацієнтів із середньою тривалістю експозиції 21 тиждень. Пацієнти отримували плацебо (N = 1393), дапагліфлозин у дозі 5 мг (N = 1145) або дапагліфлозин у дозі 10 мг (N = 1193) один раз на добу.

Середній вік популяції становив 55 років і 2 % осіб були віком понад 75 років. 50 % популяції становили чоловіки; 81 % осіб були європеїдної раси, 14 % - азійського походження і 3 % - негроїдної раси або афроамериканці. На вихідному рівні учасники дослідження мали цукровий діабет із середньою тривалістю 6 років; середній рівень HbA1c становив 8,3 %; 21 % учасників дослідження мали підтверджені мікросудинні ускладнення цукрового діабету. Функція нирок на вихідному рівні була нормальною або злегка порушеною у 92 % пацієнтів, помірно порушеною - у 8 % пацієнтів (середня рШКФ - 86 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

У таблиці нижче наводяться найбільш часті побічні реакції, пов'язані із застосуванням дапагліфлозину. Ці побічні реакції були відсутні на вихідному рівні, реєструвалися частіше у групі лікування дапагліфлозином, ніж у групі застосування плацебо, і спостерігалися принаймні у 2 % пацієнтів, які отримували лікування дапагліфлозином у дозі 5 мг або 10 мг.

Таблиця 6. Побічні реакції, зареєстровані у плацебо-контрольованих дослідженнях у  $\geq 2$  % пацієнтів, які отримували лікування дапагліфлозином

Побічна реакція	% пацієнтів		
	Аналіз об'єднаних даних 12 плацебо-контрольованих досліджень		
	Плацебо N = 1393	Дапагліфлозин 5 мг N = 1145	Дапагліфлозин 10 мг N = 1193
Грибкові інфекції статевих органів у жінок*	1,5	8,4	6,9
Назофарингіт	6,2	6,6	6,3
Інфекції сечовивідних шляхів†	3,7	5,7	4,3
Біль у спині	3,2	3,1	4,2
Збільшення частоти сечовипускання‡	1,7	2,9	3,8
Грибкові інфекції статевих органів у чоловіків§	0,3	2,8	2,7
Нудота	2,4	2,8	2,5
Грип	2,3	2,7	2,3
Дисліпідемія	1,5	2,1	2,5
Запор	1,5	2,2	1,9

Дискомфорт при сечовипусканні	0,7	1,6	2,1
Біль у кінцівках	1,4	2,0	1,7

\*Грибкові інфекції статевих органів включають в себе такі побічні реакції (перераховані в порядку зменшення частоти; спостерігаються у жінок): вульвовагінальна грибкова інфекція, вагінальна інфекція, кандидозний вульвовагініт, вульвовагініт, інфекція статевих органів, генітальний кандидоз, грибкова інфекція статевих органів, вульвіт, інфекція сечостатевого тракту, абсцес вульви та бактеріальний вагініт. (Кількість (N) жінок: плацебо = 677, дапагліфлозин у дозі 5 мг = 581, дапагліфлозин у дозі 10 мг = 598).

† Інфекції сечовивідних шляхів включають в себе такі побічні реакції (перераховані в порядку зменшення частоти): інфекція сечовивідних шляхів, цистит, інфекція сечовивідних шляхів, викликана *Escherichia*, інфекція сечостатевого тракту, пієлонефрит, тригоніт, уретрит, ниркова інфекція і простатит.

‡ Збільшення частоти сечовипускання включає в себе такі побічні реакції (перераховані в порядку зменшення частоти): полакіурія, поліурія і підвищений діурез.

§ Грибкові інфекції статевих органів включають в себе такі побічні реакції (перераховані в порядку зменшення частоти; повідомлялися у чоловіків): баланіт, грибкова інфекція статевих органів, кандидозний баланіт, генітальний кандидоз, інфекція статевих органів у чоловіків, інфекція статевого члена, баланопостит, інфекційний баланопостит, інфекція статевих органів, запалення крайньої плоти (Кількість (N) чоловіків: плацебо = 716, дапагліфлозин у дозі 5 мг = 564, дапагліфлозин у дозі 10 мг = 595).

Аналіз об'єднаних даних 13 плацебо-контрольованих досліджень лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг для глікемічного контролю

Безпека і переносимість дапагліфлозину в дозі 10 мг також були оцінені за даними плацебо-контрольованих досліджень. Дані включали у себе дані/результати 13 плацебо-контрольованих досліджень, зокрема 3 досліджень монотерапії, 9 досліджень доповнення дапагліфлозину до основної терапії протидіабетичними лікарськими засобами, а також дослідження ранньої комбінованої терапії метформіном. У ході проведення цих 13 досліджень 2360 пацієнтів один раз на добу отримували лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг із

середньою тривалістю експозиції 22 тижні. Середній вік популяції становив 59 років, 4 % осіб були віком від 75 років. 58 % популяції становили чоловіки; 84 % осіб були європеїдної раси, 9 % - азіатського походження і 3 % - негроїдної раси або афроамериканці. На вихідному рівні учасники дослідження мали цукровий діабет із середньою тривалістю 9 років; середній рівень HbA1c становив 8,2 %; 30 % учасників дослідження мали підтвержене мікросудинне захворювання. Функція нирок на вихідному рівні була нормальною або злегка порушеною у 88 % пацієнтів, помірно порушеною - у 11 % пацієнтів (середня рШКФ - 82 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

### Зменшення внутрішньосудинного об'єму

Дапагліфлозин спричиняє осмотичний діурез, що може призвести до зниження внутрішньосудинного об'єму. Побічні реакції, пов'язані з виснаженням об'єму (включно з повідомленнями про зневоднення, гіповолемію, ортостатичну гіпотензію або артеріальну гіпотензію), для груп досліджень, що об'єднували 12 і 13 короткострокових плацебо-контрольованих досліджень, та для дослідження DECLARE наведено в таблиці нижче (див. також розділ «Особливості застосування. Артеріальна гіпотензія»).

Таблиця 7. Побічні реакції, пов'язані зі зменшенням внутрішньосудинного об'єму\*, в клінічних дослідженнях застосування дапагліфлозину

Показник	Аналіз даних 12 об'єднаних плацебо-контрольованих досліджень			Аналіз даних 13 об'єднаних плацебо-контрольованих досліджень		Дослідження DECLARE	
	Плацебо	Дапаглі-флозин 5 мг	Дапаглі-флозин 10 мг	Плацебо	Дапаглі-флозин 10 мг	Плацебо	Дапаглі-флозин 10 мг
<b>Загальна кількість учасників дослідження N (%)</b>	N = 1393 5 (0,4 %)	N = 1145 7 (0,6 %)	N = 1193 9 (0,8 %)	N = 2295 17 (0,7 %)	N = 2360 27 (1,1 %)	N = 8569 207 (2,4 %)	N = 8574 213 (2,5 %)

<b>Підгрупа пацієнтів, n (%)</b>							
Пацієнти, які отримують петльові діуретики	n = 55 1 (1,8 %)	n = 40 0	n = 31 3 (9,7 %)	n = 267 4 (1,5 %)	n = 236 6 (2,5 %)	n = 934 57 (6,1 %)	n = 866 57 (6,6 %)
Пацієнти з порушенням функції нирок помірного ступеня тяжкості з рШКФ $\geq 30$ та $< 60$ мл/хв / $1,73$ м <sup>2</sup>	n = 107 2 (1,9 %)	n = 107 1 (0,9 %)	n = 89 1 (1,1 %)	n = 268 4 (1,5 %)	n = 265 5 (1,9 %)	n = 658 30 (4,6 %)	n = 604 35 (5,8 %)
Пацієнти віком $\geq 65$ років	n = 276 1 (0,4 %)	n = 216 1 (0,5 %)	n = 204 3 (1,5 %)	n = 711 6 (0,8 %)	n = 665 11 (1,7 %)	n = 3950 121 (3,1 %)	n = 3948 117 (3,0 %)

\* Зменшення внутрішньосудинного об'єму включає повідомлення про зневоднення, гіповолемію, ортостатичну гіпотензію або артеріальну гіпотензію.

### **Гіпоглікемія**

Частота епізодів гіпоглікемії, які були зареєстровані під час проведення дослідження, наведена в таблиці нижче. Епізоди гіпоглікемії спостерігалися частіше, коли дапагліфлозин додавали до сульфонілсечовини або інсуліну (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 8. Частота епізодів гіпоглікемії\* тяжкого ступеня та гіпоглікемії з рівнем глюкози  $< 54$  мг/дл<sup>†</sup> у контрольованих клінічних дослідженнях

<b>Показник</b>	<b>Плацебо</b>	<b>Дапагліфлозин 5 мг</b>	<b>Дапагліфлозин 10 мг</b>

<b>Додавання до метформіну (24 тижні)</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 137</b>	<b>N = 135</b>
Епізоди тяжкого ступеня [n (%)]	0	0	0
Рівень глюкози < 54 мг/дл [n (%)]	0	0	0
<b>Додавання до інгібітору ДПП4 (з або без метформіну) (24 тижні)</b>	<b>N = 226</b>	<b>–</b>	<b>N = 225</b>
Епізоди тяжкого ступеня [n (%)]	0	–	1 (0,4)
Рівень глюкози < 54 мг/дл [n (%)]	1 (0,4)	–	1 (0,4)
<b>Додавання до інсуліну з іншими ППД<sup>‡</sup> (24 тижні)</b>	<b>N = 197</b>	<b>N = 212</b>	<b>N = 196</b>
Епізоди тяжкого ступеня [n (%)]	1 (0,5)	2 (0,9)	2 (1,0)
Рівень глюкози <54 мг/дл [n (%)]	43 (21,8)	55 (25,9)	45 (23,0)

\* Епізоди гіпоглікемії тяжкого ступеня були визначені як серйозні порушення свідомості або поведінки, що вимагали надання зовнішньої (сторонньої) допомоги і відзначалися швидким відновленням стану незалежно від рівня глюкози.

† Епізоди гіпоглікемії з рівнем глюкози < 54 мг/дл (3 ммоль/л) визначалися як епізоди гіпоглікемії, що відповідали критеріям рівня глюкози, а також не були кваліфіковані як епізоди тяжкого ступеня.

‡ ППД - лікування пероральними протидіабетичними лікарськими засобами.

У дослідженні DECLARE епізоди гіпоглікемії тяжкого ступеня спостерігалися у 58 (0,7 %) з 8574 пацієнтів, які отримували лікування дапагліфлозином у дозі 10

мг, та у 83 (1,0 %) з 8569 пацієнтів, які отримували плацебо.

### **Грибкові інфекції статевих органів**

Грибкові інфекції статевих органів частіше реєструвалися у разі лікування дапагліфлозином. Грибкові інфекції статевих органів у 12 плацебо-контрольованих дослідженнях спостерігалися у 0,9 % пацієнтів, які отримували плацебо, у 5,7 % пацієнтів, які отримували лікування дапагліфлозином у дозі 5 мг, і у 4,8 % пацієнтів, які отримували лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг. Через розвиток інфекції статевих органів достроково припинили участь у дослідженні 0 % пацієнтів, які отримували плацебо, і 0,2 % пацієнтів, які отримували лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг. Інфекції частіше спостерігалися у жінок, аніж у чоловіків (див. таблицю 6). Найбільш частими повідомлюваними грибковими інфекціями статевих органів були вульвовагінальні грибкові інфекції у жінок і баланіт у чоловіків.

У пацієнтів із грибковими інфекціями статевих органів в анамнезі частіше реєструвалися грибкові інфекції статевих органів під час дослідження, ніж у пацієнтів, у яких в анамнезі такі інфекції були відсутні (10,0 %, 23,1 % і 25,0 % порівняно з 0,8 %, 5,9 % і 5,0 % у групі застосування плацебо, дапагліфлозину в дозі 5 мг і дапагліфлозину в дозі 10 мг відповідно). У дослідженні DECLARE серйозні грибкові інфекції статевих органів реєструвалися у < 0,1 % пацієнтів, які отримували лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг, та у < 0,1 % пацієнтів, які отримували плацебо. Грибкові інфекції статевих органів, що стали причиною припинення застосування досліджуваного препарату, реєструвалися у 0,9 % пацієнтів, які отримували лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг, та у < 0,1 % пацієнтів, які отримували плацебо.

### **Реакції гіперчутливості**

Під час лікування дапагліфлозином повідомлялося про реакції гіперчутливості (наприклад, ангіоневротичний набряк, кропив'янка, підвищена чутливість до лікарського засобу). Під час клінічних досліджень серйозні анафілактичні реакції і тяжкі побічні реакції з боку шкіри та випадки ангіоневротичного набряку спостерігалися у 0,2 % пацієнтів, які отримували лікування лікарським засобом порівняння, і у 0,3 % пацієнтів, які отримували лікування дапагліфлозином. Якщо виникають реакції гіперчутливості, необхідно припинити застосування дапагліфлозину; лікування проводять відповідно до стандарту надання медичної допомоги до зникнення симптомів.

### **Кетоацидоз**

У дослідженні DECLARE про явища діабетичного кетоацидозу повідомлялося у 27 з 8574 пацієнтів групи лікування дапагліфлозином та у 12 з 8569 пацієнтів групи плацебо. Спостережувані епізоди рівномірно розподілилися протягом періоду дослідження.

## **Лабораторні дослідження і контроль**

### ***Збільшення рівнів креатиніну у сироватці крові та зменшення рШКФ***

#### *Дапагліфлозин*

Початок лікування дапагліфлозином спричиняє підвищення рівнів креатиніну у сироватці крові та зменшення рШКФ. У пацієнтів із нормальною або злегка порушеною функцією нирок на вихідному рівні показники сироваткового креатиніну і рШКФ повернулися до початкових значень на тижні 24. Стійкі зниження рШКФ були помічені у пацієнтів із помірними порушеннями ниркової функції (рШКФ від 30 до 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

### ***Збільшення гематокриту***

#### *Дапагліфлозин*

В об'єднаній групі пацієнтів, які брали участь у 13 плацебо-контрольованих дослідженнях, збільшення порівняно з вихідним рівнем середніх показників гематокриту спостерігалось у пацієнтів, які отримували лікування дапагліфлозином, починаючи з тижня 1, і тривало до тижня 16, коли різниця між середніми показниками гематокриту порівняно з середніми показниками гематокриту на вихідному рівні досягла максимальних значень. На тижні 24 середні відхилення показників гематокриту порівняно з вихідним рівнем становили - 0,33 % у групі застосування плацебо і 2,30 % у групі лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг. На тижні 24 показники гематокриту на рівні > 55 % були зареєстровані в 0,4 % пацієнтів, які отримували плацебо, і в 1,3 % пацієнтів, які отримували лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг.

### ***Збільшення рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності у разі застосування дапагліфлозину***

#### *Дапагліфлозин*

В об'єднаній групі пацієнтів, які брали участь у 13 плацебо-контрольованих дослідженнях, зміна порівняно з вихідним рівнем середніх значень показників ліпідного обміну спостерігалась в групі пацієнтів, які отримували лікування дапагліфлозином, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. Середній

відсоток порівняно з вихідним рівнем на тижні 24 змінився на 0,0 % порівняно з 2,5 % для загального холестерину і на -1,0 % порівняно з 2,9 % для холестерину ЛПНЩ у групі застосування плацебо і групі лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг відповідно. У дослідженні DECLARE середні значення порівняно з вихідним рівнем через 4 роки змінилися на 0,4 мг/дл проти -4,1 мг/дл для загального холестерину, на -2,5 мг/дл проти -4,4 мг/дл для холестерину ЛПНЩ у групі лікування дапагліфлозином у дозі 10 мг та плацебо відповідно.

## **Концентрації вітаміну B<sub>12</sub>**

### *Метформіну гідрохлорид*

Під час клінічних досліджень застосування метформіну, що тривали протягом 29 тижнів, приблизно у 7 % пацієнтів спостерігалось зменшення рівнів вітаміну B<sub>12</sub> у сироватці крові нижче норми.

## **Досвід післяреєстраційного застосування**

### *Дапагліфлозин*

Протягом післяреєстраційного періоду застосування дапагліфлозину виявлено додаткові побічні реакції: кетоацидоз; гостре ураження нирок, уросепсис та пієлонефрит, некротичний фасціїт промежини (гангрена Фурньє), висип. Оскільки дані про ці реакції отримуються у вигляді добровільних повідомлень від популяції невідомої чисельності, зазвичай неможливо достовірно оцінити частоту їх виникнення або встановити зв'язок із застосуванням лікарського засобу.

### *Метформіну гідрохлорид*

- Холестатичне, гепатоцелюлярне та змішане гепатоцелюлярне ураження печінки

## **Повідомлення про підозрювані побічні реакції**

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції у післяреєстраційний період застосування лікарського засобу. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я зобов'язані повідомляти про будь-які випадки підозрюваних побічних реакцій через національну систему звітності.

## **Термін придатності**

3 роки.

**Умови зберігання**

Зберігати при температурі нижче 25 °С. Зберігати в оригінальній упаковці.  
Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка**

По 7 таблеток у блістері; по 4 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску**

За рецептом.

**Виробник**

АстраЗенека Фармасьютикалс ЛПІ.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

4601 Хайуей 62 Іст, Маунт Вернон, IN, 47620, США.