ЛП-№(010042)-(РГ-RU) от 05.05.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дапафорс Сита, 10 мг + 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: дапаглифлозин + ситаглиптин.

Каждая таблетка содержит 10 мг дапаглифлозина (в виде дапаглифлозина пропандиола моногидрата) и 100 мг ситаглиптина (в виде ситаглиптина фосфата моногидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневато-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Дапафорс Сита показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения сахарного диабета 2-го типа в качестве дополнения к диете и физическим упражнениям у пациентов, у которых заболевание адекватно контролируется на фоне приема дапаглифлозина и ситаглиптина, принимаемых в виде отдельных таблеток в тех же дозировках, что и в данной комбинации.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза – 1 таблетка один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Применение препарата Дапафорс Сита следует прекратить, если расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) сохраняется < 45 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела.

Препарат также не следует применять у пациентов с почечной недостаточностью в терминальной стадии.

Пациенты с нарушением функции печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Данный лекарственный препарат можно применять у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести. Состояние пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести следует оценивать до начала и во время лечения. Применение препарата не рекомендуется у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Коррекция дозы препарата в зависимости от возраста не требуется. Следует учитывать функцию почек и риск развития гиповолемии.

Дети

Безопасность и эффективность данного лекарственного препарата у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат принимают внутрь. Препарат можно принимать в любое время суток, независимо от приема пищи. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая половиной стакана воды.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к дапаглифлозину, ситаглиптину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Сахарный диабет 1-го типа.
- Диабетический кетоацидоз.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у детей и подростков до 18 лет не подтверждены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Нарушение функции почек

Гипогликемический эффект дапаглифлозина зависит от функции почек, он снижен у пациентов с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела и может отсутствовать у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. В одном исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с нарушением функции почек средней степени тяжести (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) нежелательные реакции в виде повышения концентраций креатинина, фосфора, паратиреоидного гормона и артериальной гипотензии в группе дапаглифлозина отмечались у большей доли пациентов, чем в группе плацебо.

Ситаглиптин выводится почками. Поскольку пациентам с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела, а также пациентам с хронической почечной недостаточностью, которым требуется гемодиализ или перитонеальный диализ,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

рекомендуются более низкие дозы ситаглиптина, применять препарат Дапафорс Сита у таких пациентов не рекомендуется.

Нарушение функции печени

В клинических исследованиях получены ограниченные данные применения препарата у пациентов с нарушением функции печени. Экспозиция дапаглифлозина увеличена у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (см. разделы 4.2., 5.2.).

Применение у пациентов с риском снижения объема циркулирующей крови (ОЦК) и (или) развития артериальной гипотензии

В соответствии с механизмом действия дапаглифлозин усиливает диурез, что может приводить к небольшому снижению артериального давления (АД), отмеченному в клинических исследованиях (см. раздел 5.1.). Диуретический эффект может быть более выраженным у пациентов с очень высокой концентрацией глюкозы в крови.

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

В случае интеркуррентных состояний, которые могут привести к снижению ОЦК (например, заболевания желудочно-кишечного тракта), рекомендуется тщательный мониторинг ОЦК (например, физикальное обследование, измерение АД, лабораторные исследования, включая определение гематокрита и концентрации электролитов).

Временное прекращение лечения дапаглифлозином рекомендуется пациентам, у которых развивается гиповолемия, вплоть до ее коррекции (см. раздел 4.8.).

Диабетический кетоацидоз

Сообщалось о редких случаях развития диабетического кетоацидоза, включая угрожающие жизни и летальные случаи у пациентов, получавших ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2), включая дапаглифлозин. В ряде случаев клиническая картина состояния была нетипичной, с умеренным, ниже 14 ммоль/л (250 мг/дл), повышением концентрации глюкозы в крови.

Риск развития диабетического кетоацидоза следует учитывать при появлении неспецифических симптомов, таких как тошнота, рвота, анорексия, боль в животе, чрезмерная жажда, затрудненное дыхание, спутанность сознания, повышенная утомляемость или сонливость. При появлении этих симптомов пациентов следует немедленно обследовать на наличие кетоацидоза, независимо от концентрации глюкозы в крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

У пациентов с подозрением или подтвержденным диабетическим кетоацидозом лечение дапаглифлозином следует немедленно прекратить.

Лечение следует приостановить у пациентов, госпитализированных в связи с обширными хирургическими вмешательствами или острыми серьезными заболеваниями. У этих пациентов рекомендуется контролировать содержание кетоновых тел. Измерение содержания кетоновых тел в крови предпочтительнее, чем определение их в моче. Лечение дапаглифлозином можно возобновить при нормализации содержания кетоновых тел и стабилизации состояния пациента.

Перед назначением дапаглифлозина следует учитывать данные анамнеза пациента, которые могут предрасполагать к развитию диабетического кетоацидоза.

К группе возможного повышенного риска развития диабетического кетоацидоза относятся пациенты с низким резервом функции бета-клеток (например, пациенты с сахарным диабетом 2-го типа с низким уровнем С-пептида или латентным аутоиммунным диабетом взрослых (LADA-диабет) или пациенты с панкреатитом в анамнезе); пациенты с заболеваниями, которые приводят к ограничению приема пищи или тяжелому обезвоживанию; пациенты, у которых снижены дозы инсулина; пациенты с повышенной потребностью в инсулине из-за острого заболевания, хирургического вмешательства или злоупотребления алкоголем. Следует соблюдать осторожность при применении ингибиторов SGLT2 у таких пациентов.

У пациентов с диабетическим кетоацидозом, возникшим во время лечения ингибитором SGLT2, не рекомендуется возобновление терапии ингибитором SGLT2, если не был выявлен и устранен другой явный провоцирующий фактор.

В исследовании дапаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа часто отмечалось развитие диабетического кетоацидоза. Дапаглифлозин не следует применять для лечения пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)

Сообщалось о пострегистрационных случаях некротизирующего фасциита промежности (гангрены Фурнье) у женщин и мужчин, принимающих ингибиторы SGLT2 (см. раздел 4.8.). Это редкое, но серьезное и угрожающее жизни заболевание, которое требует неотложного хирургического вмешательства и применения антибиотиков. Пациентам рекомендуется обратиться к врачу в том случае, если у них появились боль, чувствительность при прикосновении, эритема или отек в области гениталий или области промежности в сочетании с лихорадкой и недомоганием. Следует помнить, что урогенитальная инфекция либо абсцесс промежности могут предшествовать некротизирующему фасцииту.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

При подозрении на гангрену Фурнье применение дапаглифлозина должно быть прекращено и начато незамедлительное лечение (включая антибиотики и хирургическую обработку).

Инфекции мочевыводящих путей

Экскреция глюкозы с мочой может быть связана с повышенным риском инфекции мочевыводящих путей. Поэтому при лечении пиелонефрита или уросепсиса следует рассмотреть возможность приостановки терапии дапаглифлозином.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

У пациентов пожилого возраста риск снижения ОЦК может быть повышен, и им чаще назначают диуретики.

Пациенты пожилого возраста чаще имеют нарушение функции почек и (или) получают лечение гипотензивными препаратами, которые могут вызывать изменение функции почек, такими как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) II типа 1. Для пациентов пожилого возраста, получающих дапаглифлозин, применимы те же рекомендации в отношении функции почек, что и для других пациентов (см. разделы 4.2., 4.8., 5.1.).

В клинических исследованиях эффективность и безопасность ситаглиптина у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет, 409 пациентов) были сравнимы с этими показателями у пациентов моложе 65 лет. Коррекции дозы ситаглиптина в зависимости от возраста не требуется. Так как пациенты пожилого возраста чаще склонны к развитию нарушения функции почек, то, соответственно, как и в других возрастных группах, необходима коррекция дозы ситаглиптина у пациентов с выраженным нарушением функции почек.

Сердечная недостаточность

Опыт применения дапаглифлозина при IV функциональном классе по классификации NYHA ограничен.

Инфильтративная кардиомиопатия

Применение дапаглифлозина у пациентов с инфильтративной кардиомиопатией не изучалось.

Ампутация нижних конечностей

Увеличение случаев ампутации нижних конечностей (преимущественно пальцев стопы) наблюдалось в долгосрочных клинических исследованиях применения ингибиторов SGLT2 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Неизвестно, является ли это эффектом препаратов класса SGLT2. Пациентам с сахарным диабетом важно рекомендовать постоянный профилактический уход за стопами.

Оценка результатов анализа мочи

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Панкреатит

Были получены сообщения о развитии острого панкреатита, включая геморрагический или некротический с летальным и без летального исхода, у пациентов, принимающих ситаглиптин (см. раздел 4.8.). Пациенты должны быть проинформированы о характерных симптомах острого панкреатита: стойкие, сильные боли в животе. Клинические проявления панкреатита исчезали после прекращения приема ситаглиптина. В случае подозрения на панкреатит необходимо прекратить прием ситаглиптина и других потенциально опасных лекарственных препаратов.

Гипогликемия

По данным клинических исследований ситаглиптина частота возникновения гипогликемии при монотерапии и комбинированной терапии с препаратами, не вызывающими гипогликемию (метформин, пиоглитазон), была сопоставима с частотой развития гипогликемии в группе плацебо. Как и в случае приема других гипогликемических препаратов совместно с производным сульфонилмочевины или инсулином, частота возникновения гипогликемии при применении ситаглиптина в комбинации с инсулином или производным сульфонилмочевины была выше, чем при приеме плацебо (см. раздел 4.8.). С целью снижения риска развития инсулин- или сульфон-индуцированной гипогликемии дозу инсулина или производного сульфонилмочевины следует уменьшить.

Реакции гиперчувствительности

В ходе пострегистрационного мониторинга применения ситаглиптина были выявлены серьезные реакции гиперчувствительности. Данные реакции включали анафилаксию, ангионевротический отек, эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса-Джонсона. Поскольку эти данные были получены добровольно от популяции неопределенного размера, частоту и причинно-следственную связь данных реакций с терапией определить невозможно. Данные реакции возникали в течение первых 3 месяцев после начала лечения ситаглиптином, некоторые наблюдались после приема первой дозы препарата. Если есть подозрение на развитие реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить прием ситаглиптина, оценить другие возможные причины развития нежелательного явления и назначить другую медикаментозную терапию для лечения сахарного диабета (см. раздел 4.8.).

Буллезный пемфигоид

У пациентов, принимавших ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), сообщались пострегистрационные случаи возникновения буллезного пемфигоида, требующего

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

госпитализации. В сообщенных случаях пациенты выздоравливали либо в результате местной терапии, либо в результате системной иммуносупрессивной терапии и отмены ингибитора ДПП-4. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости сообщать о развитии волдырей/пузырей и (или) изъязвлений в ходе лечения ситаглиптином. В случае подозрения на буллезный пемфигоид необходимо прекратить прием ситаглиптина и обратиться к дерматологу для диагностики и назначения соответствующего лечения.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Дапаглифлозин

Фармакодинамическое взаимодействие

Диуретики

Дапаглифлозин может усиливать диуретический эффект тиазидных и «петлевых» диуретиков и повышать риск развития обезвоживания и артериальной гипотензии (см. раздел 4.4.).

Инсулин и препараты, повышающие секрецию инсулина

На фоне применения инсулина и препаратов, повышающих секрецию инсулина, может развиться гипогликемия. Поэтому с целью снижения риска развития гипогликемии при одновременном применении дапаглифлозина с инсулином или препаратом, повышающим секрецию инсулина, может потребоваться снижение дозы инсулина или препарата, повышающего его секрецию (см. разделы 4.2., 4.8.).

Фармакокинетическое взаимодействие

Метаболизм дапаглифлозина преимущественно осуществляется посредством глюкуронидной конъюгации под действием UGT1A9.

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

Влияние других лекарственных препаратов на дапаглифлозин

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

После совместного применения дапаглифлозина и рифампицина, индуктора различных активных транспортеров и ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

отмечено снижение системной экспозиции (площадь под кривой «концентрация-время» (AUC)) дапаглифлозина на 22 % при отсутствии клинически значимого влияния на суточное выведение глюкозы почками. Не рекомендуется корректировать дозу препарата. Клинически значимого влияния при применении с другими индукторами (например, с карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом) не ожидается.

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

Влияние дапаглифлозина на другие лекарственные препараты

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

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

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.

Другие взаимодействия

Влияние курения, диеты, приема растительных препаратов и употребления алкоголя на параметры фармакокинетики дапаглифлозина не изучалось.

Ситаглиптин

В исследованиях по взаимодействию с другими лекарственными средствами ситаглиптин не оказывал клинически значимого эффекта на фармакокинетику следующих препаратов: метформина, росиглитазона, глибенкламида, симвастатина, варфарина, пероральных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

контрацептивов. Основываясь на этих данных, ситаглиптин не ингибирует изоферменты CYP3A4, CYP2C8 или CYP2C9. Основываясь на данных *in vitro*, ситаглиптин также не ингибирует изоферменты CYP2D6, CYP1A2, CYP2C19 и CYP2B6 и не индуцирует изофермент CYP3A4.

Многократный прием метформина в комбинации с ситаглиптином не оказывал существенного влияния на фармакокинетические параметры ситаглиптина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

По данным популяционного фармакокинетического анализа пациентов с сахарным диабетом 2-го типа сопутствующая терапия не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетику ситаглиптина. В исследовании оценивали ряд препаратов, наиболее часто используемых пациентами с сахарным диабетом 2-го типа, в том числе: гиполипидемические препараты (статины, фибраты, эзетимиб), антиагреганты (клопидогрел), антигипертензивные препараты (ингибиторы АПФ, АРА II, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, гидрохлоротиазид), нестероидные противовоспалительные препараты (напроксен, диклофенак, целекоксиб), антидепрессанты (бупропион, флуоксетин, сертралин), антигистаминные препараты (цетиризин), ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол) и препараты для лечения эректильной дисфункции (силденафил).

Было отмечено небольшое увеличение AUC (11 %), а также среднего показателя максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) дигоксина (18 %) при совместном применении с ситаглиптином. Это увеличение не считается клинически значимым. Не рекомендуется изменение дозы ни дигоксина, ни ситаглиптина при совместном их применении.

Было отмечено увеличение AUC и C_{max} ситаглиптина на 29 % и 68 % соответственно у пациентов при совместном применении разовой пероральной дозы 100 мг ситаглиптина и разовой пероральной дозы 600 мг циклоспорина, мощного ингибитора р-гликопротеина. Наблюдаемые изменения фармакокинетических характеристик ситаглиптина не считаются клинически значимыми. Не рекомендуется изменение дозы ситаглиптина при совместном применении с циклоспорином и другими ингибиторами р-гликопротеина (например, кетоконазолом).

Популяционный фармакокинетический анализ пациентов и здоровых добровольцев (N=858) на широкий спектр сопутствующих препаратов (N=83), приблизительно половина из которых выводится почками, не выявил каких-либо клинически значимых эффектов этих веществ на фармакокинетику ситаглиптина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Беременность

Данных о применении дапаглифлозина и ситаглиптина во время беременности нет.

Препарат Дапафорс Сита противопоказан при беременности. В случае диагностирования беременности препарат Дапафорс Сита должен быть отменен.

Дапаглифлозин

Отсутствуют данные о применении дапаглифлозина у беременных женщин. В доклинических исследованиях на крысах была выявлена токсичность для развивающихся почек в период времени, соответствующий второму и третьему триместрам беременности человека (см. раздел 5.3.). Поэтому применение дапаглифлозина не рекомендуется во втором и третьем триместрах беременности. При подтверждении беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена.

Ситаглиптин

Не проводилось контролируемых исследований ситаглиптина у беременных женщин, следовательно, нет данных о безопасности его применения у беременных. Ситаглиптин, как и другие пероральные гипогликемические препараты, не рекомендован к применению во время беременности.

Лактация

Препарат Дапафорс Сита противопоказан в период грудного вскармливания.

Дапаглифлозин

Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и (или) его неактивные метаболиты в грудное молоко.

Доступные фармакодинамические/токсикологические исследования на животных показали, что дапаглифлозин/его метаболиты выделяются в молоко, а также имеют фармакологически опосредованные эффекты у вскармливаемого потомства (см. раздел 5.3.). В связи с чем риск для новорожденных/младенцев не может быть исключен. Дапаглифлозин не следует применять в период грудного вскармливания.

Ситаглиптин

Отсутствуют данные о проникновении ситаглиптина в грудное молоко. Следовательно, ситаглиптин не должен назначаться в период грудного вскармливания.

Фертильность

Влияние дапаглифлозина на фертильность у человека не изучалось. У самцов и самок крыс дапаглифлозин не оказывал влияния на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Дапаглифлозин

Сахарный диабет 2-го типа

В клинических исследованиях сахарного диабета 2-го типа дапаглифлозин получали более 15 000 пациентов.

Первичная оценка безопасности и переносимости проводилась в рамках заранее определенного объединенного анализа 13 краткосрочных (до 24 недель) плацебо-контролируемых исследований с участием 2 360 пациентов, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, и 2 295 пациентов, получавших плацебо.

В исследовании сердечно-сосудистых исходов дапаглифлозина при сахарном диабете 2-го типа (исследование DECLARE, см. раздел 5.1.) 8 574 пациента получали дапаглифлозин в дозе 10 мг и 8 569 пациентов получали плацебо при средней продолжительности терапии 48 месяцев. В целом, средняя экспозиция дапаглифлозина составила 30 623 пациенто-лет.

Наиболее частыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях были генитальные инфекции.

Ситаглиптин

Сообщалось о серьезных нежелательных реакциях, включая панкреатит и реакции гиперчувствительности. Сообщалось о гипогликемии при применении препаратов сульфонилмочевины (4,7–13,8 %) и инсулина (9,6 %) (см. раздел 4.4.).

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000, но < 1/100), редко (≥ 1/10 000, но < 1/1 000), очень редко (< 1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции	**Дапаглифлозин**	**Ситаглиптин**
Инфекции и инвазии		
Вульвовагинит	Часто*	-
Баланит и связанные с ними генитальные инфекции*,2,3	Часто*	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Инфекции мочевыводящих путей[*,2,4]	Часто[*]	-
Грибковые инфекционные заболевания[**]	Нечасто[**]	-
Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)[2,9]	Очень редко	-
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Тромбоцитопения	-	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы		
Реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции[***,9]	-	Частота неизвестна
Нарушения метаболизма и питания		
Гипогликемия[9]	-	Часто
Гипогликемия (при применении в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином)[2]	Очень часто	-
Снижение ОЦК[2,5]	Нечасто[**]	-
Жажда[**]	Нечасто[**]	-
Диабетический кетоацидоз[2,9,11]	Редко	-
Нарушения со стороны нервной системы		
Головокружение	Часто[*]	Нечасто
Головная боль	-	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Интерстициальная болезнь легких[***]	-	Частота неизвестна
Желудочно-кишечные нарушения		
Запор[**]	Нечасто[**]	Нечасто
Сухость слизистой оболочки полости рта[**]	Нечасто[**]	-
Рвота[***]	-	Частота неизвестна
Острый панкреатит[***,9,12]	-	Частота неизвестна
Геморрагический и некротический панкреатит (с летальным исходом и без такового)[***,9]	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
Кожная сыпь[***,9,10]	Часто[*]	Частота неизвестна
Кожный зуд[***]	-	Нечасто
Ангионевротический отек[***,9]	Очень редко	Частота неизвестна
Крапивница[***,9]	-	Частота неизвестна
Кожный васкулит[***,9]	-	Частота неизвестна
Эксфолиативные кожные заболевания, включая синдром Стивенса-Джонсона[***,9]	-	Частота неизвестна
Буллезный пемфигоид[***]	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		
Боль в спине[*,***]	Часто[*]	Частота неизвестна
Артралгия[***]	-	Частота неизвестна
Миалгия[***]	-	Частота неизвестна
Артропатия[***]	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
Дизурия	Часто[*]	-
Полиурия[*,6]	Часто[*]	-
Никтурия[**]	Нечасто[**]	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Тубулоинтерстициальный нефрит	Очень редко	-
Нарушение функции почек***	-	Частота неизвестна
Острая почечная недостаточность***	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		
Вульвовагинальный зуд**	Нечасто**	-
Зуд в области гениталий**	Нечасто**	-
Лабораторные и инструментальные данные		
Повышение гематокрита[7]	Часто*	-
Снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии[2]	Часто*	-
Дислипидемия[8]	Часто**	-
Повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии**,[2]	Нечасто**	-
Повышение концентрации мочевины в крови**	Нечасто**	-
Снижение массы тела**	Нечасто**	-

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

[2] См. соответствующий подраздел ниже (для получения дополнительной информации).

[3] Вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции включают, например, следующие заранее определенные предпочтительные термины: вульвовагинальная грибковая инфекция, вагинальная инфекция, баланит, грибковая инфекция половых органов, вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинит, кандидозный баланит, генитальный кандидоз, инфекция половых органов, инфекция половых органов у мужчин, инфекция полового члена, вульвит, бактериальный вагинит, абсцесс вульвы.

[4] Инфекция мочевыводящих путей включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке убывания частоты: инфекция мочевыводящих путей, цистит,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

инфекция мочевыводящих путей, вызванная бактериями рода *Escherichia*, инфекция мочеполовой системы, пиелонефрит, тригонит, уретрит, инфекция почек и простатит.

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

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

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

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

[9] См. раздел 4.4.

[10] Нежелательная реакция отмечена при пострегистрационном наблюдении. Сыпь включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, пустулезная сыпь, везикулезная сыпь, эритематозная сыпь. В плацебо-контролируемых клинических исследованиях и исследованиях с активным контролем (группа, получавшая дапаглифлозин: n = 5 936, контрольная группа: n = 3 403) частота развития сыпи была схожей у пациентов, получавших дапаглифлозин (1,4 %), и пациентов в контрольной группе (1,4 %).

[11] Отмечено в исследовании сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (DECLARE). Частота основана на годовом показателе.

[12] См. информацию «Исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина TECOS» ниже.

* Отмечены у ≥ 2 % пациентов и на ≥ 1 % чаще и у большего количества пациентов (как минимум на 3) в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо.

** Оценены исследователем как возможно связанные, вероятно связанные или связанные с исследуемой терапией и отмечены у ≥ 0,2 % пациентов и на ≥ 0,1 % чаще и у большего количества пациентов (как минимум на 3) в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

*** Нежелательные реакции были выявлены в ходе пострегистрационного наблюдения ситаглиптина.

Описание отдельных нежелательных реакций

Дапаглифлозин

Вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции

В объединенных данных по безопасности 13 исследований вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции отмечены у 5,5 % и 0,6 % пациентов, принимавших дапаглифлозин 10 мг и плацебо соответственно. Большинство инфекций были слабо или умеренно выраженными; начальный курс стандартной терапии был эффективен, в связи с чем пациенты редко прекращали прием дапаглифлозина. Эти инфекции чаще развивались у женщин (8,4 % и 1,2 % при применении дапаглифлозина и плацебо соответственно), а у пациентов с такими инфекциями в анамнезе они чаще рецидивировали.

В исследовании DECLARE количество пациентов с серьезными нежелательными реакциями в виде генитальных инфекций было небольшим и сбалансированным: по 2 пациента в группе дапаглифлозина и группе плацебо.

Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)

Сообщалось о пострегистрационных случаях развития гангрены Фурнье у пациентов, принимающих ингибиторы SGLT2, включая дапаглифлозин (см. раздел 4.4.).

В исследовании DECLARE у 17 160 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и медианой воздействия 48 месяцев всего было зарегистрировано 6 случаев гангрены Фурнье: один в группе, получавшей дапаглифлозин, и 5 в группе плацебо.

Гипогликемия

Частота развития гипогликемии зависела от типа базовой терапии, используемой в клинических исследованиях сахарного диабета 2-го типа.

В исследованиях дапаглифлозина в качестве монотерапии, в качестве добавления к метформину и в качестве добавления к ситаглиптину (с метформином или без него) продолжительностью до 102 недель частота развития эпизодов гипогликемии была схожей (< 5 %) в группах лечения, включая плацебо. Во всех исследованиях эпизоды тяжелой гипогликемии отмечены нечасто, и их частота была сопоставима между группой дапаглифлозина и плацебо. В исследованиях дапаглифлозина в качестве добавления к производному сульфонилмочевины или инсулину отмечена более высокая частота гипогликемии (см. раздел 4.5.).

В исследовании добавления дапаглифлозина к глимепириду на 24-й и 48-й неделях незначительные эпизоды гипогликемии регистрировались чаще в группе дапаглифлозина

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

10 мг и глимепирида (6,0 % и 7,9 % соответственно), чем в группе плацебо и глимепирида (2,1 % и 2,1 % соответственно).

В исследовании добавления дапаглифлозина к препаратам инсулина эпизоды выраженной гипогликемии были зарегистрированы у 0,5 % и 1,0 % пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг и препараты инсулина на 24-й и 104-й неделе соответственно, и у 0,5 % пациентов, получавших плацебо и препараты инсулина на 24-й и 104-й неделях. На 24-й и 104-й неделях незначительные эпизоды гипогликемии были зарегистрированы соответственно у 40,3 % и 53,1 % пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг и препараты инсулина, и у 34,0 % и 41,6 % пациентов, получавших плацебо и препараты инсулина.

В исследовании добавления дапаглифлозина к метформину и производному сульфонилмочевины в течение 24 недель не было зарегистрировано ни одного эпизода выраженной гипогликемии. Эпизоды легкой гипогликемии были зарегистрированы у 12,8 % пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг в сочетании с метформином и производным сульфонилмочевины, и у 3,7 % пациентов, получавших плацебо с метформином и производным сульфонилмочевины.

В исследовании DECLARE не было отмечено повышенного риска развития выраженной гипогликемии при терапии дапаглифлозином по сравнению с плацебо. Случаи тяжелой гипогликемии были зарегистрированы у 58 пациентов (0,7 %), получавших дапаглифлозин, и у 83 пациентов (1,0 %), получавших плацебо.

Снижение ОЦК

В объединенных данных по безопасности 13 исследований нежелательные реакции, указывающие на снижение ОЦК (включая сообщения об обезвоживании, гиповолемии или артериальной гипотензии), отмечены у 1,1 % и 0,7 % пациентов, принимавших дапаглифлозин 10 мг и плацебо соответственно; серьезные нежелательные реакции отмечены у < 0,2 % пациентов, и они были сопоставимы в группах дапаглифлозина 10 мг и плацебо (см. раздел 4.4.).

В исследовании DECLARE количество пациентов с симптомами, указывающими на снижение ОЦК, было сбалансировано между группами лечения: 213 (2,5 %) и 207 (2,4 %) в группах дапаглифлозина и плацебо соответственно. Серьезные нежелательные реакции были зарегистрированы у 81 (0,9 %) и 70 (0,8 %) пациентов в группе дапаглифлозина и плацебо соответственно. В целом они были сбалансированы между группами лечения по возрастным категориям, применению диуретиков, АД и применению ингибитора АПФ и АРА II. Среди пациентов с исходной рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела в группе дапаглифлозина отмечено 19 случаев серьезных нежелательных реакций, указывающих на снижение ОЦК, и 13 – в группе плацебо.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Диабетический кетоацидоз при сахарном диабете 2-го типа

В исследовании DECLARE с медианой воздействия 48 месяцев явления диабетического кетоацидоза были зарегистрированы у 27 пациентов в группе дапаглифлозина 10 мг и 12 пациентов в группе плацебо. Данные симптомы возникали равномерно в течение периода исследования. В группе дапаглифлозина из 27 пациентов с диабетическим кетоацидозом 22 человека получали сопутствующую инсулинотерапию на момент развития явления. Предрасполагающие к развитию диабетического кетоацидоза факторы были ожидаемыми для популяции с сахарным диабетом 2-го типа (см. раздел 4.4.).

Инфекции мочевыводящих путей

В объединенных данных по безопасности 13 исследований инфекции мочевыводящих путей чаще отмечены при применении дапаглифлозина 10 мг, чем при применении плацебо (4,7 % по сравнению с 3,5 % соответственно; см. раздел 4.4.). Большинство инфекций были слабо или умеренно выраженными; начальный курс стандартной терапии был эффективен, в связи с чем пациенты редко прекращали применение дапаглифлозина. Эти инфекции чаще развивались у женщин, а у пациентов с такими инфекциями в анамнезе они чаще рецидивировали.

В исследовании DECLARE серьезные случаи инфекций мочевыводящих путей регистрировались менее часто для дапаглифлозина 10 мг по сравнению с плацебо: 79 случаев (0,9 %) по сравнению с 109 (1,3 %) соответственно.

Повышение концентрации креатинина

Нежелательные реакции, связанные с повышением концентрации креатинина, были сгруппированы (например, снижение почечного клиренса креатинина, нарушение функции почек, повышение концентрации креатинина в крови и снижение СКФ). В объединенных данных по безопасности 13 исследований данная группа реакций была отмечена у 3,2 % и 1,8 % пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг и плацебо соответственно. У пациентов с нормальной функцией почек или нарушением функции почек легкой степени (исходно рСКФ $\geq$ 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) эта группа реакций была зарегистрирована у 1,3 % и 0,8 % пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг и плацебо соответственно. Эти реакции чаще отмечались у пациентов с исходной рСКФ $\geq$ 30 и $<$ 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела (18,5 % в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с 9,3 % в группе плацебо).

Дополнительная оценка пациентов с нежелательными реакциями, связанными с функцией почек, показала, что у большинства этих пациентов отмечено изменение концентрации креатинина в сыворотке на $\leq$ 44 ммоль/л ($\leq$ 0,5 мг/дл) относительно исходного значения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Повышение концентрации креатинина в целом было временным на фоне продолжения терапии или обратимым после прекращения терапии.

В исследовании DECLARE, включавшем пациентов пожилого возраста и пациентов с нарушением функции почек (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела), СКФ снижалась с течением времени в обеих группах лечения. Через 1 год терапии среднее значение СКФ в группе дапаглифлозина было немного ниже, а через 4 года терапии немного выше по сравнению с группой плацебо.

Ситаглиптин

Помимо связанных с приемом ситаглиптина нежелательных реакций, описанных выше, нежелательные реакции регистрировали независимо от наличия связи с препаратом (если они развивались как минимум у 5 % и более пациентов, получавших ситаглиптин), в том числе инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит. Нежелательными реакциями, подлежавшими регистрации дополнительно, вне зависимости от наличия связи с препаратом, были реакции, которые чаще развивались у пациентов, получавших ситаглиптин (частота не достигала уровня 5 %, но была более чем на 0,5 % выше в группах ситаглиптина по сравнению с контрольной группой); они включали остеоартроз и боль в конечностях.

Некоторые нежелательные реакции регистрировались чаще в исследованиях с комбинированным применением ситаглиптина и других гипогликемических препаратов, чем в исследованиях монотерапии ситаглиптином. Они включали гипогликемию (частота: очень часто в комбинации с производными сульфонилмочевины и метформином), грипп (часто на фоне приема инсулина (с метформином и без него)), тошнота и рвота (часто в комбинации с метформином), вздутие живота (часто при применении в комбинации с метформином или пиоглитазоном), запор (часто при применении в сочетании с производными сульфонилмочевины и метформином), периферические отеки (часто при применении в сочетании с пиоглитазоном или комбинацией пиоглитазона и метформина), сонливость и диарея (нечасто при комбинации с метформином), сухость слизистой оболочки полости рта (нечасто при комбинации с инсулином (с метформином и без него)).

Исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина TECOS

В исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS) было включено 7 332 пациента, которые принимали ситаглиптин 100 мг в сутки (или 50 мг в сутки, если исходный показатель СКФ был ≥ 30 и < 50 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела), и 7 339 пациентов, принимавших плацебо, в общей популяции пациентов, которым было назначено лечение («intention-to-treat»). Исследуемый препарат (ситаглиптин или плацебо) был добавлен к стандартной терапии согласно существующим

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

национальным стандартам по выбору целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и контролю сердечно-сосудистых факторов риска. Общая частота возникновения серьезных нежелательных реакций у пациентов, принимавших ситаглиптин, была такой же, как у пациентов, принимавших плацебо.

В популяции пациентов, которым было назначено лечение («intention-to-treat»), среди тех, кто исходно получал инсулинотерапию и (или) производные сульфонилмочевины, частота возникновения эпизодов тяжелой гипогликемии составила 2,7 % у пациентов, принимавших ситаглиптин, и 2,5 % у пациентов, принимавших плацебо. Среди пациентов, исходно не получавших инсулин и (или) производные сульфонилмочевины, частота возникновения эпизодов тяжелой гипогликемии составила 1,0 % у пациентов, принимавших ситаглиптин, и 0,7 % у пациентов, принимавших плацебо. Частота возникновения подтвержденных экспертизой случаев панкреатита составила 0,3 % у пациентов, принимавших ситаглиптин, и 0,2 % у пациентов, принимавших плацебо.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: https://roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: + 7 7172 235 135

Адрес эл. почты: farm@dari.kz

Веб-сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Тел.: +374 60 83 00 73

Адрес эл. почты: info@ampra.am, vigilance@pharm.am, letters@pharm.am

Веб-сайт: http://www.pharm.am

Кыргызская Республика

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

Тел.: + 996 (312) 21 92 86

Адрес эл. почты: pharm@dlsmi.kg

Веб-сайт: https://www.dlsmi.kg

4.9. Передозировка

Информация о передозировке фиксированной комбинации дапаглифлозин + ситаглиптин отсутствует. В случае передозировки следует начать соответствующее поддерживающее лечение, основываясь на клиническим статусе пациента.

Дапаглифлозин

Симптомы

Дапаглифлозин не показал токсичности у здоровых добровольцев при однократном пероральном приеме в дозах до 500 мг (в 50 раз превышающей максимальную рекомендованную дозу для человека). При этом глюкоза определялась в моче после приема дапаглифлозина (как минимум, в течение 5 дней после приема дозы 500 мг), при этом не выявлены случаи обезвоживания, артериальной гипотензии, электролитного дисбаланса и клинически значимого влияния на интервал QTc. Частота развития гипогликемии была схожей с частотой при приеме плацебо. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получающих дапаглифлозин в дозах до 100 мг один раз в день (в 10 раз превышающей максимальную рекомендованную дозу для человека) в течение 2 недель, частота развития гипогликемии была немного выше, чем при приеме плацебо, и не зависела от дозы. Частота развития нежелательных реакций,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

Лечение

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

Ситаглиптин

Симптомы

Во время клинических исследований у здоровых добровольцев ситаглиптин, применяемый в разовой дозе 800 мг, в целом хорошо переносился. Минимальные изменения интервала QT, не считающиеся клинически значимыми, были зарегистрированы в одном из исследований ситаглиптина в дозе 800 мг в сутки. Доза свыше 800 мг в сутки у людей не изучалась.

В I фазе клинических исследований многократного приема каких-либо связанных с лечением ситаглиптином нежелательных реакций при применении ситаглиптина в дозах до 600 мг в день в течение периода до 10 дней и 400 мг на протяжении периода до 28 дней не наблюдалось.

Лечение

В случае передозировки необходимо начать стандартные поддерживающие мероприятия: удаление неабсорбированного препарата из желудочно-кишечного тракта, проведение мониторинга показателей жизнедеятельности (включая электрокардиографию), а также назначение поддерживающей терапии при необходимости.

Ситаглиптин слабо диализируется. В клинических исследованиях только 13,5 % дозы удалялось из организма в течение 3–4-часового сеанса гемодиализа. Пролонгированный диализ может назначаться в случае клинической необходимости. Данных об эффективности перитонеального диализа ситаглиптина нет.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения сахарного диабета; гипогликемические средства, кроме инсулинов; комбинации пероральных гипогликемических средств

Код АТХ: A10BD

Механизм действия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Дапаглифлозин

Дапаглифлозин – мощный (константа ингибирования (Ki) 0,55 нМ), селективный обратимый ингибитор SGLT2.

Ингибирование SGLT2 дапаглифлозином вызывает снижение реабсорбции глюкозы из клубочкового фильтрата в проксимальных почечных канальцах с сопутствующим снижением реабсорбции натрия, приводя к выведению глюкозы почками и осмотическому диурезу. Таким образом, дапаглифлозин увеличивает доставку натрия к дистальным канальцам, что усиливает канальцево-клубочковую обратную связь и снижает внутриклубочковое давление. Это в сочетании с осмотическим диурезом приводит к уменьшению перегрузки объемом, снижению АД и уменьшению преднагрузки и постнагрузки, что может оказывать благоприятное влияние на ремоделирование сердца и диастолическую функцию и сохранять функцию почек. Другие эффекты включают повышение гематокрита и снижение массы тела.

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

SGLT2 селективно экспрессируется в почках. Дапаглифлозин не оказывает воздействия на другие переносчики глюкозы, осуществляющие транспорт глюкозы к периферическим тканям, и проявляет более чем в 1 400 раз большую селективность к SGLT2, чем к SGLT1, основному транспортеру в кишечнике, отвечающему за всасывание глюкозы.

Ситаглиптин

Ситаглиптин – активный при приеме внутрь высокоселективный ингибитор фермента ДПП-4, предназначенный для лечения сахарного диабета 2-го типа. Ситаглиптин отличается по химической структуре и фармакологическому действию от аналогов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), инсулина, производных сульфонилмочевины, бигуанидов, агонистов гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

(PPAR-γ), ингибиторов альфа-глюкозидазы, аналогов амилина. Ингибируя ДПП-4, ситаглиптин повышает концентрацию двух гормонов семейства инкретинов: ГПП-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП). Гормоны семейства инкретинов секретируются в кишечнике в течение суток, их концентрация увеличивается в ответ на прием пищи. Инкретины являются частью внутренней физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы. При нормальной или повышенной концентрации глюкозы в крови гормоны семейства инкретинов способствуют увеличению синтеза инсулина, а также его секреции бета-клетками поджелудочной железы за счет сигнальных внутриклеточных механизмов, связанных с циклическим аденозинмонофосфатом (АМФ).

ГПП-1 также ингибирует повышенную секрецию глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы. Снижение концентрации глюкагона на фоне повышения концентрации инсулина способствует уменьшению продукции глюкозы печенью, что в конечном итоге приводит к снижению гликемии. Этот механизм действия отличается от механизма действия производных сульфонилмочевины, которые стимулируют высвобождение инсулина и при низких концентрациях глюкозы в крови, что чревато развитием сульфированной гипогликемии не только у больных сахарным диабетом 2-го типа, но также у здоровых людей.

При низких концентрациях глюкозы в крови перечисленных эффектов инкретинов на высвобождение инсулина и снижение секреции глюкагона не наблюдается. ГПП-1 и ГИП не влияют на высвобождение глюкагона в ответ на гипогликемию. В физиологических условиях активность инкретинов ограничивается ферментом ДПП-4, который быстро гидролизует инкретины с образованием неактивных продуктов.

Фармакодинамические эффекты

Дапаглифлозин

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

Выведение глюкозы почками при применении дапаглифлозина также приводит к осмотическому диурезу и увеличению объема мочи у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Увеличение объема мочи у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут, сохранялось в течение 12 недель и составляло примерно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

375 мл/сутки. Увеличение объема мочи сопровождалось небольшим и транзиторным повышением выведения натрия почками, что не приводило к изменению концентрации натрия в сыворотке крови.

Экскреция мочевой кислоты с мочой также увеличивалась временно (в течение 3–7 дней) и сопровождалась устойчивым снижением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Через 24 недели снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови варьировало от -48,3 до -18,3 ммоль/л (от -0,87 до -0,33 мг/дл).

Клиническая эффективность и безопасность

Дапаглифлозин

Сахарный диабет 2-го типа

Улучшение контроля гликемии и снижение заболеваемости и смертности по причине сердечно-сосудистой патологии и осложнений со стороны почек являются неотъемлемой частью лечения сахарного диабета 2-го типа.

Для оценки эффективности контроля гликемии и безопасности дапаглифлозина было проведено 14 двойных слепых рандомизированных контролируемых клинических исследований с участием 7 056 взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, в которых 4 737 пациентов получали дапаглифлозин. 12 исследований предусматривали период лечения продолжительностью 24 недели, 8 исследований – дополнительный период долгосрочного лечения от 24 до 80 недель (общая продолжительность исследований до 104 недель), 1 исследование предусматривало период лечения продолжительностью 28 недель, и еще 1 исследование – период лечения продолжительностью 52 недели с дополнительными периодами долгосрочного лечения продолжительностью 52 и 104 недели (общая продолжительность исследования – 208 недель). Средняя продолжительность сахарного диабета 2-го типа у пациентов варьировала от 1,4 до 16,9 лет. У 50 % пациентов было нарушение функции почек легкой степени тяжести, у 11 % пациентов – нарушение функции почек средней степени тяжести. 51 % пациентов были мужского пола, 84 % принадлежали к европеоидной расе, 8 % – к монголоидной расе, 4 % – к негроидной расе, а 4 % – к другим расовым группам. У 81 % пациентов значение индекса массы тела (ИМТ) составило ≥ 27 кг/м^2. Кроме того, было проведено два плацебо-контролируемых исследования продолжительностью 12 недель у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с неадекватным контролем гликемии и артериальной гипертензии. Для оценки эффекта дапаглифлозина в дозе 10 мг по сравнению с плацебо в отношении сердечно-сосудистых и почечных исходов было проведено исследование сердечно-сосудистых исходов DECLARE, в котором приняли участие 17 160 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием или без него.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Контроль гликемии

Монотерапия

Для оценки безопасности и эффективности дапаглифлозина в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным контролем сахарного диабета 2-го типа было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 24 недели (с дополнительным периодом лечения). При приеме дапаглифлозина один раз в сутки было отмечено статистически значимое ($p < 0,0001$) уменьшение уровня HbA1c по сравнению с приемом плацебо (таблица 1).

В дополнительном периоде лечения снижение уровня HbA1c сохранялось вплоть до 102 недели (скорректированное среднее изменение относительно исходного уровня: -0,61 % и -0,17 % для дапаглифлозина 10 мг и плацебо соответственно).

Таблица 1. Результаты, полученные через 24 недели (LOCF[1]) в плацебо-контролируемом исследовании применения дапаглифлозина в качестве монотерапии

	Монотерапия	
	Дапаглифлозин 10 мг	**Плацебо**
N[2]	70	75
HbA1c (%)		
Исходный уровень (среднее)	8,01	7,79
Изменение относительно исходного уровня[3]	-0,89	-0,23
Разность относительно плацебо[3]	-0,66[4]	
(95 % ДИ)	(-0,96, -0,36)	
% пациентов, достигших уровня HbA1c < 7 %		
Значение, скорректированное относительно исходного уровня	50,8[5]	31,6
Масса тела (кг)		
Исходный уровень (среднее)	94,13	88,77
Изменение относительно исходного уровня[3]	-3,16	-2,19
Разность относительно плацебо[3]	-0,97	
(95 % ДИ)	(-2,20, 0,25)	

N – количество пациентов, ДИ – доверительный интервал.

Примечание

[1] LOCF: перенос данных последнего (до применения неотложной терапии для пациентов, у которых она применялась) наблюдения вперед.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

[2] Все рандомизированные пациенты, получившие не менее 1 дозы исследуемого препарата в двойном слепом режиме в краткосрочном двойном слепом периоде.

[3] Среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов, скорректированное относительно исходного уровня.

[4] $p < 0,0001$ для различия с плацебо.

[5] Ввиду выполнения последовательного статистического анализа вторичных конечных точек оценку статистической значимости не проводили.

Комбинированная терапия

В исследовании не меньшей эффективности с активным контролем продолжительностью 52 недели (с дополнительными периодами лечения продолжительностью 52 и 104 недели) проводили оценку дапаглифлозина в качестве добавления к терапии метформином по сравнению с производным сульфонилмочевины (глипизид) в качестве добавления к терапии метформином у пациентов с неадекватным контролем гликемии (HbA1c > 6,5 % и ≤ 10 %). По результатам исследования было показано сходное среднее уменьшение уровня HbA1c относительно исходного уровня вплоть до 52 недели по сравнению с терапией глипизидом, что свидетельствует о не меньшей эффективности терапии дапаглифлозином (таблица 2). Через 104 недели скорректированное среднее изменение уровня HbA1c относительно исходного уровня составило -0,32 % для дапаглифлозина и -0,14 % для глипизида. Через 208 недель скорректированное среднее изменение уровня HbA1c относительно исходного уровня составило -0,10 % для дапаглифлозина и 0,20 % для глипизида. Через 52, 104 и 208 недель статистически значимо меньшая доля пациентов в группе дапаглифлозина (3,5 %, 4,3 % и 5,0 % соответственно) перенесла по крайней мере один эпизод гипогликемии по сравнению с группой глипизида (40,8 %, 47,0 % и 50,0 % соответственно). Доля пациентов, оставшихся в исследовании через 104 и 208 недель, составила 56,2 % и 39,7 % в группе дапаглифлозина и 50,0 % и 34,6 % в группе глипизида.

Таблица 2. Результаты, полученные через 52 недели (LOCF[1]) в сравнительном исследовании с активным контролем по оценке добавления дапаглифлозина и глипизида к терапии с метформином

Показатель	**Дапаглифлозин в добавление к метформину**	**Глипизид в добавление к метформину**
N[2]	400	401

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

HbA1c (%)		
Исходный уровень (среднее)	7,69	7,74
Изменение относительно исходного уровня[3]	-0,52	-0,52
Разность относительно терапии глипизидом в сочетании с метформином[3]	0,00[4]	
(95 % ДИ)	(-0,11, 0,11)	
Масса тела (кг)		
Исходный уровень (среднее)	88,44	87,60
Изменение относительно исходного уровня[3]	-3,22	1,44
Разность относительно терапии глипизидом в сочетании с метформином[3]	-4,65[5]	
(95 % ДИ)	(-5,14, -4,17)	

Примечание

[1] LOCF: перенос данных последнего наблюдения вперед.

[2] Рандомизированные и получавшие лечение пациенты с исходной оценкой и как минимум одной оценкой эффективности после исходного уровня.

[3] Среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов, скорректированное относительно исходного уровня.

[4] Не меньшая эффективность по сравнению с терапией глипизидом в сочетании с метформином.

[5] $p < 0,0001$.

Применение дапаглифлозина в качестве добавления к терапии метформином, глимепиридом, метформином и производным сульфонилмочевины, ситаглиптином (с метформином или без него) или препаратом инсулина привело к статистически значимому уменьшению уровня HbA1c через 24 недели по сравнению с приемом плацебо ($p < 0,0001$; таблицы 3, 4, 5).

Уменьшение уровня HbA1c, наблюдаемое через 24 недели, носило устойчивый характер в исследованиях добавления дапаглифлозина (к глимепириду или препарату инсулина) согласно данным, полученным вплоть до 48 недель терапии (глимепирид) и 104 недель терапии (препарат инсулина). Через 48 недель применения дапаглифлозина в качестве добавления к терапии ситаглиптином (с метформином или без него) скорректированное среднее изменение относительно исходного уровня для дапаглифлозина в дозе 10 мг и плацебо составило -0,30 % и 0,38 % соответственно. В исследовании дапаглифлозина в качестве добавления к терапии метформином уменьшение уровня HbA1c сохранялось вплоть до 102 недели (скорректированное среднее изменение относительно исходного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

уровня: -0,78 % и 0,02 % для дапаглифлозина 10 мг и плацебо соответственно). Через 104 недели исследования дапаглифлозина в качестве добавления к терапии препаратом инсулина (в комбинации с дополнительными гипогликемическими препаратами или без них) скорректированное среднее уменьшение уровня HbA1c относительно исходного уровня составило -0,71 % и -0,06 % для дапаглифлозина 10 мг и плацебо соответственно. Через 48 и 104 недели у пациентов, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, доза препарата инсулина оставалась стабильной по сравнению с исходным уровнем и в среднем составляла 76 ЕД/сут. В группе, получавшей плацебо, наблюдалось среднее увеличение дозы препарата инсулина на 10,5 ЕД/сут и 18,3 ЕД/сут относительно исходного уровня (средняя доза: 84 ЕД/сут и 92 ЕД/сут) через 48 и 104 недели, соответственно. Доля пациентов, оставшихся в исследовании через 104 недели, составила 72,4 % в группе, получавшей дапаглифлозин 10 мг, и 54,8 % в группе, получавшей плацебо.

Таблица 3. Результаты плацебо-контролируемых исследований дапаглифлозина в качестве добавления к терапии метформином или ситаглиптином (с метформином или без него) продолжительностью 24 недели (LOCF[3])

	Комбинированная терапия (добавление)			
	Метформин[1]		**Ингибитор ДПП-4 (ситаглиптин**[2]**) ± метформин**[1]	
	Дапаглифлозин 10 мг	**Плацебо**	**Дапаглифлозин 10 мг**	**Плацебо**
N[4]	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Исходный уровень (среднее)	7,92	8,11	7,90	7,97
Изменение относительно исходного уровня[5]	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Разность относительно плацебо[5]	-0,54[6]		-0,48[6]	
(95 % ДИ)	(-0,74, -0,34)		(-0,62, -0,34)	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

% пациентов, достигших уровня HbA1c < 7 % Значение, скорректированное относительно исходного уровня	40,6[7]	25,9		
Масса тела (кг) Исходный уровень (среднее)	86,28	87,74	91,02	89,23
Изменение относительно исходного уровня[5]	-1,97[6]	-0,89	-2,14 -1,89[6]	-0,26
Разность относительно плацебо[5] (95 % ДИ)	(-2,63, -1,31)		(-2,37, -1,40)	

Примечание

[1] Метформин ≥ 1500 мг/сутки.

[2] Ситаглиптин 100 мг/сутки.

[3] LOCF: перенос данных последнего наблюдения (до применения неотложной терапии для пациентов, у которых она применялась) вперед.

[4] Все рандомизированные пациенты, получившие не менее 1 дозы исследуемого препарата в двойном слепом режиме в краткосрочном двойном слепом периоде.

[5] Среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов, скорректированное относительно исходного уровня.

[6] $p < 0,0001$ для различия относительно терапии плацебо в сочетании с пероральным гипогликемическим препаратом.

[7] $p < 0,05$ для различия относительно терапии плацебо в сочетании с пероральным гипогликемическим препаратом.

Таблица 4. Результаты плацебо-контролируемых исследований дапаглифлозина в качестве добавления к терапии производным сульфонилмочевины (глимепирид) или метформином и производным сульфонилмочевины продолжительностью 24 недели

	Комбинированная терапия (добавление)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

	Производное сульфонилмочевины (глимепирид[1])		**Производное сульфонилмочевины в сочетании с метформином[2]**	
	Дапаглифлозин 10 мг	**Плацебо**	**Дапаглифлозин 10 мг**	**Плацебо**
N[3]	151	145	108	108
HbA1c (%)[4]				
Исходный уровень (среднее)	8,07	8,15	8,08	8,24
Изменение относительно исходного уровня[5]	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Разность относительно плацебо[5]	-0,68[8]		-0,69[8]	
(95 % ДИ)	(-0,86, -0,51)		(-0,89, -0,49)	
% пациентов, достигших уровня HbA1c < 7 % (LOCF)[6]				
Значение, скорректированное относительно исходного уровня	31,7[8]	13,0	31,8[8]	11,1
Масса тела (кг) (LOCF)[6]				
Исходный уровень (среднее)	80,56	80,94	88,57	90,07
Изменение относительно исходного уровня[5]	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Разность относительно	-1,54[8]		-2,07[8]	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

плацебо[5] (95 % ДИ)	(-2,17, -0,92)		(-2,79, -1,35)	

Примечание

[1] Глимепирид 4 мг/сут.

[2] Метформин (лекарственные формы с немедленным или пролонгированным высвобождением) в дозе ≥ 1 500 мг/сут в сочетании с максимальной переносимой дозой (должна составлять не менее половины максимальной дозы) производного сульфонилмочевины в течение как минимум 8 недель до включения в исследование.

[3] Рандомизированные и получавшие лечение пациенты с исходной оценкой и как минимум одной оценкой эффективности после исходного уровня.

[4] Столбцы 1 и 2 – анализ уровня HbA1c с применением метода LOCF (см. примечание 6); столбцы 3 и 4 – анализ уровня HbA1c с применением метода LRM (см. примечание 7).

[5] Среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов, скорректированное относительно исходного уровня.

[6] LOCF: перенос данных последнего (пациенты до применения неотложной терапии) наблюдения вперед.

[7] LRM: продольный анализ повторных измерений.

[8] p < 0,0001 для различия относительно терапии плацебо в сочетании с пероральным(-и) гипогликемическим(-и) препаратом(-ами).

Таблица 5. Результаты, полученные через 24 недели (LOCF[1]) в плацебо-контролируемом исследовании дапаглифлозина в качестве комбинированной терапии с инсулином (в качестве монотерапии или в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами)

Показатель	**Дапаглифлозин 10 мг в комбинации с инсулином ± пероральные гипогликемические препараты[7]**	**Плацебо в комбинации с инсулином ± пероральные гипогликемические препараты[7]**
N[2]	194	193
HbA1c (%) Исходный уровень (среднее)	8,58	8,46

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Изменение относительно исходного уровня[3]	-0,90	-0,30
Разность относительно плацебо[3] (95 % ДИ)	-0,60[4] (-0,74, -0,45)	
Масса тела (кг)		
Исходный уровень (среднее)	94,63	94,21
Изменение относительно исходного уровня[3]	-1,67	0,02
Разность относительно плацебо[3] (95 % ДИ)	-1,68[4] (-2,19, -1,18)	
Средняя суточная доза инсулина (ЕД)[6]		
Исходный уровень (среднее)	77,96	73,96
Изменение относительно исходного уровня[3]	-1,16	5,08
Разность относительно плацебо[3] (95 % ДИ)	-6,23[4] (-8,84, -3,63)	11,0
Пациенты со снижением средней суточной дозы инсулина не менее чем на 10 % (%)	19,7[5]	

Примечание

[1] LOCF: перенос данных последнего (до или в дату первого повышения дозы инсулина, при необходимости) наблюдения вперед.

[2] Все рандомизированные пациенты, получившие не менее 1 дозы исследуемого препарата в двойном слепом режиме в краткосрочном двойном слепом периоде.

[3] Среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов, скорректированное относительно исходного уровня и наличия перорального гипогликемического препарата.

[4] $p < 0,0001$ для различия относительно терапии плацебо в сочетании с инсулином ± пероральный гипогликемический препарат.

[5] $p < 0,05$ для различия относительно терапии плацебо в сочетании с инсулином ± пероральный гипогликемический препарат.

[6] Повышение дозы препарата инсулина (включая инсулин короткого действия, инсулин средней продолжительности действия и базальный инсулин) допускалось только в случае соответствия пациентов предварительно заданным критериям концентрации глюкозы в плазме крови натощак.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

1 [7] Исходно 50 % пациентов получали монотерапию препаратом инсулина; 50 % пациентов в дополнение к терапии инсулином принимали 1 или 2 пероральных гипогликемических препарата: из этой группы 80 % принимали только метформин, 12 % принимали метформин в комбинации с производным сульфонилмочевины, а остальные пациенты принимали другие пероральные гипогликемические препараты.

Комбинированная терапия с метформином у пациентов, ранее не получавших терапию

В общей сложности 1 236 пациентов с неадекватным контролем сахарного диабета 2-го типа (HbA1c ≥ 7,5 % и ≤ 12%), ранее не получавших терапию, приняли участие в 2 исследованиях с активным контролем продолжительностью 24 недели для оценки эффективности и безопасности комбинированной терапии дапаглифлозином (5 мг или 10 мг) в сочетании с метформином у пациентов, ранее не получавших терапию, по сравнению с монотерапией.

Лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг в комбинации с метформином (в дозе до 2 000 мг в сутки) обеспечило статистически значимое улучшение уровня HbA1c по сравнению с монотерапией (таблица 6) и привело к более выраженному снижению концентрации глюкозы в плазме крови натощак (ГПН) (по сравнению с монотерапией) и массы тела (по сравнению с терапией метформином).

Таблица 6. Результаты, полученные через 24 недели (LOCF[1]) в сравнительном исследовании с активным контролем по оценке комбинированной терапии дапаглифлозином и метформином у пациентов, ранее не получавших терапию

Показатель	Дапаглифлозин 10 мг в сочетании с метформином	Дапаглифлозин 10 мг	Метформин
N[2]	211[2]	219[2]	208[2]
HbA1c (%)			
Исходный уровень (среднее)	9,10	9,03	9,03
Изменение относительно исходного уровня[3]	-1,98	-1,45	-1,44
Разность относительно терапии дапаглифлозином[3]	-0,53[4]		
(95 % ДИ)	(-0,74, -0,32)		
Разность относительно терапии метформином[3]	-0,54[4]	-0,01	
(95 % ДИ)	(-0,75, -0,33)	(-0,22, 0,20)	

Примечание

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

[1] LOCF: перенос данных последнего (до применения неотложной терапии для пациентов, у которых она применялась) наблюдения вперед.

[2] Все рандомизированные пациенты, получившие не менее 1 дозы исследуемого препарата в двойном слепом режиме в краткосрочном двойном слепом периоде.

[3] Среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов, скорректированное относительно исходного уровня.

[4] $p < 0,0001$.

Комбинированная терапия с эксенатидом пролонгированного действия

В двойном слепом исследовании с активным контролем продолжительностью 28 недель сравнивали комбинированную терапию дапаглифлозином и эксенатидом пролонгированного действия (агонистом рецепторов ГПП-1) с монотерапией дапаглифлозином и монотерапией эксенатидом пролонгированного действия у пациентов с неадекватным контролем гликемии при монотерапии метформином (HbA1c ≥ 8 % и ≤ 12 %). Во всех группах лечения было отмечено снижение уровня HbA1c по сравнению с исходным уровнем. В группе комбинированной терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг и эксенатидом пролонгированного действия было показано более выраженное снижение уровня HbA1c относительно исходного уровня по сравнению с монотерапией дапаглифлозином и монотерапией эксенатидом пролонгированного действия (таблица 7).

Таблица 7. Результаты исследования терапии дапаглифлозином и эксенатидом пролонгированного действия по сравнению с монотерапией дапаглифлозином и монотерапией эксенатидом пролонгированного действия (пациенты популяции с назначенным лечением (ITT)) в комбинации с метформином продолжительностью 28 недель

Показатель	Дапаглифлозин 10 мг 1 раз сутки в комбинации с эксенатидом пролонгированного действия 2 мг 1 раз в неделю	Дапаглифлозин 10 мг 1 раз сутки в комбинации с плацебо 1 раз в неделю	Эксенатид пролонгированного действия 2 мг 1 раз в неделю в комбинации с плацебо 1 раз в сутки
N	**228**	**230**	**227**
HbA1c (%)			
Исходный уровень (среднее)	9,29	9,25	9,26
Изменение относительно	-1,98	-1,39	-1,60

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

исходного уровня[1] Средняя разность в изменении относительно исходного уровня между комбинированной терапией и терапией одним препаратом (95 % ДИ)		-0,59[2] (-0,84, -0,34)	-0,38[3] (-0,63, -0,13)
% пациентов, достигших уровня HbA1c < 7 %	44,7	19,1	26,9
Масса тела (кг) Исходный уровень (среднее) Изменение относительно исходного уровня[1] Средняя разность в изменении относительно исходного уровня между комбинированной терапией и терапией одним препаратом (95 % ДИ)	92,13 -3,55	90,87 -2,22 -1,33[2] (-2,12, -0,55)	89,12 -1,56 -2,00[2] (-2,79, -1,20)

Примечание

[1] Скорректированные средние значения, рассчитанные методом наименьших квадратов, и разность в изменении относительно исходного уровня через 28 недель смоделированы с использованием модели со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM), которая включала вариант терапии, регион, стратификацию исходного уровня HbA1c (< 9,0 % или ≥ 9,0 %), неделю лечения и взаимодействие «терапия–неделя» в качестве постоянных значений и значение исходного уровня в качестве ковариаты.

[2] $p < 0,001$.

[3] $p < 0,01$.

Все значения p скорректированы с поправкой на множественность.

В статистический анализ не включали измерения, полученные после применения неотложной терапии, а также после преждевременного прекращения приема исследуемого препарата.

Концентрация глюкозы в плазме крови натощак

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Применение дапаглифлозина в дозе 10 мг в качестве монотерапии или в качестве добавления к терапии метформином, глимепиридом, метформином и производным сульфонилмочевины, ситаглиптином (с метформином или без него) или препаратом инсулина привело к статистически значимому снижению ГПН (от -1,90 до -1,20 ммоль/л [от -34,2 до -21,7 мг/дл]) по сравнению с плацебо (от -0,33 до 0,21 ммоль/л [от -6,0 до 3,8 мг/дл]). Этот эффект наблюдался через 1 неделю лечения и сохранялся в исследованиях, продолжавшихся до 104 недель.

Комбинированная терапия дапаглифлозином в дозе 10 мг и эксенатидом пролонгированного действия приводила к статистически значимо большему снижению ГПН через 28 недель лечения: -3,66 ммоль/л (-65,8 мг/дл) по сравнению с -2,73 ммоль/л (-49,2 мг/дл) в группе монотерапии дапаглифлозином ($p < 0,001$) и -2,54 ммоль/л (-45,8 мг/дл) в группе монотерапии эксенатидом ($p < 0,001$).

В специальном исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела терапия дапаглифлозином привела к снижению ГПН через 24 недели: -1,19 ммоль/л (-21,46 мг/дл) по сравнению с -0,27 ммоль/л (-4,87 мг/дл) в группе плацебо ($p = 0,001$).

Концентрация глюкозы в плазме крови после приема пищи

Применение дапаглифлозина в дозе 10 мг в качестве добавления к терапии глимепиридом приводило к статистически значимому снижению плазменной концентрации глюкозы через 2 часа после приема пищи через 24 недели лечения, которое сохранялось вплоть до 48 недели.

Применение дапаглифлозина в дозе 10 мг в качестве добавления к терапии ситаглиптином (с метформином или без него) приводило к снижению плазменной концентрации глюкозы через 2 часа после приема пищи через 24 недели лечения, которое сохранялось вплоть до 48 недели.

Комбинированная терапия дапаглифлозином в дозе 10 мг и эксенатидом пролонгированного действия приводила к статистически значимо большему снижению концентрации глюкозы в плазме крови через 2 часа после приема пищи через 28 недель лечения по сравнению с терапией каждым препаратом по отдельности.

Масса тела

Применение дапаглифлозина в дозе 10 мг в качестве добавления к терапии метформином, глимепиридом, метформином и производным сульфонилмочевины, ситаглиптином (с метформином или без него) или препаратами инсулина приводило к статистически значимому снижению массы тела через 24 недели ($p < 0,0001$, таблицы 3, 4). Эти эффекты носили устойчивый характер в долгосрочных исследованиях. Через 48 недель разность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

значений, полученных в группе добавления дапаглифлозина к терапии ситаглиптином (с метформином или без него) и в группе, получавшей плацебо, составила -2,22 кг. Через 102 недели разность значений, полученных в группе добавления дапаглифлозина к терапии метформином и в группе, получавшей плацебо, и разность значений, полученных в группе добавления дапаглифлозина к терапии инсулином и в группе, получавшей плацебо, составила -2,14 кг и -2,88 кг соответственно.

При применении в качестве добавления к терапии метформином в исследовании не меньшей эффективности с активным контролем дапаглифлозин приводил к статистически значимому снижению массы тела по сравнению с применением глипизида (на -4,65 кг через 52 недели ($p < 0,0001$, таблица 2)), которое сохранялось через 104 и 208 недель (-5,06 кг и -4,38 кг соответственно).

Применение дапаглифлозина в дозе 10 мг в качестве комбинированной терапии с эксенатидом пролонгированного действия привело к статистически значимо большему снижению массы тела по сравнению с монотерапией каждым препаратом в отдельности (таблица 7).

В исследовании с участием 182 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии для оценки количественного состава тела продолжительностью 24 недели по данным измерений с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии при применении дапаглифлозина в дозе 10 мг в сочетании с метформином по сравнению с плацебо в комбинации с метформином было показано, соответственно, снижение массы тела и жировой массы тела, а не потеря мышечной массы или жидкости. В подисследовании с использованием магнитно-резонансной томографии применение дапаглифлозина в комбинации с метформином проводило к количественному уменьшению висцеральной жировой ткани по сравнению с применением плацебо в комбинации с метформином.

Артериальное давление

На основании анализа объединенных данных 13 плацебо-контролируемых исследований по заранее предусмотренным переменным через 24 недели терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг было показано изменение систолического артериального давления (САД) на -3,7 мм рт. ст. и диастолического артериального давления (ДАД) на -1,8 мм рт. ст. относительно исходного уровня по сравнению с изменением САД на -0,5 мм рт. ст. и ДАД на -0,5 мм рт. ст. в группе, получавшей плацебо. Сходные изменения наблюдались вплоть до 104 недели терапии.

Комбинированная терапия дапаглифлозином в дозе 10 мг в комбинации с эксенатидом пролонгированного действия приводила к статистически значимо большему снижению

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

САД через 28 недель (-4,3 мм рт. ст.) по сравнению с монотерапией дапаглифлозином (-1,8 мм рт. ст., $p < 0,05$) и монотерапией эксенатидом пролонгированного действия (-1,2 мм рт. ст., $p < 0,01$).

В 2 плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью по 12 недель, в общей сложности, 1062 пациента с неадекватным контролем сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензии (несмотря на предшествующую стабильную терапию ингибитором АПФ или АРА II в одном исследовании и ингибитором АПФ или АРА в сочетании с еще одним антигипертензивным препаратом в другом исследовании) получали терапию дапаглифлозином в дозе 10 мг или плацебо. Через 12 недель в обоих исследованиях применение дапаглифлозина в дозе 10 мг в сочетании со стандартной противодиабетической терапией привело к улучшению уровня HbA1c и снижению САД, скорректированному с учетом плацебо, в среднем на 3,1 и 4,3 мм рт. ст. соответственно.

В специальном исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела через 24 недели терапия дапаглифлозином привела к снижению САД в положении сидя: -4,8 мм рт. ст. по сравнению с -1,7 мм рт. ст. в группе плацебо ($p < 0,05$).

Контроль гликемии у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела)

Эффективность дапаглифлозина была оценена в специальном исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела неадекватным контролем гликемии при стандартном лечении. Терапия дапаглифлозином привела к уменьшению уровня HbA1c и массы тела по сравнению с плацебо (таблица 8).

Таблица 8. Результаты, полученные через 24 недели в плацебо-контролируемом исследовании применения дапаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела

	Дапаглифлозин[1] 10 мг	**Плацебо[1]**
N[2]	**159**	**161**
HbA1c (%)		
Исходный уровень (среднее)	8,35	8,03
Изменение относительно исходного уровня[2]	-0,37	-0,03
Разность относительно плацебо[2]	-0,34[4]	
(95 % ДИ)	(-0,53, -0,15)	
Масса тела (кг)		
Исходный уровень (среднее)	92,51	88,30

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Изменение (%) относительно исходного уровня[3]	-3,42	-2,02
Разность в изменении (%) относительно плацебо[3]	-1,43[4]	
(95 % ДИ)	(-22,15, -0,69)	

Примечание

[1] Метформин или метформина гидрохлорид входили в стандартную терапию 69,4 % и 64,0 % пациентов в группе, получавшей дапаглифлозин в дозе 10 мг, и в группе, получавшей плацебо соответственно.

[1] Среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов, скорректированное относительно исходного уровня.

[3] Определено на основании среднего значения, рассчитанного методом наименьших квадратов, скорректированного относительно исходного уровня.

[4] $p < 0,001$.

Пациенты с исходным уровнем HbA1c ≥ 9 %

На основании анализа данных пациентов с исходным уровнем HbA1c ≥ 9,0% по заранее предусмотренным переменным терапия дапаглифлозином в дозе 10 мг приводила к статистически значимому уменьшению уровня HbA1c через 24 недели применения в качестве монотерапии (скорректированное среднее изменение относительно исходного уровня: -2,04 % и 0,19 % для дапаглифлозина в дозе 10 мг и плацебо соответственно) и при добавлении к терапии метформином (скорректированное среднее изменение относительно исходного уровня: -1,32 % и -0,53 % для дапаглифлозина и плацебо соответственно).

Сердечно-сосудистые и почечные исходы

Исследование влияния дапаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы (DECLARE) – международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование для определения влияния дапаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы при его добавлении к текущей базовой терапии по сравнению с плацебо. У всех пациентов был сахарный диабет 2-го типа и либо два и более дополнительных факторов риска развития сердечно-сосудистого заболевания (возраст ≥ 55 лет у мужчин или ≥ 60 лет у женщин и один или более из следующих факторов: дислипидемия, артериальная гипертензия или табакокурение), либо диагностированное сердечно-сосудистое заболевание.

Из 17 160 рандомизированных пациентов у 6 974 (40,6 %) было диагностировано сердечно-сосудистое заболевание, а у 10 186 (59,4 %) таковое отсутствовало. В общей сложности 8 582 пациента были рандомизированы в группу применения дапаглифлозина в дозе 10 мг,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

а 8 578 пациентов – в группу плацебо; медиана длительности наблюдения составила 4,2 года.

Средний возраст пациентов исследуемой популяции составил 63,9 года, 37,4 % пациентов были женского пола. В общей сложности 22,4 % пациентов страдали сахарным диабетом 2-го типа на протяжении ≤ 5 лет, средняя продолжительность сахарного диабета 2-го типа составила 11,9 лет. Среднее значение уровня HbA1c составляло 8,3 %, средний ИМТ – 32,1 кг/м^2.

Исходно у 10,0 % пациентов в анамнезе отмечалась сердечная недостаточность. Средняя рСКФ составила 85,2 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела. У 7,4 % пациентов рСКФ была менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела. У 30,3 % пациентов наблюдалась микро- или макроальбуминурия (соотношение А/Кр мочи) ≥ 30 и ≤ 300 мг/г или > 300 мг/г соответственно.

Исходно большая часть пациентов (98 %) получали один или несколько противодиабетических препаратов, включая метформин (82 %), препараты инсулина (41 %) и производные сульфонилмочевины (43 %).

Первичные конечные точки включали время до развития первого явления комбинированной конечной точки, включавшей смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда или ишемический инсульт (основные сердечно-сосудистые события), а также время до развития первого явления комбинированной конечной точки, включавшей госпитализацию по поводу сердечной недостаточности или смерть по причине сердечно-сосудистого заболевания. Вторичные конечные точки включали комбинированную конечную точку почечных исходов и смерть по любой причине.

Основные сердечно-сосудистые события

Дапаглифлозин в дозе 10 мг продемонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с плацебо в отношении комбинированной конечной точки, включающей смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда или ишемический инсульт (одностороннее значение $p < 0,001$).

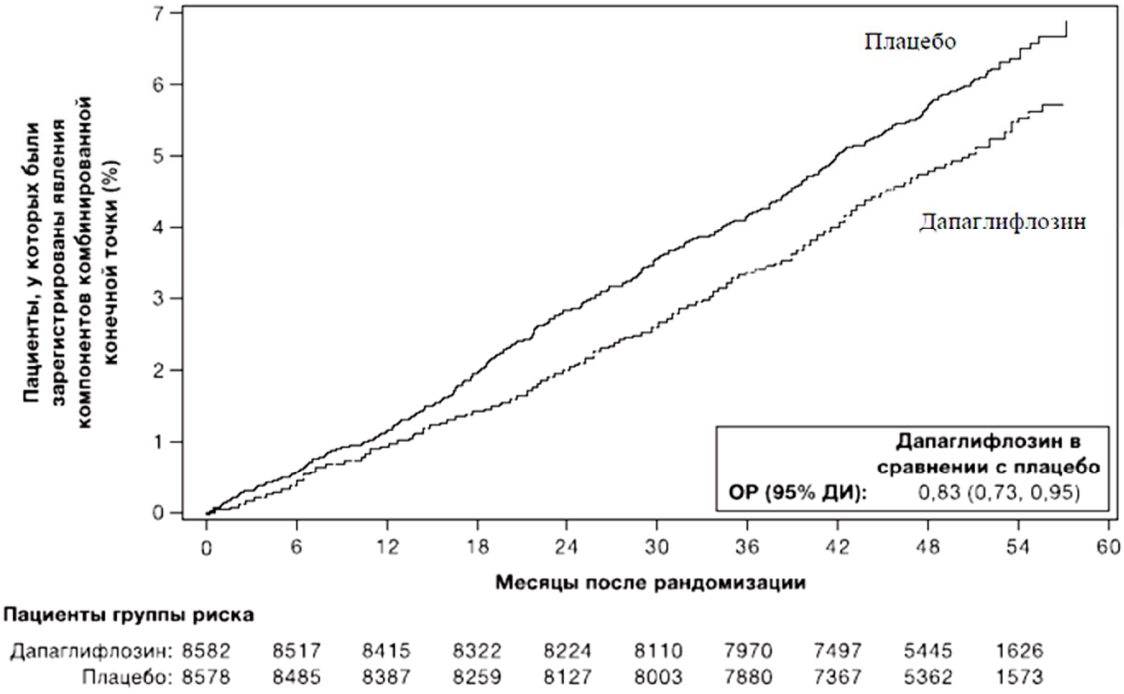
Сердечная недостаточность или смерть по причине сердечно-сосудистой патологии

Дапаглифлозин в дозе 10 мг продемонстрировал превосходство по сравнению с плацебо в предотвращении первичной комбинированной конечной точки, включающей госпитализацию по поводу сердечной недостаточности или смерть по причине сердечно-сосудистой патологии (рисунок 1). Различие эффекта терапии было достигнуто за счет госпитализации по поводу сердечной недостаточности без различия в отношении смерти по причине сердечно-сосудистой патологии (рисунок 2).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Преимущество терапии дапаглифлозином по сравнению с плацебо наблюдалось у пациентов с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием и без такового, с исходной сердечной недостаточностью или без таковой, и было сопоставимо в ключевых подгруппах, включая возраст, пол, функцию почек (рСКФ) и регион.

Рисунок 1. Время до первой госпитализации по поводу сердечной недостаточности или смерти по причине сердечно-сосудистой патологии



Пациенты группы риска

Дапаглифлозин:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Плацебо:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

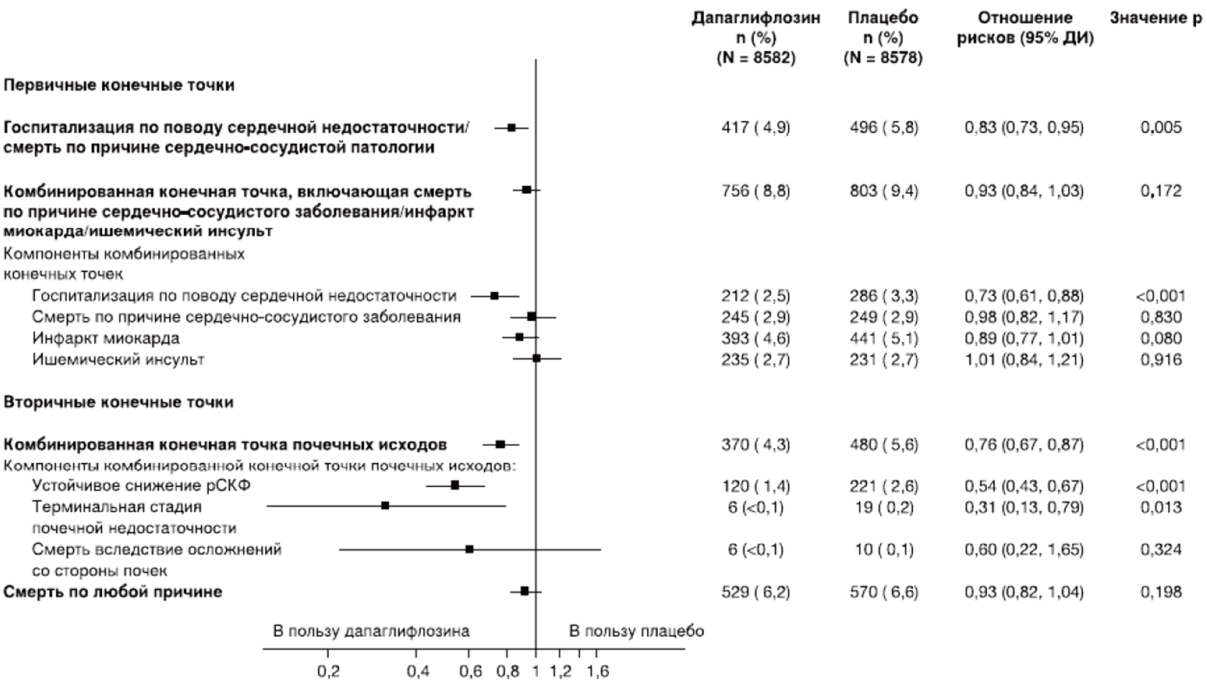
Примечание

«Пациенты группы риска» означает количество пациентов группы риска в начале периода. ОР – отношение рисков.

Результаты, полученные для первичных и вторичных конечных точек, показаны на рисунке 2. Преимущество терапии дапаглифлозином по сравнению с плацебо в отношении основных сердечно-сосудистых событий показано не было (p = 0,172), в связи с чем согласно методике проведения подтверждающих испытаний исследования комбинированной конечной точки почечных исходов и смерти по любой причине не выполняли.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Рисунок 2. Эффект лечения в отношении первичных комбинированных конечных точек и их компонентов, а также вторичных конечных точек и их компонентов



Примечание

Комбинированная конечная точка почечных исходов включает: устойчивое подтвержденное снижение рСКФ на ≥ 40 % до рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела и (или) терминальную стадию почечной недостаточности (диализ ≥ 90 дней или трансплантация почки, устойчивый подтвержденный показатель рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела), и (или) смерть вследствие осложнений со стороны почек или смерть по причине сердечно-сосудистого заболевания.

Значения «p» являются двусторонними. Значения «p» для вторичных конечных точек и отдельных компонентов являются номинальными. Время до развития первого явления комбинированной конечной точки анализировали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. Количество первых явлений по отдельным компонентам комбинированной конечной точки является фактическим количеством первых явлений каждого компонента и не суммируется с количеством явлений в комбинированной конечной точке.

Нефропатия

Терапия дапаглифлозином приводила к снижению частоты явлений комбинированной конечной точки, включающей подтвержденное устойчивое снижение рСКФ, терминальную стадию почечной недостаточности, смерть вследствие осложнений со стороны почек или смерть по причине сердечно-сосудистого заболевания. Разница между группами была обусловлена снижением числа явлений компонентов комбинированной конечной точки

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

почечных исходов, включающей устойчивое снижение рСКФ, терминальную стадию почечной недостаточности и смерть вследствие осложнений со стороны почек (рисунок 2). ОР по времени до развития нефропатии (устойчивое снижение рСКФ, терминальная стадия почечной недостаточности или смерть вследствие осложнений со стороны почек) составило 0,53 (95 % ДИ: 0,43, 0,66) для дапаглифлозина по сравнению с плацебо.

Также терапия дапаглифлозином снижала риск новых случаев развития стойкой альбуминурии (ОР: 0,79 [95 % ДИ: 0,72, 0,87]) и приводила к более выраженной регрессии макроальбуминурии (ОР: 1,82 [95 % ДИ: 1,51, 2,20]) по сравнению с плацебо.

Ситаглиптин

Ситаглиптин предотвращает гидролиз инкретинов ферментом ДПП-4, тем самым увеличивая плазменные концентрации активных форм ГПП-1 и ГИП. Повышая концентрацию инкретинов, ситаглиптин увеличивает глюкозозависимый выброс инсулина и способствует уменьшению секреции глюкагона. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с гипергликемией эти изменения секреции инсулина и глюкагона приводят к снижению концентрации гликозилированного гемоглобина HbA1C и уменьшению плазменной концентрации глюкозы, определяемой натощак и после нагрузочной пробы.

У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа прием одной дозы ситаглиптина приводит к ингибированию активности фермента ДПП-4 в течение 24 часов, что приводит к увеличению концентрации циркулирующих инкретинов ГПП-1 и ГИП в 2–3 раза, нарастанию плазменной концентрации инсулина и С-пептида, снижению концентрации глюкагона в плазме крови, уменьшению гликемии натощак, а также уменьшению гликемии после нагрузки глюкозой или пищевой нагрузки.

Влияние на артериальное давление

В рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с участием пациентов с артериальной гипертензией сочетанный прием гипотензивных препаратов (одного или более из списка: ингибиторы АПФ, АРА II, блокаторы кальциевых каналов, бета-адреноблокаторы, диуретики) с ситаглиптином в целом хорошо переносился пациентами. У этой категории пациентов ситаглиптин продемонстрировал незначительное гипотензивное действие: в суточной дозе 100 мг ситаглиптин снижал среднесуточное значение систолического АД на 2 мм рт. ст. по сравнению с группой плацебо. У пациентов с нормальным АД не наблюдали гипотензивного эффекта.

Влияние на электрофизиологию сердца

В рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании здоровые добровольцы принимали либо ситаглиптин однократно в дозе 100 мг или 800 мг (8-кратное превышение рекомендуемой дозы), либо плацебо. После приема рекомендуемой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

терапевтической дозы 100 мг какого-либо влияния ситаглиптина на продолжительность интервала QT как в момент его C_{max}, так и в других точках проверки на протяжении всего исследования не наблюдалось. После приема 800 мг максимальное увеличение скорректированного по плацебо среднего изменения длительности интервала QT по сравнению с исходным значением через 3 часа после приема препарата составило 8,0 мсек. Подобное незначительное увеличение было оценено как клинически незначимое. После приема дозы 800 мг значение C_{max} ситаглиптина примерно в 11 раз превышало соответствующее значение после приема терапевтической дозы 100 мг.

Исследование по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS)

В исследовании по оценке сердечно-сосудистой безопасности ситаглиптина (TECOS) пациенты принимали ситаглиптин в дозе 100 мг в день (или 50 мг в день, если исходный показатель рСКФ был ≥ 30 и < 50 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) или плацебо совместно со стандартной терапией (в соответствии с существующими национальными стандартами по определению целевых уровней HbA1C и контролю сердечно-сосудистых факторов риска). По завершении среднего периода наблюдения, составившего 3 года, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа прием ситаглиптина в дополнение к стандартному лечению не увеличил риск развития серьезных нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы (соотношение рисков 0,98; 95 % ДИ: 0,89–1,08; p < 0,001 для доказательства отсутствия превосходства) или риск госпитализации по причине сердечной недостаточности (соотношение рисков 1,00; 95 % ДИ: 0,83–1,20; p = 0,98 для различия частоты рисков), по сравнению со стандартным лечением без дополнительного приема ситаглиптина.

Дети

Сахарный диабет 2-го типа

В клиническом исследовании у детей и подростков в возрасте от 10 до 24 лет с сахарным диабетом 2-го типа 39 пациентов были рандомизированы в группу дапаглифлозина в дозе 10 мг, а 33 пациента – в группу плацебо в качестве комбинированной терапии с метформином, инсулином или с комбинацией метформина и инсулина. На момент рандомизации 74 % пациентов были младше 18 лет. Скорректированное среднее изменение уровня HbA1c от исходного уровня до 24 недели при применении дапаглифлозина по сравнению с плацебо составило -0,75 % (95 % ДИ: -1,65, 0,15). В возрастной группе младше 18 лет скорректированное среднее изменение уровня HbA1c при применении дапаглифлозина по сравнению с плацебо составило -0,59 % (95 % ДИ: -1,66, 0,48). В возрастной группе от 18 лет и старше среднее изменение уровня HbA1c относительно исходного уровня составило -1,52 % в группе, получавшей дапаглифлозин (n = 9), и 0,17 %

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

в группе, получавшей плацебо (n = 6). Эффективность и безопасность были аналогичны соответствующим показателям, наблюдаемым у взрослых пациентов, получающих дапаглифлозин. Дальнейшее подтверждение безопасности и переносимости было получено в дополнительном периоде исследования, предназначенном для оценки безопасности, продолжительностью 28 недель.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Дапаглифлозин

После приема внутрь дапаглифлозин быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. C_{max} дапаглифлозина обычно достигается в течение 2 часов после приема натощак. После приема дапаглифлозина в дозе 10 мг один раз в сутки среднегеометрические значения C_{max} и AUC в равновесном состоянии составили 158 нг/мл и 628 нг·ч/мл соответственно Абсолютная биодоступность дапаглифлозина при приеме внутрь в дозе 10 мг составила 78 %. Прием пищи с высоким содержанием жиров снижал C_{max} дапаглифлозина на 50 %, удлинял время достижения C_{max} (TC_{max}) примерно на 1 час, но не влиял на AUC по сравнению с приемом натощак. Эти изменения не являются клинически значимыми. Полученные результат дали основание полагать, что дапаглифлозин можно принимать независимо от приема пищи.

Ситаглиптин

У здоровых лиц после перорального приема 100 мг ситаглиптина отмечалась его быстрая абсорбция с достижением C_{max} в интервале от 1 до 4 часов после приема. Показатель AUC увеличивался пропорционально дозе и составлял у здоровых добровольцев 8,52 мкмоль/л×час при приеме внутрь ситаглиптина в дозе 100 мг, C_{max} составляла 950 нмоль/л. Плазменная AUC ситаглиптина увеличивалась приблизительно на 14 % после приема следующей дозы 100 мг препарата до достижения равновесного состояния после приема первой дозы. Внутри- и межсубъектные коэффициенты вариации AUC ситаглиптина были незначительными.

Абсолютная биодоступность ситаглиптина составляет приблизительно 87 %. Поскольку совместный прием ситаглиптина и жирной пищи не оказывает эффекта на фармакокинетику, то ситаглиптин может быть назначен вне зависимости от приема пищи.

Распределение

Дапаглифлозин

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

изменялся. Средний равновесный объем распределения дапаглифлозина составил 118 литров.

Ситаглиптин

Средний объем распределения в равновесном состоянии после однократного внутривенного введения 100 мг ситаглиптина здоровым добровольцам составил приблизительно 198 л. Фракция ситаглиптина, связывающаяся с плазменными белками, относительно низкая и составляет 38 %.

Биотрансформация

Дапаглифлозин

Дапаглифлозин метаболизируется с образованием, главным образом, неактивного метаболита дапаглифлозин-3-О-глюкуронида.

Дапаглифлозин-3-О-глюкуронид и другие метаболиты не оказывают гипогликемического действия. Дапаглифлозин-3-О-глюкуронид формируется под действием фермента уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы 1A9 (UGT1A9), присутствующего в печени и почках, изоферменты цитохрома CYP вовлечены в метаболизм в меньшей степени.

Ситаглиптин

Приблизительно 79 % ситаглиптина выводится в неизмененном виде почками. Метаболизируется лишь незначительная часть поступившего в организм препарата.

После введения ^{14}C-ситаглиптина внутрь примерно 16 % радиоактивного ситаглиптина выводилось в виде его метаболитов. Были обнаружены следы 6 метаболитов ситаглиптина, вероятно не обладающие ДПП-4-ингибирующей активностью. Исследования *in vitro* показали, что первичными изоферментами, участвующими в ограниченном метаболизме ситаглиптина, являются CYP3A4 и CYP2C8.

Элиминация

Дапаглифлозин

Средний период полувыведения дапаглифлозина из плазмы крови (T½) составил 12,9 часа после однократного перорального приема дапаглифлозина в дозе 10 мг здоровыми добровольцами. Средний общий системный клиренс дапаглифлозина при внутривенном введении составил 207 мл/мин. Дапаглифлозин и его метаболиты выводятся преимущественно почками, при этом менее 2 % дапаглифлозина выводятся в неизмененном виде. После приема 50 мг ^{14}C-дапаглифлозина было обнаружено 96 % радиоактивности, из них 75 % в моче и 21 % в фекалиях. Примерно 15 % дозы, обнаруженной в фекалиях, приходилось на неизмененный дапаглифлозин.

Ситаглиптин

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

После введения ^{14}C-ситаглиптина внутрь здоровым добровольцам приблизительно 100 % введенного ситаглиптина выводилось: через кишечник (13 %) и почками (87 %) в течение одной недели после приема препарата. Средний T½ ситаглиптина при пероральном приеме в дозе 100 мг составил приблизительно 12,4 часа; почечный клиренс составил приблизительно 350 мл/мин.

Выведение ситаглиптина осуществляется первично путем почечной экскреции по механизму активной канальцевой секреции. Ситаглиптин является субстратом для транспортера органических анионов человека 3 типа (hOAT-3), который может может быть вовлечен в процесс выведения ситаглиптина почками. Клиническая вовлеченность hOAT-3 для транспорта ситаглиптина не изучалась. Ситаглиптин также является субстратом р-гликопротеина, который также может участвовать в процессе выведения ситаглиптина почками. Однако циклоспорин, ингибитор р-гликопротеина, не снижал почечный клиренс ситаглиптина.

Линейность

Экспозиция дапаглифлозина возрастала пропорционально увеличению дозы дапаглифлозина в диапазоне от 0,1 до 500 мг, а его фармакокинетические свойства не изменялись со временем при многократном ежедневном приеме в течение 24 недель.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Почечная недостаточность

Дапаглифлозин

В равновесном состоянии (прием дапаглифлозина в дозе 20 мг в течение 7 дней) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени (определяемой по клиренсу йогексола) системная экспозиция дапаглифлозина была соответственно на 32 %, 60 % и 87 % выше, чем у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и нормальной функцией почек. Количество глюкозы, выводимой почками в течение суток при приеме дапаглифлозина в равновесном состоянии, зависело от состояния функции почек. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и нормальной функцией почек, и с нарушением сфункции 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. Влияние снижения функции почек на системную экспозицию препарата оценивали на популяционной фармакокинетической модели. Спрогнозированная моделью AUC была выше у пациентов с хронической болезнью почек по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек и существенно не различалась у пациентов с хронической болезнью почек с сахарным диабетом 2-го типа или без него, что согласуется с ранее полученными данными.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Ситаглиптин

Открытое исследование ситаглиптина в дозе 50 мг в сутки было проведено с целью изучения его фармакокинетики у пациентов с различной степенью тяжести хронического нарушения функции почек в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев. В исследование были включены пациенты с нарушениями функции почек легкой, средней и тяжелой степени тяжести, а также пациенты с терминальной стадией хронической болезни почек, нуждающиеся в диализе. Кроме того, влияние нарушения функции почек на фармакокинетику ситаглиптина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени тяжести (включая пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек) оценивали с использованием популяционных фармакокинетических анализов.

По сравнению с контрольной группой увеличение плазменной AUC ситаглиптина приблизительно в 1,2 и 1,6 раз отмечалось у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (рСКФ от ≥ 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела до < 90 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (рСКФ от ≥ 45 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела до < 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) соответственно. Поскольку увеличение данного показателя не является клинически значимым, коррекции дозы у этих пациентов не требуется.

Приблизительно 2-кратное увеличение плазменной AUC ситаглиптина отмечалось у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (рСКФ от ≥ 30 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела до < 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и приблизительно 4-кратное – у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела), включая пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, нуждающихся в диализе. Ситаглиптин в незначительном количестве удалялся во время процедуры гемодиализа: только 13,5 % от введенной дозы было выведено из организма в течение 3–4-часового сеанса диализа, начатого через 4 часа после введения препарата. Таким образом, для достижения терапевтической концентрации ситаглиптина в плазме крови (сходной с таковой у пациентов с нормальной функцией почек) у пациентов с рСКФ < 45 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела рекомендованы более низкие дозы.

Печеночная недостаточность

Дапаглифлозин

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) средние значения C_{max} и AUC дапаглифлозина были

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

соответственно на 12 % и 36 % выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Данные различия не являются клинически значимыми, поэтому коррекции дозы дапаглифлозина при печеночной недостаточности легкой и средней степени тяжести не требуется. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) средние значения C_{max} и AUC дапаглифлозина были соответственно на 40 % и 67 % выше по сравнению со здоровыми добровольцами.

Ситаглиптин

У пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) средняя AUC и C_{max} ситаглиптина при однократном приеме 100 мг увеличиваются приблизительно на 21 % и 13 % соответственно в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев. Таким образом, коррекции дозы препарата при нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести не требуется.

Нет клинических данных о применении ситаглиптина у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью). Однако вследствие того, что ситаглиптин первично выводится почками, не следует ожидать значимого изменения фармакокинетики ситаглиптина у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести.

Лица пожилого возраста (≥ 65 лет)

Дапаглифлозин

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

Ситаглиптин

Возраст пациентов не оказывал клинически значимого воздействия на фармакокинетические параметры ситаглиптина. По сравнению с молодыми пациентами у пациентов пожилого возраста (65–80 лет) концентрация ситаглиптина приблизительно на 19 % выше. Коррекции дозы препарата в зависимости от возраста не требуется.

Пол

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

Расовая принадлежность

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

Масса тела

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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

Дети

Дапаглифлозин

Фармакокинетика и фармакодинамика (глюкозурия) при применении у детей с сахарным диабетом 2-го типа в возрасте от 10 до 17 лет были аналогичны соответствующим показателям, наблюдаемым у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Ситаглиптин

Фармакокинетика ситаглиптина (однократная доза 50 мг, 100 мг или 200 мг) была исследована у детей (в возрасте от 10 до 17 лет) с сахарным диабетом 2-го типа. В этой популяции скорректированная по дозе AUC ситаглиптина в плазме была примерно на 18 % ниже по сравнению со взрослыми пациентами с сахарным диабетом 2-го типа при приеме дозы 100 мг. Это не считается клинически значимым различием, основанным на плоском соотношении ФК/ФД между дозами 50 мг и 100 мг у взрослых.

Исследований с применением ситаглиптина у детей младше 10 лет не проводилось.

5.3. Доклинические данные по безопасности

Дапаглифлозин

На основании данных, полученных в традиционных доклинических исследованиях (таких как исследования фармакологической безопасности, исследования токсичности при многократном введении, исследования генотоксичности, канцерогенного потенциала и исследования репродуктивной токсичности), особых рисков для человека выявлено не было. В исследовании канцерогенности продолжительностью 2 года было показано, что дапаглифлозин не вызывает развития опухолей ни у мышей, ни у крыс при применении ни в одной из исследуемых доз.

Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Прямое применение дапаглифлозина у молодых крыс-отъемышей и непрямое воздействие на поздних сроках беременности (периоды времени, соответствующие второму и третьему триместрам беременности у человека с точки зрения внутриутробного развития почек) и в период лактации связаны с повышенной частотой и (или) тяжелой степенью расширения почечных лоханок и почечных канальцев у потомства.

В исследовании токсичности на неполовозрелых животных при непосредственном применении дапаглифлозина у молодых крыс в возрасте от 21 до 90 дней о расширении почечных лоханок и почечных канальцев сообщалось при применении всех уровней доз;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

экспозиция у потомства при самой низкой испытуемой дозе превышала максимальную рекомендуемую дозу для человека в ≥ 15 раз. Также при применении всех уровней доз наблюдали дозозависимое увеличение массы почек и макроскопические признаки гипертрофии почек. Расширение почечных лоханок и почечных канальцев, наблюдаемое у молодых животных, не было полностью обратимым в течение периода восстановления, составлявшего приблизительно 1 месяц.

В отдельном исследовании пренатального и постнатального развития препарат применяли у беременных самок крыс в период с 6 дня гестации до 21 дня постнатального периода, таким образом, потомство подвергали влиянию препарата как внутриутробно, так и во время лактации. Оценку экспозиции дапаглифлозина в молоке и у потомства проводили в рамках дополнительного исследования. Отмечалось увеличение частоты и тяжести расширения почечных лоханок у взрослого потомства самок, получавших препарат, но только в самой высокой испытуемой дозе (соответствующие экспозиции дапаглифлозина у самок и потомства превышали экспозицию, наблюдаемую у человека при применении максимальной рекомендуемой дозы для человека, соответственно в 1 415 и 137 раз). Дополнительные признаки онтогенетической токсичности ограничивались снижением массы тела потомства и наблюдались только при применении доз ≥ 15 мг/кг/сутки (что соответствовало экспозиции у потомства, в ≥ 29 раз превышающей экспозицию, наблюдаемую у человека при применении препарата в максимальной рекомендуемой дозе). Появление признаков токсичности для материнского организма отмечалось только при самой высокой испытуемой дозе и ограничивалось временным снижением массы тела и потребления пищи. Максимальная доза, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL), в отношении онтогенетической токсичности (наименьшая испытуемая доза), соответствует кратной системной экспозиции у самок, приблизительно в 19 раз превышающей экспозицию, наблюдаемую у человека при применении максимальной рекомендуемой дозы для человека.

В дополнительных исследованиях эмбриофетального развития на крысах и кроликах дапаглифлозин применяли с интервалами, совпадающими с основными периодами органогенеза у каждого вида. Ни при одной из испытуемых доз у кроликов не наблюдалось признаков токсичности для материнского организма или признаков онтогенетической токсичности; наибольшая испытуемая доза соответствует кратной системной экспозиции, приблизительно в 1 191 раз превышающей максимальную рекомендуемую дозу для человека. При применении на крысах дапаглифлозин не вызывал эмбриолетального и тератогенного действия при экспозиции, до 1 441 раза превышающей максимальную рекомендуемую дозу для человека.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Ситаглиптин

Почечная и печеночная токсичность наблюдалась у грызунов при значениях системной экспозиции, в 58 превышающих уровень экспозиции у человека, при этом максимальная экспозиция, не приводящая к развитию нежелательных эффектов, была в 19 раз выше уровня экспозиции у человека. При экспозиции, в 67 раз превышающей уровень клинической экспозиции, у крыс наблюдались аномалии резцовых зубов; по данным 14-недельного исследования на крысах максимальная экспозиция, не приводящая к развитию нежелательных эффектов, была в 58 раз выше уровня экспозиции у человека. Значимость этих наблюдений для человека неизвестна. При экспозиции, превышающей уровень клинической экспозиции приблизительно в 23 раза, у собак наблюдались связанные с лечением преходящие физические признаки, некоторые из которых указывают на токсическое действие на нервную систему, например дыхание через открытый рот, слюнотечение, рвота пенистыми массами белого цвета, атаксия, дрожь, снижение активности и (или) сгорбленная поза. Кроме того, при дозах, приводящих к системной экспозиции, которая превышает уровень экспозиции у человека приблизительно в 23 раза, гистологически также наблюдалась очень слабая или слабая мышечная дегенерация. Максимальной экспозицией, не приводящей к развитию этого нежелательного эффекта, была экспозиция, в 6 раз превышающая уровень клинической экспозиции.

В доклинических исследованиях ситаглиптин не продемонстрировал генотоксичности. Ситаглиптин не продемонстрировал канцерогенного потенциала у мышей. У крыс повышалась частота случаев аденом и карцином печени при уровнях системной экспозиции, 58-кратно превышающих уровень экспозиции у человека. Поскольку гепатотоксичность коррелировала с возникновением неоплазии печени у крыс, это увеличение частоты опухолей печени у крыс, вероятно, было вторичным к хронической гепатотоксичности при этой высокой дозе. В связи с высоким резервом безопасности (19-кратно при этом уровне, не приводящем к развитию нежелательных эффектов) эти неопластические изменения не расцениваются как имеющие отношение к человеку.

Нежелательное воздействие на репродуктивную функцию не наблюдалось у самцов и самок крыс, которым давали ситаглиптин до и в течение периода спаривания.

В исследовании по изучению пренатального/постнатального развития у крыс ситаглиптин не оказывал нежелательного воздействия.

В исследованиях по изучению воздействия на репродуктивную функцию было выявлено незначительное связанное с лечением увеличение частоты пороков внутриутробного развития ребер (отсутствие, гипоплазия и волнистость ребер) у потомства крыс при уровнях системной экспозиции, превышающих уровни экспозиции у человека более чем в 29 раз.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Токсическое воздействие на материнский организм было выявлено у кроликов при уровнях системной экспозиции, превышающих уровни экспозиции у человека более чем в 29 раз. В связи с высоким резервом безопасности эти результаты не расцениваются как представляющие риск для человека. Ситаглиптин в значительном количестве проникает в молоко кормящих крыс (соотношение «молоко/плазма крови» 4:1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая

Гидроксипропилцеллюлоза

Кросповидон (тип А)

Кремния диоксид коллоидный безводный

Маннитол

Магния стеарат

Оболочка пленочная

Поливиниловый спирт

Макрогол 3350

Титана диоксид (Е171)

Тальк

Краситель железа оксид желтый (Е172)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальном блистере для защиты от влаги. Лекарственный препарат не требует специальных температурных условий хранения.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 или 14 таблеток в блистере из комбинированного материала ориентированного полиамида/алюминия/поливинилхлорида и фольги алюминиевой.

По 1, 3, 6, 9 или 10 блистеров (по 10 таблеток) или по 1, 2, 4, 6 или 7 блистеров (по 14 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto» (Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Тел.: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601

Тел.: +7 (727) 311 08 09

Адрес эл. почты: info.kz@krka.biz

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Тел.: +374 11 560011

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.04.2025 № 11303
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

Кыргызская Республика

Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане

720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А

Тел.: +996 (312) 66 22 50

Адрес эл. почты: info.kg@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Дапафорс Сита доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org.