

Глифовелл

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства



Торговое название препарата: Глифовелл.

Международное непатентованное или группировочное наименование: Дапогглифозин.

Лекарственная форма: таблетка.

Состав:

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит:

дапогглифозина пропандиопа моногидрата

эквивалентно дапагглифозина 10 мг

Вспомогательные вещества Д.К.

Описание лекарственной формы:

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

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

Код АТХ: А10ВК01.

Фармакологические действие:

Дапагглифозин обладает гипогликемическим действием.

Механизм действия

Дапагглифозин — мощный селективный обратимый ингибитор (константа ингибирования (K) 0,55 нМ) натрий-глюкозного котранспортёра 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 зловном 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 продолжается, несмотря на гипергликемию. Тормозя почечный перенос глюкозы, дапагглифозин снижает её реабсорбцию в почечных канальцах, что приводит к выведению глюкозы почками. Результатом действия дапааглифозина является снижение концентрации глюкозы натощак и после приёма пищи, а также снижение концентрации гликозилированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Выведение глюкозы (глюкозурический эффект) наблюдается уже после приёма первой дозы препарата, сохраняется в течение последующих 24 часа и продолжается на протяжении всей терапии. Количество глюкозы, выводимой почками за счёт этого механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и от скорости клубочковой фильтрации. Дапагглифозин не нарушает нормальную продукцию эндогенной глюкозы в ответ на гипогликемию. Действие дапагглифозина не зависит от секрции инсулина и чувствительности к инсулину. В клинических исследованиях дапагглифозина отмечалось улучшение функции бета-клеток (тест НОМА, homeostasis model assessment). Выведение глюкозы почками, вызванное дапааглифозином, сопровождается потерей калорий и уменьшением массы тела. Ингибирование дапагглифозином натрий-глюкозного котранспорта сопровождается слабым диуретическим и транзиторным натрийуретическим эффектами. Дапагглифозин не оказывает воздействия на другие переносчики глюкозы, осуществляющие транспорт глюкозы к периферическим тканям, и проявляет более чем в 1 400 раз большую селективность к SGLT2, чем к SGLT1, основному транспортеру в кишечнике, отвечающему за всасывание глюкозы.

Фармакодинамика:

После приёма дапагглифозина здоровыми добровольцами и пациентами с сахарным диабетом 2 типа наблюдалось увеличение количества выводимой почками глюкозы. При приёме дапагглифозина в дозе 10 мг/сут в течение 12 недель пациентами с сахарным диабетом 2 типа примерно 70 г глюкозы в сутки выделялось почками (что соответствует 280 ккал/сут). У пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимавших дапагглифозин в дозе 10 мг/сут длительно (до 2 лет), выведение глюкозы поддерживалось на протяжении всего курса терапии.

Выведение глюкозы почками при применении дапагглифозина также приводит к осмотическому диурезу и увеличению объёма мочи. Увеличение объёма мочи у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимавших дапагглифозин в дозе 10 мг/сут, сохранялось в течение 12 недель и составляло примерно 375 мл/сут. Увеличение объёма мочи сопровождалось небольшим и транзиторным повышением выведения натрия почками, что не приводило к изменению концентрации натрия в сыворотке крови.

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

При применении дапагглифозина в дозе 10 мг/сут у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с неадекватным контролем гликемии и артериальной гипертензией, получающих блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы АПФ, в том числе в комбинации с другим гипотензивным препаратом, было отмечено уменьшение показателя гликозилированного гемоглобина на 3,1 % и снижение систолического артериального давления на 4,3 мм рт.ст. через 12 недель терапии по сравнению с плацебо.

Фармакокинетика

Всасывание

После приёма внутрь дапагглифозин быстро и полностью всасывается в пищеварительном тракте и может приниматься как во время приёма пищи, так и вне его. Максимальная плазменная концентрация (С_{max}) обычно достигается в течение 2 часов после приёма натошак. Значения С_{max} и AUC (Area Under Curve — площадь под кривой «концентрация-время») увеличиваются пропорционально дозе дапаглифозина. Абсолютная биодоступность дапагглифозина при приёме внутрь в дозе 10 мг составляет 78 %. Приём пищи оказывал умеренное влияние на фармакокинетику дапагглифозина у здоровых добровольцев. Приём пищи с высоким содержанием жиров снижал С_{max} дапагглифозина на 50 %, удлинял время достижения максимальной концентрации в плазме крови примерно на 1 час, но не влиял на AUC по сравнению с приёмом натошак. Эти изменения не являются клинически значимыми.

Распределение

Связывание дапагглифозина с белками плазмы составляет примерно 91 %. У пациентов с различными заболеваниями, например, с нарушениями функции почек или печени, этот показатель не изменялся.

Метаболизм

Дапагглифозин — С-связанный гликозид, агликон которого связан с глюкозой углерод-углеродной связью, что обеспечивает его устойчивость в отношении гликозидаз. Средний период полувыведения у здоровых добровольцев составляет 12,9 часа после однократного приёма дапагглифозина внутрь в дозе 10 мг. Дапагглифозин метаболизируется с образованием главным образом неактивного метаболита дапагглифозин-3-О-глюкуронида.

После приёма внутрь 50 мг 14С-дапагглифозина 61 % принятой дозы метаболизируется в дапагглифозин-3-О-глюкуронид, на долю которого приходится 42 % общей плазменной радиоактивности (по AUC 0-12). На долю неизменённого

На фоне применения инсулина и лекарственных средств, повышающих секрецию инсулина, может возникать . гипогликемия. Поэтому с целью снижения риска гипогликемии при совместном применении дапагглифозина с инсулином или препаратами, повышающим секрецию инсулина, может потребоваться снижение дозы инсулина или лекарственного препарата, повышающего секрецию инсулина.

Фармакокинетическое взаимодействие

Метаболизм дапагглифозина в основном осуществляется посредством глюкуронидной конъюгации под действием UGT1A9.

В ходе исследований in vitro дапагглифозин не ингибировал изоферменты системы цитохрома P450CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 и не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. В связи с этим не ожидается влияние дапагглифозина на метаболический клиренс сопутствующих ЛС, которые метаболизируются под действием этих изоферментов.

Влияние других лекарственных препаратов на дапагглифозин

Исследования взаимодействия с участием здоровых добровольцев, в основном принимавших однократную дозу дапагглифозина, показали, что метформин, пиоглитазон, ситаглиптин, глимепирид, voglibоза, гидрохлоротиазид, буметанид или симвастатин не оказывают влияние на фармакокинетику дапагглифозина.

После совместного применения дапагглифозина и рифампицина, индуктора различных активных транспортёров и ферментов, метаболизирующих лекарственных средств, отмечено снижение системной экспозиции (AUC) дапагглифозина на 22 % при отсутствии клинически значимого влияния на суточное выведение глюкозы почками. Не рекомендуется корректировать дозу дапагглифозина.

Клинически значимое влияние при применении с другими индукторами (например карбамазепин, фенитоин, фенobarбитал) не ожидается.

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

Влияние дапагглифозина на другие препараты

В исследованиях взаимодействий с участием здоровых добровольцев, в основном принимавших однократную дозу, дапагглифозин 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 МНО. Применение однократной дозы дапагглифозина 20 мг и симвастатина (субстрат 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, приёма растительных препаратов и употребления алкоголя на параметры фармакокинетики дапагглифозина не изучалось.

Особые указания

Применение у пациентов с нарушениями функции почек

Эффективность дапагглифозина 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 тяжёлой степени. Среди пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина <60 мл/мин или оцениваемая СКФ <60 мл/мин/1,73 м2) у большей доли пациентов, получавших дапагглифозин, отмечены повышение концентрации креатинина, фосфора, паратиреоидного гормона и артериальная гипотензия, чем у пациентов, получавших плацебо. Дапагглифозин противопоказан пациентам с почечной недостаточностью средней или тяжёлой степени (клиренс креатинина <60 мл/мин или оцениваемая СКФ <60 мл/мин/1,73 м2). Дапагглифозин не изучали при почечной недостаточности тяжёлой степени (клиренс креатинина <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 дапагглифозином и не реже 1 раза в год впоследствии;
- до начала приёма сопутствующих препаратов, которые могут снизить функцию почек, и периодически впоследствии;
- при нарушении функции почек, близком к средней степени тяжести, по крайней мере 2-4 раза в год. При снижении функции почек ниже значения С_г креатинина <60 мл/мин или оцениваемой СКФ <60 мл/мин/1,73 м2 необходимо прекратить приём дапагглифозина.

Применение у пациентов с нарушениями функции печени

В клинических исследованиях получены ограниченные данные применения дапагглифозина у пациентов с нарушениями функции печени. Экспозиция дапагглифозина увеличена у пациентов с нарушениями функции печени тяжёлой степени.

Применение у пациентов с риском снижения объёма циркулирующей крови развития артериальной гипотензии и/или нарушения электролитного баланса

В соответствии с механизмом действия дапагглифозин усиливает диурез, сопровождающийся небольшим снижением артериального давления. Диуретический эффект может быть более выраженным у пациентов с очень высокой концентрацией глюкозы в крови.

Дапагглифозин противопоказан пациентам, принимающим петлевые диуретики, или со сниженным объёмом циркулирующей крови, например вследствие острых заболеваний (таких как желудочно-кишечные заболевания). Следует соблюдать осторожность у пациентов, для которых вызванное дапагглифозином снижение артериального давления может представлять риск, например у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, артериальной гипотензией в анамнезе, получающих антигипертензивную терапию, или у пожилых пациентов. При приёме дапагглифозина рекомендуется тщательный мониторинг состояния объёма циркулирующей крови концентрации электролитов (например физикальный осмотр, измерение артериального давления, лабораторные анализы, включая гематокрит) на фоне сопутствующих состояний, которые могут приводить к снижению объёма циркулирующей крови. При снижении объёма циркулирующей крови рекомендуется временное прекращение приёма дапагглифозина до коррекции этого состояния.

Кетоацидоз

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

сахарным диабетом типа 1. Принимающие дапагглифозин 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 дапагглифозина и немедленно провести обследование пациента. дапагглифозина приходится 39 % общей плазменной радиоактивности. Доли остальных метаболитов по отдельности не превышают 5 % общей плазменной радиоактивности. Дапагглифозин-3-О-глюкуронид и другие метаболиты не оказывают фармакологического действие. Дапагглифозин-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

Дапагглифозин и его метаболиты выводятся преимущественно почками и только менее 2 % — в неизменённом виде. После приёма 50 мг 14С-дапагглифозина было обнаружено 96 % радиоактивности — 75 % в моче и 21 % - в фекалиях. Примерно 15 % радиоактивности, обнаруженной в фекалиях, приходилось на неизменённый дапагглифозин.3

Показания

Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к дапагглифозину; • сахарный диабет типа 1;
- диабетический кетоацидоз;
- почечная недостаточность средней и тяжёлой степени (СКФ <60 мл/мин/1,73 м2) или терминальная стадия почечной недостаточности;
- беременность;
- лактация;
- возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены
- пациенты, получающие петлевые диуретики, или со сниженным объёмом циркулирующей крови, например вследствие острых заболеваний (таких как желудочнокишечные);
- возраст 75 лет и старше (для начала терапии). С осторожностью
- Печёночная недостаточность тяжёлой степени;
- инфекции мочевыделительной системы;
- риск уменьшения объёма циркулирующей крови;
- пожилой возраст;
- хроническая сердечная недостаточность;
- повышенное значение гематокрита

Беременность и грудное вскармливание

Применение при беременности

Категория действия на плод по FDA — С. Адекватных и строго контролируемых исследований по безопасности применения дапагглифозина при беременности не проведено. Потенциальный риск для человека неизвестен. Экспериментальные исследования на животных выявили негативные эффекты воздействия дапагглифозина на плод. В период лечения женщины репродуктивного возраста должны пользоваться надёжными методами контрацепции. В случае наступления беременности, отсутствия менструации или при подозрении на возможную беременность пациентка должна сообщить об этом своему лечащему врачу.

Дапагглифозин противопоказан во время беременности.

Применение в период грудного вскармливания

Специальных исследований по безопасности применения дапагглифозина в период грудного вскармливания не проведено. Данных об экскреции дапагглифозина в человеческое молоко нет. Экспериментальные исследования выявили выделение дапагглифозина в молоко лактирующих животных. Следует отказаться от кормления грудью в случае применения препарата.

Способ применения и дозы

Режим дозирования устанавливает индивидуально, в зависимости от показаний, схемы терапии и лекарственной формы.

Внутри, независимо от приёма пищи. Рекомендуемая доза препарата составляет 5 мг один раз в сутки, можно увеличить до 10 мг в день у пациентов, переносящих 5 мг в день и нуждающихся в дополнительном гликемическом контроле.

Побочные действия

Инфекции и инвазии

Часто - вульвовагинит, бананит и подобные инфекции половых органов, инфекция мочевыводящих путей; нечасто — вульвовагинальный зуд.

Со стороны обмена веществ и нарушение питания

Очень часто — гипогликемия (при применении в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином); нечасто - снижение объёма циркулирующей крови, жажда.

Со стороны пищеварительного тракта

Нечасто-запор.

Со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто - повышенное потоотделение.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

Часто — боль в спине.

Со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто—диурез, полиурия; нечасто - никтурия.

Лабораторные и инструментальные данные

Дислипидия, повышение значения гематокрита; повышение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации мочевины в крови.

Передозировка

Дапагглифозин безопасен и хорошо переносится здоровыми добровольцами при однократном приёме в дозах до 500 мг (в 50 раз выше рекомендуемой дозы). Глюкоза определялась в моче после приёма (как минимум в течение 5 дней после приёма 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 приёме плацебо. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом типа 2, принимавших дапагглифозин 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 приёме плацебо, и не зависела от дозы. Частота развития побочных реакций, 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 дапагглифозина с помощью гемодиализа не изучалось.

Взаимодействие

Фармакодинамическое взаимодействие

Диуретики

Дапагглифозин может усиливать диуретический эффект тиазидных и петлевых диуретиков и повышать риск развития обезвоживания и артериальной гипотензии.

Инсулин и лекарственные препараты, повышающие секрецию инсулина

На фоне применения инсулина и лекарственных средств, повышающих секрецию инсулина, может возникнуть . гипогликемия. Поэтому с целью снижения риска гипогликемии при совместном применении дапагглифозина с инсулином или препаратами, повышающим секрецию инсулина, может потребоваться снижение дозы инсулина или лекарственного препарата, повышающего секрецию инсулина.

Факторы, предрасполагающие к развитию кетоацидоза, включают низкую функциональную активность бета-клеток, обусловленную нарушением функции поджелудочной железы (например, сахарный диабет типа 1, 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. Дапагглифозин следует применять с осторожностью у этих пациентов.

Инфекции мочевыводящих путей

При анализе объединённых данных применения дапагглифозина до 24 недель инфекции мочевыводящих путей ^аще отмечены при применении дапагглифозина в дозе 10 мг по сравнению с плацебо. 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 дапагглифозином.

Уросепсис и пиелонефрит

При постмаркетинговом применении дапагглифозина сообщалось о серьёзных инфекциях мочевыводящих путей, включая уросепсис и пиелонефрит, требующих госпитализации пациентов, принимающих дапагглифозин 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.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов более вероятно нарушение функции почек и/или применение антигипертензивных средств, которые могут влиять на функцию почек, такие как ингибиторы АПФ и АРА II типа 1. Для пожилых пациентов применимы те же рекомендации при нарушении функции почек, как и для всех популяций пациентов.

В группе пациентов в возрасте ≥65 лет у большей доли пациентов, получавших дапагглифозин, 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 коцентрации креатинина в сыворотке крови, большинство случаев было транзиторными и обратимыми.

У пожилых пациентов риск снижения ОЦК может быть выше, и более вероятен приём диуретиков. У большей доли пациентов в возрасте >65 лет, получавших дапагглифозин, отмечены нежелательные реакции, связанные со снижением объёма циркулирующей крови.

Опыт применения дапагглифозина у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничен. Противопоказано начинать терапию дапагглифозином в этой популяции.

Хроническая сердечная недостаточность

Опыт применения дапагглифозина у пациентов с XCH II-II функционального класса по классификации NYHA ограничен, и в ходе клинических исследований дапагглифозин не применялся у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III—IV функционального класса NYHA.

Повышение значения гематокрита

При применении дапагглифозина наблюдалось повышение гематокрита, в связи с чем следует соблюдать осторожность у пациентов с повышенным значением гематокрита.

Оценки результатов анализа мочи

Вследствие механизма действия дапагглифозина результаты анализа мочи на глюкозу у пациентов, принимающих дапагглифозин, 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 ненадёжным методом для пациентов, принимающих ингибиторы SGLT2. Для оценки гликемического контроля следует использовать альтернативные методы.

Произведено для:

 **Star pharma**

Лондон, Великобритания

Производитель: