ЛП-005718 от 08.02.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Кутерн

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: ЛП-005718

Торговое наименование: Кутерн

Международное непатентованное или группировочное наименование: дапаглифлозин + саксаглиптин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Состав

Одна таблетка содержит:

Ядро таблетки: действующее вещество: дапаглифлозина пропандиола моногидрат 12,3 мг, в пересчете на дапаглифлозин 10 мг; *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 134,7 мг, лактоза безводная 40,0 мг, кроскармеллоза натрия 8,0 мг, кремния диоксид коллоидный/кремния диоксид дентальный 3,0 мг, магния стеарат 2,0 мг; *первый слой (защитная оболочка): вспомогательные вещества:* Опадрай® II белый[1] 6,0 мг, 1 М раствор хлористоводородной кислоты q.s., натрия гидроксид q.s., вода очищенная q.s.; *второй слой (активный): действующее вещество:* саксаглиптин[2] 5,0 мг; *вспомогательные вещества:* Опадрай® II белый[1] 10,0 мг, 1 М раствор хлористоводородной кислоты q.s., натрия гидроксид q.s., вода очищенная q.s.; *третий слой (окрашенный): вспомогательные вещества:* Опадрай® II желтовато-коричневый[3] 7,0 мг, 1 М раствор хлористоводородной кислоты q.s., натрия гидроксид q.s., вода очищенная q.s.; *чернила для нанесения надписи:* чернила Опакод® синий[4] q.s.

[1] Опадрай® II белый содержит спирт поливиниловый (40,0 %) (Е1203), титана диоксид (25,0 %) (Е171), макрогол/ПЭГ (20,2 %) (Е1521), тальк (14,8 %) (Е553b).

[2] В таблетке саксаглиптин присутствует в виде саксаглиптина гидрохлорида в количестве 5,95 мг.

[3] Опадрай® II желтовато-коричневый содержит спирт поливиниловый (40,0 %) (Е1203), титана диоксид (19,6 %) (Е171), макрогол/ПЭГ (20,2 %) (Е1521), тальк (14,8 %) (Е553b), железа оксид желтый (5,0 %) (Е172), железа оксид красный (0,42 %) (Е172).

[4] Чернила Опакод® синий для нанесения надписи содержат шеллак 45 % в этаноле 55,4 %

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

(м/м), FD&C синий № 2/ индигокармина алюминиевый лак 16,0 % (м/м) (Е132), аммония гидроксид 0,1 % (28 %, Е527). Смесь спирта изопропилового 3,0 %, спирта *н*-бутилового 15,0 % и пропиленгликоля 10,5 % (Е1520), используется в качестве основы для чернил; указанные растворители удаляются в процессе высушивания.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой от светло-коричневого до коричневого цвета, с надписями «5/10» на одной стороне и «1122» на другой стороне, нанесёнными синими чернилами.

Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для перорального применения комбинированное (ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа + дипептидилпептидазы-4 ингибитор)

Код АТХ: A10BD21

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Препарат Кутерн объединяет два средства с взаимодополняющими механизмами действия для улучшения гликемического контроля: дапаглифлозин и саксаглиптин. Дапаглифлозин, селективный ингибитор натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (SGLT2), подавляет реабсорбцию глюкозы в почках независимо от инсулина. Саксаглиптин, селективно ингибируя активность фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), увеличивает глюкозозависимую секрецию инсулина (эффект инкретина). Действие обоих лекарственных средств регулируется концентрацией глюкозы в плазме крови.

Комбинация обоих средств клинически значимо снижает концентрацию гликированного гемоглобина (HbA1c), улучшая гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Хотя саксаглиптин не оказывает влияния на массу тела, выведение глюкозы с мочой (глюкозурия), вызываемое дапаглифлозином, сопровождается потерей калорий и снижением массы тела.

Дапаглифлозин

Дапаглифлозин является мощным, селективным и обратимым ингибитором SGLT2. SGLT2 экспрессируется в проксимальных почечных канальцах и отвечает за реабсорбцию глюкозы из клубочкового фильтрата обратно в кровоток. Ингибируя SGLT2, дапаглифлозин уменьшает реабсорбцию глюкозы и снижает почечный порог для глюкозы,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

тем самым усиливая ее выведение почками. В результате снижается концентрация глюкозы в плазме крови натощак и после приема пищи. Повышенная экскреция глюкозы с мочой с ингибированием SGLT2 вызывает осмотический диурез и может привести к снижению систолического артериального давления (САД). Еще одним эффектом является увеличение гематокрита.

Дапаглифлозин не нарушает нормальную продукцию эндогенной глюкозы в ответ на гипогликемию. Выведение глюкозы почками, вызванное дапаглифлозином, сопровождается потерей калорий и снижением массы тела, в основном, за счет уменьшения массы жировой ткани, в том числе, висцерального жира.

Саксаглиптин

Саксаглиптин является мощным, селективным, обратимым, конкурентным ингибитором фермента ДПП-4, отвечающего за расщепление гормонов инкретинов. При повышении концентрации глюкозы в крови гормоны инкретины, глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), усиливают синтез инсулина и его высвобождение из бета-клеток поджелудочной железы. ГПП-1 также снижает секрецию глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы, что приводит к уменьшению продукции глюкозы в печени. Повышая и длительно сохраняя концентрацию активных инкретинов, саксаглиптин увеличивает высвобождение инсулина и снижает концентрацию глюкагона в кровотоке, тем самым, снижая концентрации глюкозы натощак и после приема пищи у пациентов с СД2.

Фармакодинамические эффекты

Дапаглифлозин

Увеличение выделения глюкозы с мочой наблюдалось у здоровых добровольцев и пациентов с СД2 после приема дапаглифлозина. У пациентов с СД2 при применении дапаглифлозина в дозе 10 мг в сутки с мочой выделилось около 70 г глюкозы (соответствует 280 ккал/сутки) в течение 12 недель. Доказательства устойчивой экскреции глюкозы наблюдались у пациентов с СД2 при применении дапаглифлозина в дозе 10 мг в сутки на протяжении до 2 лет. Экскреция мочевой кислоты с мочой также повышается транзиторно (в течение 3–7 дней) и сопровождается устойчивым снижением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Через 24 недели снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке варьировало от -48,3 до -18,3 мкмоль/л (от -0,87 до -0,33 мг/дл).

Саксаглиптин

Применение саксаглиптина вызывало ингибирование активности фермента ДПП-4 на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

протяжении 24-часового периода у пациентов с СД2. Ингибирование активности ДПП-4 в плазме саксаглиптином в течение как минимум 24 часов после перорального применения саксаглиптина обусловлено высокой эффективностью, высокой аффинностью и длительным связыванием с активным центром. Пероральная нагрузка глюкозой приводила к 2–3-кратному увеличению уровней циркулирующих ГПП-1 и ГИП, снижению концентрации глюкагона и повышению чувствительности бета-клеток, что приводило к увеличению концентрации инсулина и С-пептида. Повышение уровня инсулина в бета-клетках поджелудочной железы и снижение уровня глюкагона в альфа-клетках поджелудочной железы были связаны с более низкими концентрациями глюкозы натощак и снижением колебания уровня глюкозы после пероральной нагрузки глюкозой или приема пищи.

Клиническая эффективность и безопасность

Терапия дапаглифлозином и саксаглиптином (комбинированная или дополнительная терапия) во всех дозах приводила к клинически значимым и статистически значимым улучшениям в отношении концентрации HbA1c по сравнению с исследуемыми группами активного сравнения или плацебо.

Гликемический контроль

Сопутствующая терапия дапаглифлозином и саксаглиптином у пациентов с неадекватным контролем гликемии на фоне приема метформина

В 24-недельном исследовании комбинации дапаглифлозина 10 мг и саксаглиптина 5 мг в добавление к метформину модифицированного высвобождения в сравнении с дапаглифлозином 10 мг или саксаглиптином 5 мг в добавление к метформину модифицированного высвобождения принимали участие пациенты с СД2 и неадекватным контролем гликемии на фоне монотерапии метформином.

В группе комбинации дапаглифлозина и саксаглиптина было достигнуто существенно большее снижение концентрации HbA1c через 24 недели по сравнению с группой дапаглифлозина и группой саксаглиптина. Скорректированное среднее изменение концентрации HbA1c от исходного значения составило -1,47 % у пациентов, получавших комбинацию дапаглифлозина 10 мг и саксаглиптина 5 мг с метформином модифицированного высвобождения, -1,20 % у пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг с метформином модифицированного высвобождения, и -0,88 % у пациентов, получавших саксаглиптин 5 мг с метформином модифицированного высвобождения.

В целом, среднее снижение концентрации HbA1c от исходных значений было более выражено у пациентов с более высокой исходной концентрацией HbA1c.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

Добавление дапаглифлозина пациентам с неадекватным контролем гликемии на фоне терапии саксаглиптином и метформином

В 24-недельном исследовании с последующим его продлением до 52 недель последовательное добавление дапаглифлозина 10 мг к саксаглиптину 5 мг и метформину сравнивали с добавлением плацебо к саксаглиптину 5 мг и метформину у пациентов с неадекватным контролем гликемии на фоне терапии метформином и саксаглиптином.

Через 24 недели в группе дапаглифлозина в добавление к саксаглиптину и метформину было достигнуто статистически значимо большее снижение концентрации HbA1c по сравнению с группой плацебо в добавление к саксаглиптину и метформину: скорректированное среднее изменение концентрации HbA1c от исходного значения составило, соответственно, -0,82 % и -0,10 %. Эффект в отношении снижения концентрации HbA1c через 24 недели терапии сохранялся до 52 недель.

Профиль безопасности саксаглиптина при его добавлении к дапаглифлозину и метформину в долгосрочном периоде лечения соответствовал профилю безопасности, наблюдавшемуся ранее в клинических исследованиях сопутствующей терапии, а также профилю безопасности, наблюдавшемуся в течение 24-недельного периода лечения в этом исследовании.

Добавление саксаглиптина пациентам с неадекватным контролем гликемии на фоне терапии дапаглифлозином и метформином

В 24-недельном исследовании с последующим его продлением до 52 недель последовательное добавление саксаглиптина 5 мг к дапаглифлозину 10 мг и метформину сравнивали с добавлением плацебо к дапаглифлозину 10 мг и метформину у пациентов с СД2 и неадекватным контролем гликемии на фоне терапии метформином и дапаглифлозином.

Через 24 недели в группе саксаглиптина в добавление к дапаглифлозину и метформину было достигнуто статистически значимо большее снижение концентрации HbA1c по сравнению с группой плацебо в добавление к дапаглифлозину и метформину: скорректированное среднее изменение концентрации HbA1c от исходного значения составило, соответственно, -0,51 % и -0,16 %. Эффект в отношении снижения концентрации HbA1c через 24 недели терапии сохранялся до 52 недель.

Профиль безопасности саксаглиптина при его добавлении к дапаглифлозину и метформину в долгосрочном периоде лечения соответствовал профилю безопасности, наблюдавшемуся ранее в клинических исследованиях сопутствующей терапии, а также профилю безопасности, наблюдавшемуся в течение 24-недельного периода лечения в этом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

исследовании.

Масса тела

Терапия комбинацией дапаглифлозина и саксаглиптина приводила к снижению массы тела от исходного значения. В исследовании сопутствующей терапии дапаглифлозином и саксаглиптином у пациентов с неадекватным контролем гликемии на фоне приема метформина скорректированное среднее изменение массы тела через 24 недели от исходного значения (исключая данные пациентов, которым были назначены дополнительные сахароснижающие препараты) составило -2,05 кг в группе комбинации дапаглифлозина 10 мг, саксаглиптина 5 мг и метформина, -2,39 кг в группе дапаглифлозина 10 мг и метформина, тогда как в группе саксаглиптина 5 мг и метформина изменения массы тела отмечено не было (0,00 кг).

Артериальное давление

Терапия комбинацией дапаглифлозина и саксаглиптина приводила к снижению САД на 1,3–2,2 мм рт. ст. от исходного значения и диастолического артериального давления (ДАД) на 0,5–1,2 мм рт. ст. Умеренное снижение АД сохранялось с течением времени, к 24 неделе терапии САД < 130 мм рт. ст. или ДАД < 80 мм рт. ст. было отмечено у схожего количества пациентов в группах лечения.

Применение у пациентов с СД2 и нарушением функции почек

Дапаглифлозин

Пациенты с нарушением функции почек средней степени тяжести (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) от ≥ 45 до < 60 мл/мин/1,73 м^2)

Эффективность в отношении регулирования уровня гликемии, а также безопасность дапаглифлозина оценивались в двух специализированных исследованиях, в которых приняли участие пациенты с почечной недостаточностью средней степени тяжести.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в общей сложности принял участие 321 взрослый пациент с СД2 и рСКФ от ≥ 45 до < 60 мл/мин/1,73 м^2 (подгруппа пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 3а стадии с почечной недостаточностью средней степени тяжести) с неадекватным контролем гликемии на текущей схеме лечения. В ходе исследования пациенты принимали дапаглифлозин 10 мг или плацебо. Лечение дапаглифлозином 10 мг (n = 159) на протяжении 24 недель демонстрировало значимое улучшение таких показателей, как концентрация HbA1c, концентрация глюкозы в плазме крови натощак, масса тела и САД

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

по сравнению с плацебо (n = 161). Среднее изменение концентрации HbA1c от исходного уровня и скорректированное на плацебо среднее изменение концентрации HbA1c составило -0,37 % и -0,34 %, соответственно. Среднее изменение концентрации глюкозы в плазме крови натощак от исходного уровня и скорректированное на плацебо среднее значение концентрации глюкозы в плазме крови натощак составило -21,46 мг/дл и -16,59 мг/дл, соответственно. Среднее значение снижения массы тела (в процентах) и скорректированное на плацебо среднее значение снижения массы тела составило -3,42 % и -1,43 %, соответственно. Среднее снижение САД в положении сидя и скорректированное на плацебо среднее значение снижения САД составило -4,8 мм рт. Ст. и -3,1 мм рт. Ст., соответственно.

Профиль безопасности дапаглифлозина в исследовании соответствовал таковому в общей популяции пациентов с СД2. Среднее значение рСКФ исходно снижалось в течение периода лечения в группе дапаглифлозина, а затем находилось в стабильном состоянии на протяжении 24-недельного периода лечения (-3,39 мл/мин/1,73 м^2 для дапаглифлозина и -0,90 мл/мин/1,73 м^2 для плацебо). Через 3 недели после прекращения приема дапаглифлозина среднее изменение рСКФ от исходного значения в группе дапаглифлозина было сходно со средним изменением в группе плацебо (0,57 мл/мин/1,73 м^2 для дапаглифлозина и -0,04 мл/мин/1,73 м^2 для плацебо).

Сердечно-сосудистая безопасность

В объединенных данных трех клинических исследований документированные и подтвержденные сердечно-сосудистые события были зарегистрированы в общей сложности у 1,0 % пациентов в группе саксаглиптина, дапаглифлозина и метформина, у 0,6 % пациентов в группе саксаглиптина и метформина и у 0,9 % пациентов в группе дапаглифлозина и метформина.

Исследование сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД2

Исследований для изучения сердечно-сосудистых исходов на фоне терапии дапаглифлозином и саксаглиптином не проводилось.

Применение у пациентов с СД2 и сердечно-сосудистым заболеванием

Дапаглифлозин

Исследование влияния дапаглифлозина на сердечно-сосудистые события (DECLARE) представляло собой международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование, проведенное с целью определения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

влияния дапаглифлозина по сравнению с плацебо на сердечно-сосудистые исходы при добавлении к текущей базовой терапии. У всех пациентов был СД2 и либо по крайней мере два дополнительных сердечно-сосудистых фактора риска (возраст ≥ 55 лет у мужчин или ≥ 60 лет у женщин и, по крайней мере, один из перечисленных факторов – дислипидемия, артериальная гипертензия или табакокурение в настоящем времени), либо диагностированное сердечно-сосудистое заболевание.

Первичными конечными точками были время до первого события сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или ишемического инсульта (MACE) и время до первого события госпитализации по поводу сердечной недостаточности или сердечно-сосудистой смерти. Вторичными конечными точками были комбинированная конечная точка со стороны функции почек и смертность от всех причин.

Дапаглифлозин в дозе 10 мг продемонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с плацебо в отношении смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда или ишемического инсульта (односторонний $p < 0,001$) и превосходство над плацебо в предотвращении госпитализации по поводу сердечной недостаточности или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Разница в эффекте лечения была обусловлена влиянием на частоту госпитализации по поводу сердечной недостаточности без различия в отношении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Преимущество лечения дапаглифлозином по сравнению с плацебо наблюдалось как у пациентов с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием, так и без него, с сердечной недостаточностью и без нее на момент начала исследования, и отмечалось в ключевых подгруппах, включая возраст, пол, функцию почек (рСКФ) и регион. Превосходство дапаглифлозина над плацебо в отношении MACE не было продемонстрировано. Поэтому комбинированная конечная точка в отношении функции почек и смертность от всех причин не оценивались в рамках процедуры подтверждающего тестирования.

Саксаглиптин

В исследовании SAVOR (оценка сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сахарным диабетом, принимающих саксаглиптин) было показано, что саксаглиптин не увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений (таких как смерть от ССЗ, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный ишемический инсульт) по сравнению с плацебо при добавлении к стандартной базовой терапии (относительный риск (ОР) 1,00; 95 % ДИ 0,89, 1,12).

Не отмечено увеличения риска вторичной комбинированной конечной точки, включавшей в себя смерть от ССЗ, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный ишемический инсульт, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности, нестабильной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

стенокардии или реваскуляризации коронарных артерий, по сравнению с плацебо (ОР 1,02; 95 % ДИ 0,94, 1,11). Общая смертность была сопоставимой в группах саксаглиптина и плацебо (ОР 1,11; 95 % ДИ 0,96, 1,27).

В исследовании было отмечено увеличение частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности в группе саксаглиптина (3,5 %) по сравнению с группой плацебо (2,8 %) с номинальной статистической значимостью (т. е. без выполнения поправки для множественных конечных точек) в пользу плацебо (ОР 1,27; 95 % ДИ 1,07, 1,51; Р = 0,007). У пациентов с сердечной или почечной недостаточностью в анамнезе, получавших саксаглиптин, не было отмечено более высокой частоты первичной комбинированной конечной точки, вторичной комбинированной конечной точки и общей смертности по сравнению с группой плацебо.

В группе саксаглиптина динамика значения HbA1c была достоверно более выраженной, а процент пациентов, достигших целевого значения HbA1c, был выше, чем в группе плацебо. При этом интенсификация гипогликемической терапии или добавление инсулина в группе саксаглиптина потребовались значительно меньшему количеству пациентов, чем в группе плацебо.

Фармакокинетика

Биоэквивалентность таблетки препарата Кутерн 10 мг+5 мг и раздельно принятых таблеток дапаглифлозина 10 мг и саксаглиптина 5 мг подтверждена в исследовании у здоровых добровольцев с однократным приемом препаратов натощак.

Прием препарата Кутерн с пищей с высоким содержанием жиров снижает максимальную плазменную концентрацию (C_{max}) дапаглифлозина на 35 % и увеличивает время ее достижения (T_{max}) примерно на 1,5 ч, но не влияет на площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) по сравнению с приемом натощак. Эти изменения не являются клинически значимыми. Прием пищи не влияет на фармакокинетику саксаглиптина. Препарат Кутерн можно принимать независимо от приема пищи.

Абсорбция

Дапаглифлозин

После приема внутрь дапаглифлозин быстро и полностью всасывается и может применяться независимо от приема пищи. C_{max} обычно достигается в течение 2 ч после приема натощак. Значения C_{max} и AUC увеличиваются пропорционально дозе дапаглифлозина. Абсолютная биодоступность дапаглифлозина после приема внутрь в дозе 10 мг составляла 78 %.

Саксаглиптин

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

Саксаглиптин быстро всасывается после приема внутрь натощак с достижением C_{max} саксаглиптина и его основного метаболита в течение 2 и 4 ч (T_{max}), соответственно. При увеличении дозы саксаглиптина отмечается пропорциональное увеличение значений C_{max} и AUC саксаглиптина и его основного метаболита, дозозависимость наблюдалась вплоть до дозы 400 мг. После однократного приема саксаглиптина внутрь в дозе 5 мг здоровыми добровольцами средние значения AUC саксаглиптина и его основного метаболита в плазме составили 78 нг ч/мл и 214 нг ч/мл, а значения C_{max} в плазме – 24 нг/мл и 47 нг/мл, соответственно. Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} и AUC саксаглиптина были менее 12 %. После приема внутрь всасывается не менее 75 % принятой дозы саксаглиптина.

Распределение

Дапаглифлозин

Дапаглифлозин примерно на 91 % связывается с белками. При различных заболеваниях (например, нарушение функции почек или печени) этот показатель не меняется.

Саксаглиптин

Связывание саксаглиптина и его основного метаболита с белками плазмы крови *in vitro* было ниже предела обнаружения, поэтому можно предположить, что изменения белкового состава крови при различных заболеваниях (например, нарушение функции почек или печени) не будут влиять на распределение саксаглиптина.

Метаболизм

Дапаглифлозин

Дапаглифлозин метаболизируется с образованием, главным образом, неактивного метаболита дапаглифлозин-3-О-глюкуронида. После приема внутрь 50 мг ^{14}C-дапаглифлозина 61 % принятой дозы метаболизировалось в дапаглифлозин-3-О-глюкуронид, на долю которого приходится 42 % общей плазменной радиоактивности (по $AUC_{0\text{-}12\ ч}$), а на долю неизмененного дапаглифлозина – 39 % общей плазменной радиоактивности. Дапаглифлозин-3-О-глюкуронид или другие метаболиты не оказывают гипогликемического действия. Дапаглифлозин-3-О-глюкуронид формируется под действием фермента уридин-5'-дифосфо-глюкуронозилтрансферазы 1А9 (UGT1A9), присутствующего в печени и почках, а изоферменты цитохрома Р450 (CYP) вовлечены в метаболизм у человека в меньшей степени.

Саксаглиптин

Метаболизм саксаглиптина, главным образом, происходит под действием изофермента CYP3A4/5. Основной метаболит саксаглиптина, 5-гидроксисаксаглиптин, также является селективным, обратимым, конкурентным ингибитором ДПП-4, действие которого в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

отношении ДПП-4 выражено в 2 раза слабее, чем у саксаглиптина.

Выведение

Дапаглифлозин

Дапаглифлозин и его метаболиты выводятся, преимущественно, почками и только менее 2 % выводится в неизмененном виде. После приема 50 мг ^{14}C-дапаглифлозина было обнаружено 96 % радиоактивности: 75 % в моче и 21 % в фекалиях. Примерно 15 % радиоактивности, обнаруженной в фекалиях, приходилось на неизмененный дапаглифлозин.

Саксаглиптин

Саксаглиптин выводится почками и печенью. После однократного приема 50 мг ^{14}C-саксаглиптина 24 % дозы выводились почками в виде саксаглиптина и 36 % – в виде основного метаболита. Общая радиоактивность, обнаруженная в моче, соответствовала 75 % принятой дозы саксаглиптина. Средний почечный клиренс саксаглиптина (примерно 230 мл/мин) был выше средней расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) (примерно 120 мл/мин), что указывает на активную почечную экскрецию. Для основного активного метаболита почечный клиренс был сопоставим с рСКФ. Около 22 % общей радиоактивности было обнаружено в фекалиях.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Нарушение функции почек

Дапаглифлозин

В равновесном состоянии (прием дапаглифлозина 1 раз в сутки в дозе 20 мг в течение 7 дней) средняя системная экспозиция дапаглифлозина у пациентов с СД2 и нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени была на 32 %, 60 % и 87 % выше, соответственно, чем у пациентов с СД2 и нормальной функцией почек. При приеме в дозе 20 мг 1 раз в сутки более высокая системная экспозиция дапаглифлозина у пациентов с СД2 и нарушением функции почек не приводила к соответствующему увеличению клиренса глюкозы почками или экскреции глюкозы в течение суток. Суточная экскреция глюкозы почками в равновесном состоянии зависела от состояния функции почек: у пациентов с СД2 и нормальной функцией почек, или с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени в сутки выводилось 85, 52, 18 и 11 г глюкозы, соответственно. Неизвестно, оказывает ли гемодиализ влияние на экспозицию дапаглифлозина.

Саксаглиптин

Степень нарушения функции почек не влияла на C_{max} саксаглиптина и его основного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

метаболита. У пациентов с нарушением функции почек легкой степени (клиренс креатинина (КК) > 50 до ≤ 80 мл/мин) значения AUC саксаглиптина и его основного метаболита были, соответственно, в 1,2 и 1,7 раза выше, чем аналогичные показатели у лиц с нормальной функцией почек. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК от 30 до ≤ 50 мл/мин) или тяжелой степени (КК < 30 мл/мин), а также у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих гемодиализ, значения AUC саксаглиптина и его основного метаболита были, соответственно, в 2,1 и 4,5 раза выше, чем аналогичные показатели у лиц с нормальной функцией почек.

Нарушение функции печени

Дапаглифлозин

У пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (классы А и В по Чайлд-Пью, соответственно) средние значения C_{max} и AUC дапаглифлозина были, соответственно, на 12 % и 36 % выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Данные различия не являются клинически значимыми. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью) средние значения C_{max} и AUC дапаглифлозина были на 40 % и 67 % выше, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами.

Саксаглиптин

У пациентов с нарушением функции печени по сравнению со здоровыми добровольцами средние значения C_{max} и AUC саксаглиптина после однократного приема в дозе 10 мг были выше на 8 % и 77 %, соответственно. Значения C_{max} и AUC основного метаболита были ниже на 59 % и 33 %, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами.

Индекс массы тела, пожилой возраст, пол, раса

Индекс массы тела, возраст > 65 лет, пол и раса не оказывали значимого влияния на фармакокинетику дапаглифлозина и саксаглиптина.

Дети и подростки

Исследования по изучению фармакокинетики препарата у детей не проводились.

Показания к применению

Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с недостаточным гликемическим контролем на фоне терапии дапаглифлозином или у пациентов, которые уже получали комбинацию дапаглифлозина и саксаглиптина в виде монопрепаратов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

Противопоказания

- Гиперчувствительность к дапаглифлозину, саксаглиптину и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата.
- Серьезная реакция гиперчувствительности, включая анафилактическую реакцию, анафилактический шок и ангионевротический отек, к ингибиторам ДПП-4.
- Сахарный диабет 1 типа.
- Диабетический кетоацидоз.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени.
- Нарушение функции почек от средней до тяжелой степени (рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м^2), терминальная стадия почечной недостаточности.
- Пациенты, принимающие «петлевые» диуретики, или со сниженным объемом циркулирующей крови, например, вследствие острых заболеваний (таких как желудочно-кишечные заболевания).
- Пожилые пациенты в возрасте 75 лет и старше (для начала терапии препаратом Кутерн).
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы и глюкозо-галактозная непереносимость.
- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены).

С осторожностью: инфекции мочевыводящих путей; риск снижения объема циркулирующей крови (ОЦК); у пожилых пациентов (в возрасте ≥ 65 лет и менее 75 лет); хроническая сердечная недостаточность; повышенное значение гематокрита; панкреатит в анамнезе (связь между приемом препарата и повышенным риском развития панкреатита не установлена); у пациентов с наличием ССЗ в анамнезе; получающих гипотензивную терапию или с эпизодами гипотензии в анамнезе; у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Адекватные и хорошо контролируемые исследования эффективности и безопасности комбинированного препарата Кутерн или его действующих веществ у беременных женщин не проводились. В исследованиях дапаглифлозина на крысах отмечено токсическое воздействие на развитие почек в период, соответствующий второму и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

третьему триместрам беременности человека. В исследованиях саксаглиптина у животных отмечена токсичность в отношении репродуктивной функции при применении больших доз. Прием препарата Кутерн во время беременности противопоказан. В случае диагностирования беременности терапия препаратом Кутерн должна быть прекращена.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, проникают ли дапаглифлозин или саксаглиптин, и/или их метаболиты в грудное молоко человека. Доступные фармакодинамические/токсикологические данные у животных свидетельствуют о проникновении дапаглифлозина/метаболитов в молоко, а также о фармакологически опосредованном влиянии на потомство, находящееся на грудном вскармливании. В исследованиях на животных отмечено проникновение саксаглиптина и/или метаболита в молоко. Прием препарата Кутерн в период грудного вскармливания противопоказан.

Способ применения и дозы

Внутрь, один раз в сутки в дозе 10 мг + 5 мг (по одной таблетке) в любое время, независимо от приема пищи.

Таблетку следует проглатывать целиком.

В случае если очередной прием препарата пропущен и до следующего приема остается 12 часов и более, следует принять дозу препарата. Если очередной прием препарата пропущен, но до следующего приема остается менее 12 часов, пропущенную дозу не следует принимать, а следующую дозу принять в обычное время.

Применение у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Препарат Кутерн можно применять пациентам с нарушением функции почек легкой степени тяжести.

Эффективность дапаглифлозина в отношении снижения уровня глюкозы зависит от функции почек. До начала терапии, а также периодически в течение терапии препаратом Кутерн следует оценивать функцию почек. Препарат Кутерн противопоказан пациентам с нарушением функции почек от средней до тяжелой степени с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м^2 или с терминальной стадией почечной недостаточности (см. разделы «Противопоказания», «Побочное действие» и «Особые указания»).

Пациенты с нарушением функции печени

Препарат Кутерн можно применять у пациентов с печеночной недостаточностью. Безопасность и эффективность препарата Кутерн у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени не изучались (см. раздел «Фармакокинетика»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

Дети и подростки до 18 лет

Безопасность и эффективность препарата Кутерн у детей и подростков (младше 18 лет) не установлены.

Пожилые пациенты

Ввиду того, что у пожилых пациентов чаще встречаются нарушения функции почек, следует соблюдать осторожность при назначении препарата данной категории пациентов в зависимости от функции почек (см. раздел «Особые указания»). Поскольку опыт применения препарата у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничен, противопоказано начинать терапию препаратом Кутерн в этой популяции (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с риском снижения ОЦК

У пациентов со снижением ОЦК необходимо скорректировать это состояние до начала применения препарата Кутерн (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Побочное действие

Профиль безопасности комбинации дапаглифлозина/саксаглиптина

Безопасность применения комбинации дапаглифлозина 10 мг и саксаглиптина 5 мг оценивалась у 1169 взрослых пациентов с СД2 в рамках комплексной оценки данных по безопасности из трех плацебо-контролируемых клинических исследований или исследований с активным контролем 3 фазы продолжительностью до 52 недель (см. раздел «Фармакодинамика»). Под тремя исследованиями, из которых анализируют объединенные данные по безопасности 1169 взрослых пациентов, понимают: исследование комбинации саксаглиптина и дапаглифлозина с метформином (492 пациента); исследование комбинации саксаглиптина с метформином (336 пациентов); и исследование комбинации дапаглифлозина с метформином (341 пациент).

Наиболее частыми нежелательными реакциями, отмеченными на фоне применения лекарственного препарата Кутерн, были инфекция верхних дыхательных путей (категория частоты – очень часто), гипогликемия при применении в комбинации с производным сульфонилмочевины (категория частоты – очень часто), а также инфекция мочевыводящих путей (категория частоты – часто) (см. раздел «Особые указания»).

Перечень нежелательных реакций (НР) в виде таблицы

В таблице 1 представлены НР, отмеченные на фоне приема препарата Кутерн. Профиль безопасности основан на обобщенных данных клинических исследований комбинации дапаглифлозина с саксаглиптином, объединенных данных по безопасности, а также клинических исследований, пострегистрационных исследований безопасности и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

пострегистрационного опыта применения монокомпонентов. НР перечислены по классу систем и органов и абсолютной частоте. Категории частоты определялись следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000) и неуточненной частоты (невозможно оценить частоту исходя из имеющихся данных).

Таблица 1 Сводная таблица зарегистрированных нежелательных реакций

Класс систем органов	**Очень часто**	**Часто[A]**	**Нечасто[B]**	**Редко**	**Очень редко**	**Неуточненной частоты**
Инфекционные и паразитарные заболевания	Инфекция верхних дыхательных путей[1]	Инфекция мочевыводящих путей[2], вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции[3], гастроэнтерит[D]	Грибковая инфекция		Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)[C,F,7]	
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности[C]	Анафилактические реакции, включая анафилактический шок[C]		
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипогликемия[D] (при применении в комбинации с производным сульфонилмочевины)	Дислипидемия[4]	Снижение ОЦК[F], жажда	Диабетический кетоацидоз[F,G,7]		
Нарушения со стороны нервной		Головная боль, головокружение				

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

системы						
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Боль в животе[C], диарея, диспепсия[D], гастрит[D], тошнота[C], рвота[D]	Запор, сухость во рту, панкреатит[C]			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Кожная сыпь[5]	Дерматит[C], кожный зуд[C], крапивница[C]	Ангионевротический отек[C]		Буллезный пемфигоид[C,7]
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Артралгия, боль в спине, миалгия[D]				
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Дизурия, полиурия[D,6]	Никтурия			
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы			Эректильная дисфункция, генитальный зуд, вульвовагинальный зуд			
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Повышенная утомляемость[D], периферический отек[D]				
Лабораторные и инструментальные данные		Снижение почечного клиренса креатинина в	Повышение концентрации креатинина в крови в			

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

		период начала лечения[F], повышение значения гематокрита[E]	период начала лечения[F], повышение концентрации мочевины в крови, снижение массы тела			

[A] НР отмечены у ≥ 2 % пациентов, получавших комбинированную терапию дапаглифлозином и саксаглиптином, в объединенном анализе данных по безопасности, или у < 2 % пациентов в объединенном анализе данных по безопасности на основании частоты при применении монопрепаратов.

[B] Частота всех нечастых НР основана на данных применения монокомпонентов.

[C] НР выявлена в период пострегистрационного наблюдения за применением дапаглифлозина или саксаглиптина.

[D] НР отмечены у ≥ 2 % пациентов, получавших любой из монокомпонентов и на ≥ 1 % чаще, чем при применении плацебо, но не в объединенном анализе.

[E] Значения гематокрита > 55 % отмечены у 1,3 % пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг, по сравнению с 0,4 % пациентов, получавших плацебо.

[F] Частота определена на основании данных, полученных из программы клинических исследований дапаглифлозина.

[G] Данные получены из исследования сердечно-сосудистых исходов дапаглифлозина у пациентов с СД2 (DECLARE). Частота приведена на основе годовой частоты.

[1] Инфекция верхних дыхательных путей включает следующие предпочтительные термины: назофарингит, грипп, инфекция верхних дыхательных путей, фарингит, ринит, синусит, бактериальный фарингит, тонзиллит, острый тонзиллит, ларингит, вирусный фарингит и вирусная инфекция верхних дыхательных путей.

[2] Инфекция мочевыводящих путей включает следующие предпочтительные термины: инфекция мочевыводящих путей, инфекция мочевыводящих путей, вызванная *Escherichia*, пиелонефрит и простатит.

[3] Вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции включают следующие предпочтительные термины: вульвовагинальная грибковая инфекция, баланопостит, генитальная грибковая инфекция, вагинальная инфекция и вульвовагинит.

[4] Дислипидемия включает следующие предпочтительные термины: дислипидемия,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

гиперлипидемия, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия.

[5] Кожную сыпь отмечали при пострегистрационном применении дапаглифлозина и саксаглиптина. Предпочтительные термины, включенные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: кожная сыпь, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, макулёзная сыпь, макулопапулёзная сыпь, пустулёзная сыпь, везикулёзная сыпь и эритематозная сыпь.

[6] Полиурия включает следующие предпочтительные термины: полиурия и поллакиурия.

[7] См. раздел «Особые указания».

Описание отдельных нежелательных реакций

Генитальные инфекции

Нежелательные явления вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции, отмеченные в объединенном анализе данных по безопасности, отражали профиль безопасности дапаглифлозина. Генитальные инфекции отмечены у 3,0 % пациентов в группе дапаглифлозина + саксаглиптина + метформина, 5,9 % пациентов в группе дапаглифлозина + метформина и у 0,9 % пациентов в группе саксаглиптина + метформина. Большинство инфекций отмечено у женщин (84 % от всех пациентов с генитальными инфекциями); инфекции были слабо или умеренно выражены, развивались однократно и у большинства пациентов не приводили к прекращению терапии.

Инфекции мочевыводящих путей

В объединенном анализе данных по безопасности частота инфекций мочевыводящих путей была сбалансирована в 3 группах лечения: 5,7 % в группе дапаглифлозина/саксаглиптина/метформина, 5,6 % в группе дапаглифлозина/метформина и 7,4 % в группе саксаглиптина/ метформина. Большинство инфекций мочевыводящих путей было отмечено у женщин (81 % от всех пациентов с инфекциями мочевыводящих путей); инфекции были слабо или умеренно выражены, развивались однократно и у большинства пациентов не приводили к прекращению терапии.

Диабетический кетоацидоз (ДКА)

В крупном исследовании сердечно-сосудистых исходов при примененении дапаглифлозина у пациентов с СД2 (DECLARE), в котором 8574 пациента получали дапаглифлозин 10 мг, а 8569 пациентов получали плацебо со средней продолжительностью терапии 48 месяцев, случаи диабетического кетоацидоза были зарегистрированы у 27 пациентов в группе дапаглифлозина 10 мг и у 12 пациентов в группе плацебо. Данные явления возникали равномерно на протяжении периода

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

исследования. Из 27 пациентов с ДКА в группе дапаглифлозина 22 пациента получали сопутствующую терапию инсулином на момент развития нежелательного явления. Предрасполагающие к развитию ДКА факторы были ожидаемыми для популяции с СД2 (см. раздел «Особые указания»).

Гипогликемия

Общая частота гипогликемии (все зарегистрированные явления, включая явления с концентрацией глюкозы в плазме крови натощак ≤ 3,9 ммоль/л (70 мг/дл), измеренной центральной лабораторией) была низкой: 2,0 % в группе дапаглифлозина 10 мг и саксаглиптина 5 мг (комбинированная терапия) на фоне применения метформина, 2,3 % в группе применения дапаглифлозина с метформином и 0,6 % в группе применения саксаглиптина с метформином. Эпизодов тяжелой гипогликемии (определяется как симптоматический эпизод с концентрацией глюкозы в крови < 3,0 ммоль/л (54 мг/дл), требующий посторонней помощи) не отмечено, ни один пациент не прекратил исследуемую терапию из-за развития гипогликемии. Комбинированная терапия в сочетании с метформином приводила к более низкой частоте развития случаев гипогликемии по сравнению с применением инсулина или при применении производных сульфонилмочевины. Общая частота развития гипогликемии в исследовании продолжительностью 24 недели составила 12,7 % для комбинированной терапии в сочетании с метформином по сравнению с 33,1 % для терапии инсулином в сочетании метформином без применения призводных сульфонилмочевины. Общая частота развития гипогликемии в двух исследованиях продолжительностью 52 недели, в которых сравнивали комбинированную терапию с применением метформина с терапией глимепиридом (производное сульфонилмочевины), составила: для первого исследования: 4,2 % для комбинированной терапии с применением метформина по сравнению с 27,9 % для терапии глимепиридом в комбинации с метформином и 2,9 % для терапии дапаглифлозином в комбинации с метформином; для второго исследования: 18,5 % для комбинированной терапии в комбинации с метформином по сравнению с 43,1 % для терапии глимепиридом в комбинации с метформином.

В исследованиях с комбинированной терапией с применением метформина не было зарегистрировано эпизодов серьезной гипогликемии, и ни один пациент не прекратил прием исследуемого препарата вследствие развития гипогликемии.

Снижение ОЦК

Явления, связанные со снижением ОЦК (гипотензия, дегидратация и гиповолемия), отражали профиль безопасности дапаглифлозина, и были отмечены у 2 пациентов (0,4 %) в группе саксаглиптина/дапаглифлозина/метформина (включая снижение диуреза и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

серьезное нежелательное явление в виде обморока) и у 3 пациентов (0,9 %) в группе дапаглифлозина/метформина (2 обморока и 1 эпизод гипотензии).

Явления, связанные со сниженной функцией почек

В объединенном анализе данных по безопасности частота нежелательных явлений, связанных со сниженной функцией почек, составила 2,0 % пациентов в группе саксаглиптина/дапаглифлозина/метформина, 1,8 % – в группе саксаглиптина/метформина, и 0,6 % – в группе дапаглифлозина/метформина. У пациентов с нарушением функции почек отмечены более низкие средние значения рСКФ исходно (61,8 мл/мин/1,73 м^2) по сравнению с 93,6 мл/мин/1,73 м^2 в общей популяции. Большинство явлений были несерьезными, слабо или умеренно выраженными, и разрешились. Изменение среднего значения рСКФ к 24 неделе от исходного составило -1,17 мл/мин/1,73 м^2 в группе саксаглиптина/дапаглифлозина/метформина, -0,46 мл/мин/1,73 м^2 в группе саксаглиптина/метформина, и 0,81 мл/мин/1,73 м^2 в группе дапаглифлозина/метформина.

Сердечно-сосудистая безопасность

Подтвержденные сердечно-сосудистые осложнения были зарегистрированы у 1,0 % пациентов в группе саксаглиптина/дапаглифлозина/метформина, 0,6 % пациентов в группе саксаглиптина/метформина, и 0,9 % пациентов в группе дапаглифлозина/метформина.

Злокачественные опухоли

Комбинация дапаглифлозина/саксаглиптина

При анализе объединенных данных по безопасности злокачественные и неуточненные новообразования отмечены у 3 пациентов в группе саксаглиптина/дапаглифлозина/метформина. Они включали новообразование желудка, рак поджелудочной железы с метастазами в печень и инвазивный протоковый рак молочной железы. Учитывая короткий латентный период между первым приемом препарата и диагностикой опухоли, причинно-следственная связь с развитием любого типа опухоли оценивается как маловероятная.

Дапаглифлозин

По объединенным данным 21 исследования с активным препаратом и плацебо в качестве контроля общая доля пациентов со злокачественными или неуточненными опухолями была схожей в группе дапаглифлозина (1,50 %) и группе плацебо/препарата сравнения (1,50 %). В исследованиях на животных дапаглифлозин не проявлял канцерогенных или мутагенных свойств. При рассмотрении случаев развития опухолей различных систем органов, относительный риск, ассоциировавшийся с дапаглифлозином, был выше 1 для некоторых опухолей (например, мочевой пузырь и молочная железа) и ниже 1 для других

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

(например, кровь и лимфатическая система, яичники, мочевыделительная система). Повышенный/пониженный риск не был статистически значимым ни для одной системы органов. Учитывая отсутствие в доклинических исследованиях сведений о развитии опухолей, а также короткий латентный период между первой экспозицией препарата и диагностикой опухоли, причинно-следственная связь с развитием любого типа опухоли оценивается как маловероятная.

Параметры жизненно важных функций

Среднее изменение частоты сердечных сокращений от исходного значения в 3 группах лечения было схожим. Ввиду незначительного диуретического эффекта терапия, содержащая дапаглифлозин, сопровождалась снижением САД и ДАД. Небольшое влияние на АД сохранялось с течением времени. У схожей доли пациентов в каждой из 3 групп лечения было достигнуто САД < 130 мм рт. ст. и ДАД < 80 мм рт. ст.

Результаты лабораторных исследований

Снижение числа лимфоцитов

Саксаглиптин

В объединенных данных 5 плацебо-контролируемых исследований отмечалось небольшое снижение абсолютного числа лимфоцитов, примерно на 100 клеток/мкл, по сравнению с плацебо. Среднее абсолютное число лимфоцитов оставалось стабильным при ежедневном приеме препарата продолжительностью до 102 недель. Снижение среднего абсолютного числа лимфоцитов не сопровождалось клинически значимыми НР.

Липиды

Данные, полученные в 3 исследованиях 3 фазы в группах саксаглиптина/дапаглифлозина/метформина, показали тенденцию к среднему процентному увеличению от исходного значения концентрации общего холестерина (в диапазоне от 0,4 % до 3,8 %), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) (в диапазоне от 2,1 % до 6,9 %) и ХС-ЛПВП (в диапазоне от 2,3 % до 5,4 %) в сочетании со средним процентным снижением концентрации триглицеридов (в диапазоне от -3,0 % до -10,8 %).

Опыт пострегистрационного применения

Поскольку сообщения об этих НР получены добровольно от популяции неустановленного размера, невозможно достоверно оценить частоту их развития.

Дапаглифлозин

При пострегистрационном применении дапаглифлозина были отмечены следующие НР: кожная сыпь (включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: кожная сыпь, генерализованная сыпь,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

зудящая сыпь, макулёзная сыпь, макулопапулёзная сыпь, пустулёзная сыпь, везикулёзная сыпь и эритематозная сыпь).

Саксаглиптин

При пострегистрационном применении саксаглиптина были отмечены следующие НР: острый панкреатит, артралгия, буллезный пемфигоид и реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, ангионевротический отек, кожную сыпь и крапивницу.

Передозировка

Информация о передозировке препарата Кутерн отсутствует. В случае передозировки необходимо проводить поддерживающую терапию, в соответствии с состоянием пациента. Выведение дапаглифлозина с помощью гемодиализа не изучалось. Саксаглиптин и его основной метаболит выводятся из организма при помощи гемодиализа (скорость выведения: 23 % дозы за 4 ч).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакодинамические взаимодействия

Диуретики

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

Применение с препаратами, вызывающими развитие гипогликемии

При применении препарата Кутерн в комбинации с препаратами, повышающими секрецию инсулина (производными сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы производного сульфонилмочевины с целью снижения риска гипогликемии (см. раздел «Особые указания»).

Фармакокинетические взаимодействия

Дапаглифлозин

Метаболизм дапаглифлозина, главным образом, осуществляется посредством глюкуронидной конъюгации под действием фермента уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы 1A9 (UGT1A9).

Саксаглиптин

Метаболизм саксаглиптина, главным образом, происходит под действием цитохрома P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Взаимодействие с другими пероральными гипогликемическими препаратами и препаратами для лечения сердечно-сосудистых заболеваний

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

Дапаглифлозин

Дапаглифлозин не оказывал значимого влияния на фармакокинетику саксаглиптина, метформина, пиоглитазона, ситаглиптина, глимепирида, воглибозы, гидрохлоротиазида, буметанида, валсартана или симвастатина. Данные препараты не влияли на фармакокинетику дапаглифлозина.

Саксаглиптин

Саксаглиптин не оказывал значимого влияния на фармакокинетику дапаглифлозина, метформина, глибенкламида, пиоглитазона, дигоксина, дилтиазема или симвастатина. Данные препараты не влияли на фармакокинетику саксаглиптина или его основного активного метаболита.

Влияние других лекарственных препаратов на дапаглифлозин или саксаглиптин

Дапаглифлозин

В исследованиях лекарственных взаимодействий, проведенных у здоровых добровольцев, в основном с однократным приемом препарата, не отмечалось значимого влияния метформина (субстрат hOCT-1 и hOCT-2), пиоглитазона (основной субстрат CYP2C8 и второстепенный субстрат CYP3A4), ситаглиптина (субстрат hOAT-3 и P-gp), глимепирида (субстрат CYP2C9), воглибозы (ингибитор α-глюкозидазы), гидрохлоротиазида, буметанида, валсартана или симвастатина (субстрат CYP3A4) на фармакокинетику дапаглифлозина. Таким образом, не ожидается значимого взаимодействия дапаглифлозина с другими субстратами hOCT-1, hOCT-2, hOAT-3, P-gp, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4, а также с другими ингибиторами α-глюкозидазы.

Совместное применение дапаглифлозина и буметанида не оказывало значимого влияния на фармакодинамический эффект дапаглифлозина в отношении увеличения выделения глюкозы с мочой у здоровых добровольцев.

После совместного применения дапаглифлозина и рифампицина, индуктора различных активных транспортеров и ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, отмечено снижение системной экспозиции (AUC) дапаглифлозина на 22 % без клинически значимого влияния на количество глюкозы, выводимой почками в течение суток. После совместного применения дапаглифлозина и мефенамовой кислоты (ингибитора UGT1A9) отмечено увеличение системной экспозиции дапаглифлозина на 51 % без клинически значимого влияния на количество глюкозы, выводимой почками в течение суток. Коррекции дозы дапаглифлозина при совместном применении с рифампицином или мефенамовой кислотой не рекомендуется.

Саксаглиптин

В исследованиях лекарственного взаимодействия, проведенных у здоровых добровольцев,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

при применении как однократной, так и многократной дозы препарата один раз в сутки, не отмечалось значимого влияния метформина (субстрат hOCT-1 и hOCT-2), глибенкламида (субстрат CYP2C9), пиоглитазона (основной субстрат CYP2C8 и второстепенный субстрат CYP3A4), дигоксина (субстрат P-gp), симвастатина (субстрат CYP3A4/5), дилтиазема (умеренный ингибитор изоферментов CYP3A4/5), кетоконазола (мощный ингибитор изоферментов CYP3A4/5 и P-gp), рифампицина (мощный ингибитор изоферментов CYP3A4/5 и P-gp), омепразола (основной субстрат CYP2C19 и второстепенный субстрат CYP3A4, ингибитор CYP2C19 и индуктор MRP-3), антацидов и препаратов, препятствующих газообразованию, или фамотидина (ингибитор hOCT-1, hOCT-2, и hOCT-3) на фармакокинетику саксаглиптина и его основного метаболита. Таким образом, не ожидается значимого влияния на фармакокинетику при применении саксаглиптина с другими субстратами hOCT-1, hOCT-2, P-gp, CYP2C8, CYP2C9, CYP-2C19, CYP3A4/5; другими ингибиторами hOCT-1, hOCT-2, hOCT-3, CYP3A4/5, CYP-2C19, P-gp; а также с другими индукторами CYP3A4, P-gp, MRP-3.

Влияние дапаглифлозина или саксаглиптина на другие лекарственные препараты

Дапаглифлозин

Одновременное применение дапаглифлозина и препаратов лития может привести к снижению концентрации лития в сыворотке крови из-за возможного усиления выведения лития с мочой. Может потребоваться коррекция дозы препарата лития.

В исследованиях лекарственных взаимодействий у здоровых добровольцев, в основном с однократным приемом препарата, дапаглифлозин не оказывал значимого влияния на фармакокинетику метформина (субстрат hOCT-1 и hOCT-2), пиоглитазона (основной субстрат CYP2C8 и второстепенный субстрат CYP3A4), ситаглиптина (субстрат hOAT-3 и P-gp), глимепирида (субстрат CYP2C9), гидрохлоротиазида, буметанида, валсартана, дигоксина (субстрат P-gp) или варфарина (S-варфарин, субстрат CYP2C9). Таким образом, дапаглифлозин не является клинически значимым ингибитором hOCT-1, hOCT-2, hOAT-3, пути транспортера P-gp, а также CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 опосредованного метаболизма.

Применение однократной дозы дапаглифлозина 20 мг и симвастатина 40 мг (субстрат CYP3A4) не оказывало влияния на C_{max} симвастатина, однако приводило к повышению AUC симвастатина на 20 %, что не считается клинически значимым.

Совместное применение дапаглифлозина и буметанида не оказывало значимого влияния на фармакодинамические ответы буметанида в равновесном состоянии (выделение натрия с мочой, объем мочи) у здоровых добровольцев.

Применение дапаглифлозина не оказывало влияния на антикоагулянтный эффект

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

варфарина (субстрат CYP2C19), оцениваемый по Международному нормализованному отношению (МНО).

Саксаглиптин

В исследованиях лекарственного взаимодействия, проведенных у здоровых добровольцев, при применении как однократной, так и многократной дозы препарата один раз в сутки, саксаглиптин не оказывал значимого влияния на фармакокинетику метформина (субстрат hOCT-1 и hOCT-2), глибенкламида (субстрат CYP2C9), пиоглитазона (основной субстрат CYP2C8 и второстепенный субстрат CYP3A4), дигоксина (субстрат P-gp), симвастатина (субстрат CYP3A4/5), действующие вещества перорального комбинированного контрацептивного средства (этинилэстрадиол и норгестимат), дилтиазема (умеренный ингибитор изоферментов CYP3A4/5) или кетоконазола (мощный ингибитор изоферментов CYP3A4/5 и P-gp). Таким образом, саксаглиптин не является клинически значимым ингибитором hOCT-1, hOCT-2, пути транспортера P-gp и метаболического пути, опосредованного CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4/5.

Влияние на определение 1,5-ангидроглюцитола

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

Особые указания

Пациенты с нарушением функции почек

Эффективность дапаглифлозина в отношении снижения уровня глюкозы зависит от функции почек.

Препарат Кутерн противопоказан пациентам с нарушением функции почек от средней до тяжелой степени с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м^2 или терминальной стадией почечной недостаточности. Препарат Кутерн не изучали у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2) или терминальной стадией почечной недостаточности, поэтому он противопоказан для применения в данной популяции пациентов. До начала терапии, а также периодически во время лечения препаратом Кутерн следует оценивать функцию почек (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Рекомендуется проводить мониторинг функции почек следующим образом:

- до начала терапии препаратом Кутерн и далее не реже одного раза в год (см. разделы «Способ применения и дозы», «Побочное действие», «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

- до начала приема сопутствующих лекарственных препаратов, которые могут снизить функцию почек, и периодически впоследствии;
- при нарушении функции почек, близкому к средней степени тяжести, по крайней мере 2-4 раза в год. При снижении функции почек ниже значения рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м^2 необходимо прекратить прием препарата Кутерн.

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

В соответствии с механизмом действия дапаглифлозина препарат Кутерн усиливает диурез, что сопровождается небольшим снижением АД (см. раздел «Фармакодинамика»). Диуретический эффект может быть более выраженным у пациентов с очень высокой концентрацией глюкозы в крови.

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

Следует соблюдать осторожность у пациентов, для которых вызванное дапаглифлозином снижение АД может представлять риск, например, у пациентов с ССЗ в анамнезе, у пациентов, получающих гипотензивную терапию, с эпизодами гипотензии в анамнезе, а также у пожилых пациентов.

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

Кетоацидоз

При применении дапаглифлозина и других ингибиторов SGLT2 отмечены случаи кетоацидоза, в том числе, диабетического кетоацидоза, у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. Препарат Кутерн не показан для лечения пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Пациенты, принимающие препарат Кутерн, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

14 ммоль/л (250 мг/дл). При подозрении на кетоацидоз следует рассмотреть возможность отмены или временного прекращения применения препарата Кутерн и немедленно провести обследование пациента.

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

Применение с препаратами, вызывающими развитие гипогликемии

Применение препарата Кутерн в комбинации с инсулином не изучалось. Известно что применение инсулина и препаратов, повышающих секрецию инсулина, таких как производные сульфонилмочевины, вызывает гипогликемию. Саксаглиптин и дапаглифлозин по отдельности могут повышать риск гипогликемии при применении в комбинации с инсулином или препаратом, повышающим секрецию инсулина. С целью снижения риска гипогликемии может потребоваться снижение дозы инсулина или препарата, повышающего секрецию инсулина, при совместном применении с препаратом Кутерн (см. раздел «Побочное действие»).

Инфекции мочевыводящих путей

В объединенных данных по безопасности инфекции мочевыводящих путей часто отмечали в 3 группах лечения: у 5,7 % пациентов в группе саксаглиптина/дапаглифлозина/метформина, 7,4 % пациентов в группе саксаглиптина/метформина и 5,6 % пациентов в группе дапаглифлозина/метформина к 52 неделе терапии (см. раздел «Побочное действие»). Кроме того, инфекции мочевыводящих путей часто отмечали в программах клинических исследований саксаглиптина и дапаглифлозина.

Уросепсис и пиелонефрит

При пострегистрационном применении дапаглифлозина и других ингибиторов SGLT2 были отмечены случаи тяжелых инфекций мочевыводящих путей, включая уросепсис и пиелонефрит, потребовавших госпитализации. Терапия ингибиторами SGLT2 повышает риск развития инфекций мочевыводящих путей. Следует наблюдать за пациентами для

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

выявления возможных признаков и симптомов инфекций мочевыводящих путей, и, при наличии показаний, незамедлительно проводить лечение (см. раздел «Побочное действие»).

Реакции гиперчувствительности

При пострегистрационном применении саксаглиптина отмечены серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию и ангионевротический отек. При развитии серьезной реакции гиперчувствительности следует прекратить применение препарата Кутерн, оценить другие возможные причины развития явления и назначить альтернативную терапию сахарного диабета (см. разделы «Противопоказания» и «Побочное действие»).

Панкреатит

При пострегистрационном применении саксаглиптина получены спонтанные сообщения о случаях острого панкреатита. Пациенты должны быть проинформированы о характерном симптоме острого панкреатита: продолжительная, интенсивная боль в области живота. При подозрении на развитие панкреатита следует прекратить прием препарата Кутерн (см. разделы «С осторожностью» и «Побочное действие»).

Частота развития подтвержденного панкреатита в исследовании SAVOR среди пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата, составила 0,3 % в группах саксаглиптина и плацебо (см. разделы «С осторожностью» и «Побочное действие»).

Пожилые пациенты

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

Сердечная недостаточность

Опыт применения дапаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью I–II функционального класса по классификации NYHA ограничен. В клинических исследованиях дапаглифлозин не применялся у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по NYHA. В исследовании SAVOR было отмечено увеличение частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности в группе саксаглиптина по сравнению с группой плацебо, хотя причинно-следственная связь не установлена. Следует соблюдать осторожность при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

применении саксаглиптина у пациентов с факторами риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности, такими как сердечная недостаточность или почечная недостаточность средней степени тяжести и тяжелой степени в анамнезе. Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах сердечной недостаточности и необходимости немедленно сообщать о таких симптомах (см. раздел «Фармакодинамика» Применение у пациентов с СД2 и сердечно-сосудистым заболеванием).

Артралгия

В пострегистрационных сообщениях описана боль в суставах, в том числе сильная, при применении ингибиторов ДПП-4. У пациентов наблюдалось облегчение симптомов после прекращения приема препарата, а у отдельных пациентов отмечался рецидив симптомов при возобновлении применения того же или другого ингибитора ДПП-4. Возникновение симптомов после начала применения препарата может быть быстрым или наблюдаться на фоне длительной терапии. При развитии сильной боли в суставах следует оценить целесообразность продолжения приема саксаглиптина в каждом отдельном случае (см. раздел «Побочное действие»).

Применение у пациентов с нарушением функции печени

Препарат Кутерн можно применять у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести. Безопасность и эффективность препарата Кутерн у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени не изучались. Применение препарата у таких пациентов не рекомендуется (см. разделы «Фармакокинетика», «Способ применения и дозы»).

Повышение значения гематокрита

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

Оценки результатов анализа мочи

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

Буллезный пемфигоид

При пострегистрационном применении ингибиторов ДПП-4, в том числе саксаглиптина,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

были отмечены случаи буллезного пемфигоида, требовавшего госпитализации. В описанных случаях пациенты обычно отвечали на местную или системную иммуносупрессивную терапию и прекращение приема ингибитора ДПП-4. При развитии волдырей или изъявлений на фоне терапии препаратом Кутерн и подозрении на буллезный пемфигоид следует прекратить прием препарата Кутерн и обратиться к дерматологу для установления диагноза и назначения соответствующего лечения (см. раздел «Побочное действие»).

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Учитывая регистрацию случаев головокружения на фоне приема препарата, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или механизмами, или при выполнении работы, требующей концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций; пациенты должны быть информированы о симптомах гипогликемии и ее предупреждению при совместном применении препарата с производным сульфонилмочевины или инсулином.

Форма выпуска

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

По 10 таблеток в блистер из полиамид/алюминиевой фольги/ПВХ-алюминиевой фольги (ПА/Ал/ПВХ-Ал). По 3 блистера с инструкцией по применению в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция

AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 01.02.2024 № 1798
(Входящий МЗ №4254055)

Производитель

АстраЗенека Фармасьютикалс ЛП, США

4601 Хайуэй 62 Ист, Маунт Вернон, Индиана, 47620, США

AstraZeneca Pharmaceuticals LP, USA

4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana, 47620, USA

Фасовщик (первичная упаковка), упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка) и выпускающий контроль качества

АстраЗенека АБ, Гартунаваген, Содерталье, 151 85, Швеция

AstraZeneca AB, Gartunavagen, Sodertalje, 151 85, Sweden

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

ООО АстраЗенека Фармасьютикалз

123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

тел. +7495 7995699

факс +7495 7995698

© AstraZeneca 2018-2023

Руководитель группы по регистрации _____ Воскресенская М. И.

подпись ФИО