ЛП-№(008072)-(РГ-RU) от 02.03.2026

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дапафорс Мет, 5 мг + 850 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Дапафорс Мет, 5 мг + 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: дапаглифлозин + метформина гидрохлорид.

Дапафорс Мет, 5 мг + 850 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5 мг дапаглифлозина (в виде дапаглифлозина пропандиола моногидрата) и 850 мг метформина гидрохлорида.

Дапафорс Мет, 5 мг + 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5 мг дапаглифлозина (в виде дапаглифлозина пропандиола моногидрата) и 1000 мг метформина гидрохлорида.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Дапафорс Мет, 5 мг + 850 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета, с маркировкой «К1» на одной стороне.

Дапафорс Мет, 5 мг + 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с маркировкой «К2» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Дапафорс Мет 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:

- пациентам, у которых максимально переносимая доза метформина в монотерапии не обеспечивает достаточного терапевтического контроля;
- в комбинации с другими лекарственными препаратами для лечения сахарного диабета у пациентов, у которых метформин и данные лекарственные препараты не обеспечивают достаточного терапевтического контроля;
- пациентам, которые уже получают лечение в виде комбинации дапаглифлозина и метформина по отдельности.

4.2. Режим дозирования и способ применения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Режим дозирования

Взрослым с нормальной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 90 мл/мин/1,73 м^2) рекомендуемая доза составляет 1 таблетку 2 раза в сутки.

Пациенты с недостаточным терапевтическим контролем на фоне монотерапии метформином или комбинации метформина с другими лекарственными препаратами для лечения сахарного диабета

Пациентам с недостаточным терапевтическим контролем на фоне монотерапии метформином или комбинации метформина с другими лекарственными препаратами для лечения сахарного диабета следует назначать суточную дозу препарата Дапафорс Мет, эквивалентную 10 мг дапаглифлозина и общей суточной дозе метформина, или ближайшей терапевтически соответствующей дозе, которую они уже принимают. При применении препарата Дапафорс Мет в комбинации с инсулином или стимулятором секреции инсулина, например, препаратом сульфонилмочевины, может быть рассмотрена более низкая доза инсулина или препарата сульфонилмочевины для снижения риска развития гипогликемии (см. разделы 4.5., 4.8.).

При переводе пациентов с приема отдельных препаратов дапаглифлозина и метформина в виде таблеток

Пациентам, которые переходят с приема отдельных препаратов дапаглифлозина (общая суточная доза 10 мг) и метформина в виде таблеток на препарат Дапафорс Мет, следует принимать ту же самую суточную дозу дапаглифлозина и метформина, которую они принимали ранее, или ближайшую терапевтически соответствующую дозу метформина.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточночстью

СКФ следует оценивать до начала приема метформинсодержащих препаратов и, как минимум, ежегодно после этого. У пациентов с повышенным риском дальнейшего прогрессирования нарушения функции почек и у пациентов пожилого возраста функцию почек следует оценивать чаще, например, каждые 3–6 месяцев.

Максимальную суточную дозу метформина желательно разделить на 2–3 приема. Факторы, которые могут увеличивать риск развития лактоацидоза (см. раздел 4.4.), должны быть рассмотрены перед назначением метформина у пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2.

Если требуемая дозировка препарата Дапафорс Мет недоступна, рекомендуется применять отдельные его компоненты в виде монопрепаратов вместо комбинированного лекарственного препарата.

Таблица 1. Применение у пациентов с нарушением функции почек

СКФ, мл/мин/1,73 м^2	**Метформин**	**Дапаглифлозин**
60–89	Максимальная суточная доза составляет 3000 мг. В связи со снижением функции почек можно рассмотреть вопрос о снижении дозы препарата.	Максимальная суточная доза составляет 10 мг.
45–59	Максимальная суточная доза составляет 2000 мг. Начальная доза составляет не более половины	Максимальная суточная доза составляет 10 мг.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

	максимальной суточной дозы.	
30–44	Максимальная суточная доза составляет 1000 мг. Начальная доза составляет не более половины максимальной суточной дозы.	Максимальная суточная доза составляет 10 мг. Гипогликемический эффект дапаглифлозина снижен.
< 30	Метформин противопоказан.	Максимальная суточная доза составляет 10 мг. В связи с недостаточным опытом применения, дапаглифлозин не рекомендуется применять у пациентов с СКФ < 25 мл/мин/1,73 м^2. Гипогликемический эффект дапаглифлозина, вероятно, отсутствует.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени применение данного препарата противопоказано (см. разделы 4.3., 4.4., 5.2.).

Лица пожилого возраста (≥ 65 лет)

Поскольку метформин частично выводится почками и поскольку у пациентов пожилого возраста нарушение функции почек более вероятно, данный лекарственный препарат следует применять с осторожностью по мере повышения возраста пациентов. Необходимо осуществлять мониторинг функции почек с целью предупреждения развития метформин-ассоциированного лактоацидоза, особенно у пациентов пожилого возраста (см. разделы 4.3., 4.4.).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Дапафорс Мет у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Дапафорс Мет следует принимать два раза в сутки во время приема пищи с целью уменьшения количества нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), обусловленных действием метформина.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к дапаглифлозину или метформину, а также к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Любой тип острого метаболического ацидоза (например, лактоацидоз, диабетический кетоацидоз).
- Диабетическая прекома.
- Тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2) (см. разделы 4.2, 4.4., 5.2.).
- Нарушение функции печени (см. разделы 4.2., 4.4., 5.2.).
- Острые состояния, потенциально способные привести к нарушению функции почек, такие как: обезвоживание, тяжелые инфекционные заболевания, шок.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

- Острые или хронические заболевания, которые могут вызвать гипоксию тканей, например, сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркта миокарда, шок.
- Острая алкогольная интоксикация, алкоголизм (см. раздел 4.5.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Лактоацидоз

Лактоацидоз, очень редкое, но серьезное метаболическое осложнение, чаще всего возникает при резком ухудшении функции почек, кардиореспираторных заболеваниях или сепсисе. Накопление метформина происходит при резком ухудшении функции почек, что увеличивает риск развития лактоацидоза.

В случае обезвоживания (сильная диарея или рвота, лихорадка или снижение потребления жидкости) прием препарата Дапафорс Мет следует временно прекратить.

Пациентам, принимающим метформин, следует с осторожностью назначать лекарственные препараты, которые могут резко нарушить функцию почек (например, гипотензивные препараты, диуретики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)). Другими факторами риска развития лактоацидоза являются чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность, недостаточно контролируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание и любые состояния, связанные с гипоксией, а также одновременный прием лекарственных препаратов, которые могут вызывать развитие лактоацидоза (см. разделы 4.5.).

Пациенты и (или) лица, осуществляющие уход, должны быть проинформированы о риске развития лактоацидоза. Лактоацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болями в животе, мышечными спазмами, астенией и гипотермией с последующим развитием комы. В случае подозрения на симптомы лактоацидоза пациенту следует прекратить прием препарата Дапафорс Мет и немедленно обратиться за медицинской помощью. Диагностическими лабораторными проявлениями являются снижение pH крови (< 7,35), повышение концентрации лактата в плазме крови до уровня выше 5 ммоль/л и увеличение анионного промежутка и соотношения «лактат/пируват».

Пациенты с диагностированными или предполагаемыми митохондриальными заболеваниями

Пациентам с диагностированными митохондриальными заболеваниями, такими как: синдром митохондриальной энцефалопатии с лактоацидозом и инсультоподобными эпизодами (синдром MELAS) и наследуемый по материнской линии синдром сахарного диабета и глухоты (синдром MIDD), применение метформина не рекомендуется из-за риска обострения лактоацидоза и неврологических осложнений, которые могут привести к ухудшению течения заболевания.

При появлении признаков и симптомов, указывающих на синдром MELAS или синдром MIDD после приема метформина, лечение метформином следует немедленно прекратить и провести диагностическое обследование.

Функция почек

Гипогликемический эффект дапаглифлозина зависит от функции почек, он снижается у пациентов с СКФ < 45 мл/мин/1,73 м^2 и может отсутствовать у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (см. разделы 4.2., 5.1., 5.2.).

Метформин выводится почками; умеренная или тяжелая почечная недостаточность повышает риск развития лактоацидоза (см. раздел 4.4.). Оценку функции почек следует проводить до начала лечения и периодически позже (см. раздел 4.2.). Метформин противопоказан

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

пациентам с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2, его прием следует временно прекратить при наличии заболеваний, влияющих на функцию почек (см. раздел 4.3.).

Снижение функции почек у пациентов пожилого возраста встречается часто и может протекать бессимптомно. Особую осторожность следует проявлять в ситуациях, когда может быть нарушена функция почек, например, в начале приема гипотензивных, мочегонных препаратов или в начале приема НПВП.

Применение йодсодержащих контрастных веществ

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ может привести к развитию нефропатии, индуцированной контрастными веществами, что приводит к накоплению метформина и повышению риска развития лактоацидоза. Прием препарата Дапафорс Мет следует прекратить до и во время выполнения процедуры и не возобновлять, по крайней мере, в последующие 48 часов после процедуры, при этом функция почек должна быть повторно оценена и признана стабильной (см. разделы 4.2., 4.5.).

Хирургическое вмешательство

Применение препарата Дапафорс Мет должно быть прекращено на момент проведения операции под общей, спинальной или эпидуральной анестезией. Терапию можно возобновить не ранее, чем через 48 часов после операции или возобновления перорального питания, и при условии, что функция почек была повторно оценена и признана стабильной.

Применение у пациентов с высоким риском развития гиповолемии и (или) гипотензии

Механизм действия дапаглифлозина способствует повышению диуреза, что может приводить к небольшому снижению артериального давления, которое наблюдается в клинических исследованиях (см. раздел 5.1.). Снижение артериального давления может быть более выражено у пациентов с высокой концентрацией глюкозы в крови.

Следует проявлять осторожность в отношении пациентов, для которых вызванное дапаглифлозином снижение артериального давления может представлять риск, например, для пациентов с артериальной гипотензией в анамнезе, получающих гипотензивную терапию, или для пациентов пожилого возраста.

При наличии сопутствующих заболеваний, которые могут вызывать развитие гиповолемии, рекомендуется тщательно контролировать объем циркулирующей крови (ОЦК) (например, физикальный осмотр, измерение артериального давления, лабораторные исследования, включая гематокрит и электролиты). Для пациентов, у которых развивается гиповолемия, рекомендуется временно прекратить применение данного лекарственного препарата вплоть до коррекции ОЦК (см. раздел 4.8.).

Диабетический кетоацидоз

У пациентов, получающих ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2), включая дапаглифлозин, редко наблюдались случаи диабетического кетоацидоза, в т. ч. представляющие угрозу для жизни со смертельными исходами. В ряде случаев симптомы заболевания были атипичными, с умеренным, ниже 14 ммоль/л (250 мг/дл), повышением концентрации глюкозы в крови. Неизвестно, повышается ли вероятность развития диабетического кетоацидоза на фоне повышения дозы дапаглифлозина.

Риск развития диабетического кетоацидоза следует учитывать при появлении неспецифических симптомов, таких как тошнота, рвота, анорексия, боль в животе, сильная жажда, затрудненное дыхание, спутанность сознания, нетипичная утомляемость или сонливость. При появлении этих симптомов следует незамедлительно проверить пациента на кетоацидоз независимо от концентрации глюкозы в крови.

У пациентов с подозрением или подтвержденным диабетическим кетоацидозом следует немедленно прекратить применение дапаглифлозина.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Терапия должна быть прекращена у пациентов, госпитализированных по причине обширных хирургических вмешательств или острых серьезных состояний. Таким пациентам рекомендуется проводить мониторинг кетоновых тел. Измерение значений кетоновых тел в крови предпочтительнее, чем в моче. Применение дапаглифлозина может быть возобновлено после нормализации значений кетоновых тел и стабилизации состояния пациента.

При назначении дапаглифлозина следует учесть факторы в анамнезе пациента, которые могут повышать риск развития кетоацидоза.

В группу высокого риска диабетического кетоацидоза входят следующие группы пациентов:
- пациенты с низким резервом функции бета-клеток (например, пациенты с сахарным диабетом 2-го типа с низким уровнем С-пептида или латентным аутоиммунным сахарным диабетом взрослых или пациенты с панкреатитом в анамнезе);
- пациенты с состояниями, которые приводят к ограничению приема пищи или тяжелому обезвоживанию;
- пациенты, получающие пониженную дозу инсулина, и пациенты с повышенной потребностью в инсулине из-за острого заболевания, оперативного вмешательства или злоупотребления алкоголем.

Указанным группам пациентов ингибиторы SGLT2 следует назначать с осторожностью.

Не рекомендуется возобновлять применение ингибиторов SGLT2 у пациентов, ранее перенесших диабетический кетоацидоз на фоне применения ингибиторов SGLT2, если только какой-либо другой явный провоцирующий фактор не выявлен и не разрешен.

Безопасность и эффективность препарата Дапафорс Мет у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа не установлены; препарат Дапафорс Мет не следует применять для лечения пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. В исследованиях с участием пациентов с сахарным диабетом 1-го типа сообщалось о частых случаях возникновения диабетического кетоацидоза.

Инфекции мочевыводящих путей

Экскреция глюкозы с мочой может быть связана с повышенным риском развития инфекций мочевыводящих путей; в связи с этим следует рассмотреть возможность временного прекращения терапии препаратом Дапафорс Мет при лечении пиелонефрита или уросепсиса.

Некротический фасциит промежности (гангрена Фурнье)

При пострегистрационном применении ингибиторов SGLT2 у женщин и мужчин были зарегистрированы случаи развития некротического фасциита (гангрена Фурнье) (см. раздел 4.8.). Это редкое, но серьезное и потенциально опасное для жизни состояние, требующее срочного хирургического вмешательства и антибиотикотерапии.

Пациентам следует рекомендовать обратиться к врачу, если у них наблюдается сочетание таких симптомов, как боль, болезненность, покраснение или припухлость в области гениталий или промежности, лихорадка, недомогание. Следует учитывать, что некротическому фасцииту может предшествовать урогенитальная инфекция или перинеальный абсцесс. При подозрении на гангрену Фурнье необходимо прекратить применение препарата Дапафорс Мет и незамедлительно назначить соответствующее лечение (включающее антибиотики и хирургическую обработку).

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

У пациентов пожилого возраста может быть повышен риск развития гиповолемии и вероятность применения диуретиков.

Пациенты пожилого возраста с большей вероятностью имеют нарушение функции почек и (или) принимают гипотензивные препараты, способные изменять функцию почек, такие как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

ангиотензина II 1-го типа/антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II). Для пациентов пожилого возраста распространяются те же самые рекомендации в отношении функции почек, что и для всех пациентов (см. разделы 4.2., 4.4., 4.8., 5.1.).

Сердечная недостаточность

Опыт применения дапаглифлозина при сердечной недостаточности IV класса по классификации NYHA ограничен.

Повышение гематокрита

При лечении дапаглифлозином наблюдалось повышение гематокрита (см. раздел 4.8.). Пациентов с выраженным повышением гематокрита следует наблюдать и обследовать на предмет основного гематологического заболевания.

Ампутация нижней конечности

В текущих долгосрочных клинических исследованиях другого ингибитора SGLT2, наблюдалось увеличение числа случаев ампутации нижней конечности (преимущественно пальцев ног). Неизвестно, является ли это общим эффектом данного класса препаратов. Важно консультировать всех пациентов с сахарным диабетом относительно мер рутинного профилактического ухода за стопами.

Лабораторные исследования мочи

У пациентов, получающих данный лекарственный препарат, тест на определение глюкозы в моче будет иметь положительный результат, что обусловлено механизмом действия данного препарата.

Изменение клинического статуса пациентов с прежде достаточно контролируемым сахарным диабетом 2-го типа

Поскольку данный лекарственный препарат содержит метформин, при появлении лабораторных отклонений или клинических симптомов заболевания (в особенности любого, не поддающегося четкой идентификации и плохо диагностируемого заболевания) у пациента с прежде достаточно контролируемым сахарным диабетом 2-го типа на фоне терапии препаратом Дапафорс Мет следует незамедлительно удостовериться в отсутствии признаков кетоацидоза или лактоацидоза. Оценка состояния пациента должна включать в себя анализы крови с определением содержания электролитов, кетонов, глюкозы, а также (по показаниям) pH крови, содержания лактата, пирувата и метформина. При развитии ацидоза любой этиологии лечение необходимо немедленно прекратить и начать другие надлежащие меры коррекции ацидоза.

Недостаточность/дефицит витамина B_{12}

На фоне приема метформина может снижаться содержание витамина B_{12} в плазме крови. Этот риск повышается с увеличением дозы метформина, продолжительности лечения и (или) у пациентов с факторами риска, которые, как известно, вызывают дефицит витамина B_{12}. В случае подозрения на дефицит витамина B_{12} (например, при анемии или нейропатии) следует контролировать содержание витамина B_{12} в плазме крови. Такой периодический мониторинг может быть необходим пациентам с факторами риска дефицита витамина B_{12}.

Терапию метформином следует продолжать до тех пор, пока пациент ее хорошо переносит и при отсутствии противопоказаний, а также проводить соответствующее корректирующее лечение дефицита витамина B_{12} в соответствии с текущими клиническими рекомендациями.

Вспомогательные вещества

Натрий

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на одну таблетку, то есть по сути, «не содержит натрий».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение многократных доз дапаглифлозина и метформина не оказывает значительного влияния на фармакокинетику дапаглифлозина и метформина у здоровых лиц.

Исследования взаимодействия препарата Дапаформ Мет с другими лекарственными препаратами не проводились. Следующая информация соответствуют данным, доступным по отдельным действующим веществам.

Дапаглифлозин

Фармакодинамические взаимодействия

Диуретики

Данный лекарственный препарат может усиливать диуретическое действие тиазида и «петлевых» диуретиков, а также повышать риск обезвоживания и артериальной гипотензии (см. раздел 4.4.).

Инсулин и стимуляторы секреции инсулина

Инсулин и стимуляторы секреции инсулина, такие как производные сульфонилмочевины, вызывают гипогликемию. В связи с этим для снижения риска развития гипогликемии может потребоваться снижение дозы инсулина или стимулятора секреции инсулина в комбинации с дапаглифлозином (см. разделы 4.2., 4.8.).

Фармакокинетические взаимодействия

Метаболизм дапаглифлозина преимущественно обусловлен глюкуронидным конъюгированием, обусловленным УДФ-глюкуронозилтрансферазой 1A9 (UGT1A9).

В исследованиях *in vitro* дапаглифлозин не ингибировал систему цитохрома P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 и не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. Таким образом, маловероятно, чтобы данный лекарственный препарат изменял метаболический клиренс совместно применяемых лекарственных препаратов, метаболизируемых данными ферментами.

Влияние других лекарственных препаратов на дапаглифлозин

Результаты исследований взаимодействий с участием здоровых добровольцев и преимущественно с приемом однократной дозы препарата показывали, что пиоглитазон, ситаглиптин, глимепирид, воглибоза, гидрохлоротиазид, буметанид, валсартан или симвастатин не оказывают влияния на фармакокинетику дапаглифлозина.

После одновременного применения дапаглифлозина и рифампицина (индуктора различных активных транспортеров и ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов) наблюдалось снижение системной экспозиции (AUC) дапаглифлозина на 22 % без клинически значимого влияния на количество глюкозы, выводимой почками в течение суток. Не рекомендуется корректировать дозу препарата.

Клинически значимое действие на другие стимуляторы (например, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал) маловероятно.

После одновременного применения дапаглифлозина и мефенамовой кислоты (ингибитора UGT1A9), наблюдалось повышение на 55 % системной экспозиции дапаглифлозина без клинически значимого влияния на количество глюкозы, выводимой почками в течение суток. Не рекомендуется корректировать дозу препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Влияние дапаглифлозина на другие лекарственные препараты

Дапаглифлозин может увеличить почечную экскрецию лития и концентрация лития в крови может снизиться. После начала приема дапаглифлозина следует чаще контролировать сывороточную концентрацию лития. Пациента следует направить к врачу, назначившему препарат лития, для осуществления контроля сывороточной концентрации лития.

В исследованиях взаимодействий с участием здоровых добровольцев и преимущественно с однократным применением препарата дапаглифлозин не менял фармакокинетику пиоглитазона, ситаглиптина, глимепирида, гидрохлоротиазида, буметанида, валсартана, дигоксина (субстрата P-гликопротеина) или варфарина (S-варфарина, субстрата изофермента CYP2C9), или антикоагулянтное действие варфарина по оценке международного нормализованного отношения. Применение однократнй дозы дапаглифлозина 20 мг и симвастатина приводило к повышению на 19 % AUC симвастатина и повышению на 31 % AUC симвастатиновой кислоты. Повышение экспозиции симвастатина и симвастатиновой кислоты не считается клинически значимым.

Влияние на количественное определение 1,5-ангидроглюцита (1,5-АГ)

Мониторинг гликемического контроля с использованием количественного определения 1,5-АГ не рекомендуется, поскольку показатели 1,5-АГ недостоверны в отношении оценки гликемического контроля у пациентов, принимающих ингибиторы SGLT2. Рекомендуется использование альтернативных методов мониторинга гликемического контроля.

Применение у детей

Исследования по оценке взаимодействия проводили только с участием взрослых.

Метформин

Одновременное применение не рекомендуется

Катионные вещества, которые выводятся за счет почечной канальцевой секреции (например, циметидин), могут взаимодействовать с метформином, конкурируя за общие транспортные системы канальцев почек. Исследование, проведенное с участием семи здоровых добровольцев, показало, что циметидин, применяемый в дозе 400 мг два раза в сутки, повышал системную экспозицию метформина (AUC) на 50 %, а максимальную концентрацию в плазме крови (C_{max}) – на 81 %. В связи с этим при одновременном применении катионных лекарственных препаратов, которые выводятся за счет почечной канальцевой секреции, следует учитывать тщательный мониторинг гликемического контроля, коррекцию доз в рамках рекомендованных диапазонов и изменение лечения сахарного диабета.

Алкоголь

Алкогольная интоксикация связана с повышенным риском развития лактоацидоза, особенно в случае употребления натощак, недостаточности питания или нарушения функции печени, обусловленного применением метформина, действующего вещества данного лекарственного препарата (см. раздел 4.4.). Необходимо отказаться от употребления алкоголя и приема лекарственных средств, в состав которых входит этанол.

Йодсодержащие контрастные вещества

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ может привести к развитию нефропатии, индуцированной контрастными веществами, что приводит к накоплению метформина и повышению риска развития лактоацидоза. Прием препарата следует прекратить до и во время выполнения процедуры и не возобновлять, по крайней мере, в последующие 48 часов после процедуры, при этом функция почек должна быть повторно оценена и признана стабильной (см. разделы 4.2., 4.4.)

Комбинации, применение которых требует соблюдения особых указаний

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Глюкокортикоиды (вводимые системно и применяемые местно), бета-2 агонисты и диуретики обладают эндогенной гипергликемической активностью. Следует проинформировать пациента об этом и проводить более частый мониторинг концентрации глюкозы в крови, особенно в начале лечения такими лекарственными препаратами. При необходимости дозу гипогликемического лекарственного препарата следует корректировать во время терапии другим лекарственным препаратом и после его отмены.

Некоторые лекарственные препараты могут отрицательно влиять на функцию почек, что может увеличивать риск развития лактоацидоза, например, НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ингибиторы АПФ, АРА II и диуретики, особенно «петлевые» диуретики. В начале терапии или при применении таких препаратов в сочетании с метформином необходимо тщательное наблюдение за функцией почек.

Инсулин и стимуляторы секреции инсулина

Инсулин и стимуляторы секреции инсулина, такие как производные сульфонилмочевины, вызывают гипогликемию. В связи с этим для снижения риска развития гипогликемии может потребоваться снижение дозы инсулина или стимулятора секреции инсулина в комбинации с метформином (см. разделы 4.2., 4.8.).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Дапаглифлозин

Данные о применении дапаглифлозина у беременных женщин отсутствуют.

Результаты исследований на крысах, которым вводили дапаглифлозин, показали токсичное действие на развитие почек в периоде, соответствующем второму и третьему триместрам беременности у женщин (см. раздел 5.3.). В связи с этим использование данного лекарственного препарата не рекомендуется во втором и третьем триместрах беременности.

Метформин

Данные о применении метформина у беременных женщин отсутствуют.

На основании ограниченного количества данных было сделано предположение, что применение метформина у беременных женщин не связано с повышенным риском появления врожденных пороков развития. Результаты исследований метформина на животных не указывают на вредное воздействие препарата на беременность, эмбриофетальное развитие, роды или постнатальное развитие (см. раздел 5.3.).

Если пациентка планирует забеременеть или уже беременна, рекомендуется отказаться от лечения сахарного диабета данным лекарственным препаратом и использовать инсулин для поддержания концентрации глюкозы в крови максимально близко к нормальному показателю, для снижения риска развития пороков у плода, связанных с аномальным показателем концентрации глюкозы в крови.

Лактация

Не следует применять данный лекарственный препарат в период грудного вскармливания. Неизвестно, выделяется ли он с грудным молоком у человека.

Дапаглифлозин

Неизвестно, выделяется ли дапаглифлозин и (или) его метаболиты с грудным молоком у человека. Имеющиеся фармакодинамические/токсикологические данные, полученные у животных, показали экскрецию дапаглифлозина/метаболитов с грудным молоком, а также фармакологически-опосредованное влияние на вскармливание потомства (см. раздел 5.3.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Метформин

Метформин выделяется с грудным молоком у человека в небольших количествах. Риск для новорожденных/детей грудного возраста не может быть исключен.

Фертильность

Влияние данного лекарственного препарата или дапаглифлозина на фертильность у человека не изучено.

Дапаглифлозин

Влияние дапаглифлозина на фертильность у человека не изучено. У самцов и самок крыс не наблюдали влияния дапаглифлозина на фертильность во всех исследованных дозах.

Метформин

Исследования на животных не показали репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3.).

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

Препарат Дапафорс Мет не оказывает влияния или оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортным средствами и работать с механизмами. Пациенты должны быть предупреждены о риске развития гипогликемии при применении данного лекарственного препарата в комбинации с другими лекарственными препаратами для снижения концентрации глюкозы, которые, как известно, способны вызывать гипогликемию.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Комбинация дапаглифлозин + метформин считается биоэквивалентной одновременному применению соответствующих доз дапаглифлозина и метформина гидрохлорида в виде отдельных таблеток (см. раздел 5.2.). Клинические исследования по оценке терапевтической эффективности комбинации дапафорс + метформин не проводились.

Дапаглифлозин + метформин

В анализе 5 плацебо-контролируемых исследований применения дапаглифлозина в качестве дополнительной терапии к метформину результаты оценки безопасности были аналогичны результатам оценки безопасности, проведенной в рамках предварительно заданного совокупного анализа 13 плацебо-контролируемых исследований дапаглифлозина (см. пункт «Дапаглифлозин»). В группе комбинации дапаглифлозина и метформина дополнительные нежелательные реакции, кроме реакций, зарегистрированных для отдельных компонентов, идентифицированы не были. В отдельном совокупном анализе применения дапаглифлозина в качестве дополнительной терапии к метформину 623 добровольца получали дапаглифлозин 10 мг в качестве дополнительной терапии к метформину, а 523 добровольца получали комбинацию плацебо с метформином.

Дапаглифлозин

В клинических исследованиях сахарного диабета 2-го типа более 15 000 пациентов получали дапаглифлозин. Первичную оценку безопасности и переносимости выполняли в рамках предварительно заданного совокупного анализа 13 краткосрочных (до 24 недель) плацебо-контролируемых исследований с участием 2 360 добровольцев, которые получали дапаглифлозин 10 мг, и 2 295 добровольцев, которые получали плацебо.

В исследовании сердечно-сосудистых исходов при применении дапаглифлозина (DECLARE, см. раздел 5.1.) 8 574 пациента получали дапаглифлозин 10 мг, а 8 569 пациентов – плацебо,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

при этом медианная продолжительность экспозиции составляла 48 месяцев. В общей сложности насчитывали 30 623 пациенто-лет экспозиции дапаглифлозина.

Чаще всего в клинических исследованиях регистрировали такие нежелательные реакции, как генитальные инфекции.

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 сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Таблица 2. Нежелательные реакции в клиническом исследовании дапаглифлозина и метформина с немедленным высвобождением и при пострегистрационном применении

СОК	Частота развития нежелательных реакций				
	Очень часто	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**
Инфекции и инвазии	-	Вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции[*,a,b] Инфекции мочевыводящих путей[*,a,c]	Грибковая инфекция[**]	-	Некротический фасциит промежности (гангрена Фурнье)[a,i]
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия (при одновременном применении с производным сульфонилмочевины или инсулином)[a]	Недостаточность/ дефицит витамина B_{12}	Гиповолемия[a,d] Жажда[**]	Диабетический кетоацидоз[a,i,j]	Лактоацидоз
Нарушения со стороны нервной системы	-	Искажение вкусовых ощущений Головокружение	-	-	-
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Желудочно-кишечные симптомы[g]	-	Запор[**] Сухость слизистой оболочки полости рта[**]	-	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	-	-	-	-	Нарушения функции печени Гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	-	Сыпь[k]	-	-	Крапивница Покраснение Зуд
Нарушения со стороны мышечной, костной и	-	Боль в спине[*]	-	-	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

СОК	Частота развития нежелательных реакций				
	Очень часто	**Часто**	**Нечасто**	**Редко**	**Очень редко**
соединительной ткани					
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	-	Дизурия Полиурия[*,e]	Ноктурия[**]	-	Тубулоинтер-стициальный нефрит
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	-	-	Вульвовагинальный зуд[**] Генитальный зуд[**]	-	-
Лабораторные и инструментальные данные	-	Повышение гематокрита[f] Снижение почечного КК на фоне первоначального лечения[a] Дислипидемия[h]	Повышение концентрации креатинина в крови на фоне первоначального лечения[**,a] Повышение концентрации мочевины в крови[**] Снижение массы тела[**]	-	-

[a]Дополнительную информацию можно найти в соответствующем подразделе ниже.

[b]Вульвовагинит, баланит и связанные генитальные инфекции включают, например, следующие предварительно заданные термины: вульвовагинальный микоз, вагинальная инфекция, баланит, грибковая инфекция половых органов, вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинит, кандидозный баланит, генитальный кандидоз, генитальная инфекция, мужская генитальная инфекция, инфекция полового члена, вульвит, бактериальный вагинит, абсцесс вульвы.

[c]Инфекции мочевыводящих путей включают следующие термины предпочтительного употребления, указанные в порядке зарегистрированной частоты: инфекция мочевыводящих путей, цистит, инфекция мочевыводящих путей, вызванная Escherichia, мочеполовая инфекция, пиелонефрит, тригонит, уретрит, инфекция почек и простатит.

[d]Гиповолемия включает в себя, например, предварительно заданные предпочтительные термины: обезвоживание, снижение ОЦК, гипотензия.

[e]Полиурия включает следующие предпочтительные термины: поллакиурия, полиурия, увеличение диуреза.

[f]Средние изменения гематокрита относительно исходного уровня составили 2,30 % для дапаглифлозина 10 мг и -0,33 % для плацебо. Показатели гематокрита > 55 % были зарегистрированы у 1,3 % пациентов в группе дапаглифлозина 10 мг и 0,4 % в группе плацебо.

[g]Желудочно-кишечные симптомы, такие как тошнота, рвота, диарея, боль в животе и потеря аппетита, чаще всего возникают во время начала терапии и в большинстве случаев проходят спонтанно.

[h]Среднее % изменение от исходного уровня для группы дапаглифлозина 10 мг по сравнению с плацебо соответственно составило: общий холестерин 2,5 % и 0,0 %; холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) 6,0 % и 2,7 %; холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) 2,9 % и -1,0 %; триглицериды -2,7 % и -0,7 %.

[i]См. раздел 4.4.

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

[k]Нежелательные реакции идентифицировали в ходе пострегистрационного наблюдения применения дапаглифлозина. Сыпь включает следующие термины предпочтительного употребления, указанные в порядке частоты в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, макулезная сыпь, макуло-папулезная сыпь, пустулезная сыпь, везикулезная сыпь и эритематозная сыпь. В клинических исследованиях под контролем активного препарата и плацебо (дапаглифлозин, N=5 936, все контроли, N=3 403) частота развития сыпи была схожей при применении дапаглифлозина (1,4 %) и контрольных препаратов (1,4 %) соответственно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

*Зарегистрировано у ≥ 2 % пациентов и более чем на ≥ 1 % и, как минимум, на 3 пациента больше в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с плацебо.

**Зарегистрировано исследователем как возможно связанное, вероятно связанное или связанное с исследуемой терапией и зарегистрированное у ≥ 0,2 % пациентов и на ≥ 0,1 % и, как минимум, на 3 пациента больше в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с плацебо.

Описание отдельных нежелательных реакций

Дапаглифлозин + метформин

Гипогликемия

В исследованиях применения дапаглифлозина в качестве дополнительной терапии к метформину были зарегистрированы незначительные эпизоды гипогликемии со схожей частотой в группе комбинации дапаглифлозин 10 мг и метформин (6,9 %) и в группе комбинации плацебо + метформин (5,5 %). Серьезные случаи гипогликемии зарегистрированы не были. Аналогичные наблюдения были сделаны в отношении комбинации дапаглифлозина и метформина у пациентов, ранее не получавших лечение.

В исследовании дополнительной терапии к метформину и препарату сульфонилмочевины продолжительностью до 24 недель незначительные эпизоды гипогликемии были зарегистрированы у 12,8 % участников, получавших дапаглифлозин 10 мг + метформин и препарат сульфонилмочевины, и у 3,7 % участников, получавших плацебо + метформин и препарат сульфонилмочевины. Серьезные случаи гипогликемии зарегистрированы не были.

Дапаглифлозин

Вульвовагинит, баланит и связанные генитальные инфекции

В наборе данных по безопасности, полученных в 13 исследованиях, вульвовагинит, баланит и связанные генитальные инфекции были зарегистрированы у 5,5 % и 0,6 % участников, получавших дапаглифлозин 10 мг и плацебо соответственно. Большая часть инфекций были слабо или умеренно выраженными, участники отвечали на первый курс стандартной терапии и применение дапаглифлозина редко прерывали. Данные инфекции чаще встречались у женщин (8,4 % и 1,2 % в группах дапаглифлозина и плацебо соответственно), и у участников с инфекциями в анамнезе с большей вероятностью наблюдали рецидивирующие инфекции.

В исследовании DECLARE число пациентов с серьезными нежелательными реакциями в виде генитальных инфекций было низким и сбалансированным: по 2 пациента в группах дапаглифлозина и плацебо.

Сообщалось о случаях фимоза/приобретенного фимоза при применении дапаглифлозина у пациентов с генитальными инфекциями, в некоторых случаях потребовалось обрезание крайней плоти.

Некротический фасциит промежности (гангрена Фурнье)

Случаи гангрены Фурнье были зарегистрированы в пострегистрационной практике у пациентов, принимающих ингибиторы SGLT2, включая дапаглифлозин (см. раздел 4.4.).

В исследовании DECLARE с участием 17 160 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и медианным временем экспозиции 48 месяцев было зарегистрировано в общей сложности 6 случаев гангрены Фурнье, один в группе дапаглифлозина и 5 – в группе плацебо.

Гипогликемия

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

В исследованиях применения дапаглифлозина в качестве дополнительной терапии к метформину или ситаглиптину (в комбинации с метформином или без метформина) частота незначительных эпизодов гипогликемии была схожей (< 5 %) в группах лечения, включая

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

группу применения плацебо до 102 недели терапии. Во всех исследованиях тяжелые случаи гипогликемии встречались нечасто и были сопоставимы между группами дапаглифлозина и плацебо. В исследовании с использованием дополнительной инсулинотерапии наблюдали повышение частоты развития гипогликемии (см. раздел 4.5.).

В исследовании дополнительной терапии к инсулину продолжительностью 104 недели эпизоды тяжелой гипогликемии были зарегистрированы у 0,5 % и 1,0 % участников в группе комбинации дапаглифлозина 10 мг и инсулина на неделях 24 и 104 соответственно и у 0,5 % участников, получавших плацебо и инсулин, на неделях 24 и 104. На неделях 24 и 104 незначительные эпизоды гипогликемии были зарегистрированы соответственно у 40,3 % и 53,1 % участников, получавших комбинацию дапаглифлозина 10 мг и инсулина, и у 34,0 % и 41,6 % участников, получавших комбинацию плацебо и инсулина.

В исследовании DECLARE повышение риска развития тяжелой гипогликемии на фоне применения дапаглифлозина относительно плацебо не наблюдалось. Тяжелые случаи гипогликемии были зарегистрированы у 58 (0,7 %) пациентов, получавших дапаглифлозин, и у 83 (1,0 %) пациентов, получавших плацебо.

Гиповолемия

В наборе данных по безопасности, полученных в 13 исследованиях, реакции, указывающие на гиповолемию (в том числе отчеты об обезвоживании, гиповолемии или гипотензии), были зарегистрированы у 1,1 % и 0,7 % участников, получавших дапаглифлозин 10 мг и плацебо соответственно; серьезные реакции, наблюдаемые у < 0,2 % участников, были зарегистрированы в группах дапаглифлозина 10 мг и плацебо (см. раздел 4.4.).

В исследовании DECLARE пациенты с признаками, указывающими на гиповолемию, были зарегистрированы в группах 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 %) в группах дапаглифлозина и плацебо соответственно. Реакции, как правило, равномерно распределялись между группами лечения и подгруппами возраста, применения диуретиков, артериального давления и применения АПФ-I/АРА II. У пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 на начальном уровне было зарегистрировано 19 серьезных нежелательных реакций, которые указывали на гиповолемию в группе дапаглифлозина, и 13 случаев в группе плацебо.

Диабетический кетоацидоз

В исследовании DECLARE с медианным временем экспозиции 48 месяцев случаи диабетического кетоацидоза были зарегистрированы у 27 пациентов в группе дапаглифлозина 10 мг и у 12 пациентов в группе плацебо. Наблюдаемые случаи были равномерно распределены на протяжении всего исследования. 22 из 27 пациентов с диабетическим кетоацидозом в группе дапаглифлозина получали сопутствующую инсулинотерапию в момент его развития; провоцирующие факторы развития диабетического кетоацидоза были характерны для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (см. раздел 4.4.).

Инфекции мочевыводящих путей

В наборе данных по безопасности, полученных в 13 исследованиях, инфекции мочевыводящих путей чаще регистрировали в группе дапаглифлозина, чем в группе плацебо (4,7 % и 3,5 % соответственно; см. раздел 4.4). Большая часть инфекций были слабо или умеренно выраженными, участники отвечали на первый курс стандартной терапии, и применение дапаглифлозина редко прерывали. Данные инфекции чаще наблюдались у женщин, а у участников, ранее перенесших инфекции, чаще регистрировали рецидивирующие инфекции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

В исследовании DECLARE серьезные случаи мочевыводящих инфекций реже регистрировали в группе дапаглифлозина 10 мг, чем в группе плацебо – 79 (0,9 %) случаев и 109 (1,3 %) случаев соответственно.

Повышение креатинина

Нежелательные реакции, связанные с повышением креатинина, были разделены на группы (например, снижение почечного клиренса креатинина, нарушение функции почек, повышение креатинина в крови и снижение скорости клубочковой фильтрации). Такая классификация реакций была зарегистрирована у 3,2 % и 1,8 % пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг и плацебо соответственно. У пациентов с нормальной функцией почек или с нарушением функции почек легкой степени (исходная рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м^2) такая классификация реакций была зарегистрирована у 1,3 % и 0,8 % пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг и плацебо соответственно. Такие реакции чаще наблюдались у пациентов с исходной рСКФ ≥ 30 и < 60 мл/мин/1,73 м^2 (18,5 % в группе дапаглифлозина 10 мг и 9,3 % в группе плацебо).

Дополнительная оценка пациентов с нежелательными реакциями, связанными с почками, показала, что у большинства изменения уровня креатинина в плазме крови составляли ≤ 44 микромоль/л (≤ 0,5 мг/дл) относительно этапа включения. Повышение креатинина, как правило, проходило на фоне непрерывного лечения или было обратимым после прекращения лечения.

В исследовании DECLARE с участием пациентов пожилого возраста и пациентов с нарушением функции почек (рСКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м^2), рСКФ со временем снижалась в обеих группах лечения. Через 1 год средняя рСКФ была немного ниже, а через 4 года средняя рСКФ была немного выше в группе дапаглифлозина, чем в группе 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
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550 99 03
Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь
УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении
220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а
Телефон: + 375 (17) 242 00 29
Факс: +375 (17) 242 00 29
Адрес электронной почты: rcpl@rceth.by
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.rceth.by

Республика Казахстан
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Телефон: + 7 7172 235 135
Адрес электронной почты: farm@dari.kz
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.ndda.kz

Республика Армения
ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»
0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5
Телефон: (+374 10) 20 05 05, (+374 96) 22 05 05
Адрес электронной почты: vigilance@pharm.am
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://pharm.am

Кыргызская Республика
Департамент лекарственных средств и медицинских изделий
720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25
Телефон: +996 (312) 21 92 86
Адрес электронной почты: pharm@dlsmi.kg
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.dlsmi.kg

4.9. Передозировка

Дапаглифлозин

Симптомы

Дапаглифлозин не проявлял признаков токсичности у здоровых участников после приема внутрь однократных доз до 500 мг (что в 50 раз превышает максимальную рекомендованную дозу для человека). У данных пациентов отмечалось наличие глюкозы в моче в зависимости от дозы препарата (как минимум в течение 5 дней при приеме 500 мг), при этом сообщения об обезвоживании, артериальной гипотензии или электролитных нарушениях отсутствовали, равно как и клинически значимое влияние на интервал QTc. Частота развития гипогликемии была схожей с таковой в группе плацебо. В клинических исследованиях, в которых применялись дозы до 100 мг (в 10 раз выше максимальной рекомендованной дозы для человека) один раз в сутки в течение 2 недель у здоровых участников и у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, частота гипогликемии была чуть выше, чем в группе плацебо, и не зависела от дозы. Частота развития нежелательных реакций, включая обезвоживание и гипотензию, была схожей с аналогичным показателем в группе плацебо, а клинически значимые дозозависимые изменения лабораторных показателей, включая содержание электролитов в плазме крови и биомаркеры функции почек, отсутствовали.

Лечение

В случае передозировки необходимо начать соответствующую поддерживающую терапию в зависимости от клинического состояния пациента. Выведение дапаглифлозина посредством гемодиализа не изучено.

Метформин

Симптомы

Значительная передозировка и сопутствующие риски, связанные с приемом метформина, могут приводить к лактоацидозу.

Лечение

Лактоацидоз требует неотложной медицинской помощи и лечения в стационаре. Самый эффективный метод выведения метформина – гемодиализ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: A10BD15.

Механизм действия

Препарат Дапафорс Мет объединяет два гипогликемических препарата с разными и дополняющими механизмами действия для улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа; ингибитор SGLT2 дапаглифлозин и метформина гидрохлорид, препарат класса бигуанидов.

Дапаглифлозин

Дапаглифлозин – это высокоэффективный (K_i: 0,55 нМ) селективный и обратимый ингибитор SGLT2.

Ингибирование SGLT2 дапаглифлозином снижает реабсорбцию глюкозы из клубочкового фильтрата в проксимальных почечных канальцах с одновременным снижением реабсорбции натрия, что приводит к экскреции глюкозы с мочой и осмотическому диурезу. Таким образом, дапаглифлозин увеличивает поступление натрия в дистальные канальцы, что увеличивает канальцево-клубочковую обратную связь и снижает внутриклубочковое давление. В сочетании с осмотическим диурезом это приводит к уменьшению перегрузки объемом, снижению артериального давления и снижению преднагрузки и постнагрузки, что может благотворно влиять на ремоделирование миокарда, диастолическую функцию и сохранять функцию почек. Другие эффекты препарата включают повышение гематокрита и снижение массы тела. Благоприятное влияние дапаглифлозина на сердце и почки обусловлено не только гипогликемическим эффектом.

Дапаглифлозин улучшает показатель концентрации глюкозы в плазме крови как натощак, так и после приема пищи за счет снижения реабсорбции глюкозы почками, что приводит к экскреции глюкозы с мочой. Такая экскреция глюкозы (глюкуретический эффект) наблюдается после первой дозы и длится в течение 24-часового интервала дозирования на протяжении всего исследования. Количество глюкозы, выводимой через почки с помощью данного механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и СКФ. Таким образом, у участников с нормальной концентрацией глюкозы в крови при приеме дапаглифлозина имеется низкая предрасположенность развития гипогликемии. Дапаглифлозин не нарушает нормальную продукцию эндогенной глюкозы в ответ на гипогликемию. Дапаглифлозин действует независимо от секреции инсулина и действия инсулина. В клинических исследованиях дапаглифлозина наблюдали улучшение при оценке модели гомеостаза в отношении функции бета-клеток (бета-клеток HOMA).

Селективная экспрессия SGLT2 происходит в почках. Дапаглифлозин не подавляет транспортеры глюкозы, необходимые для переноса глюкозы в периферические ткани, и в > 1400 раз более селективен в отношении SGLT2 по сравнению с SGLT1, основным транспортером в кишечнике, отвечающим за всасывание глюкозы.

Метформин

Метформин – это бигуанид с гипогликемическим действием, снижающий как базальный, так и постпрандиальный уровень глюкозы в плазме крови. Препарат не стимулирует секрецию инсулина и, следовательно, не вызывает развитие гипогликемии.

Метформин может действовать посредством трех механизмов:

- за счет снижения выработки глюкозы в печени путем ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

- за счет умеренного повышения чувствительности к инсулину с улучшением поглощения и утилизации глюкозы в периферических тканях;
- за счет задержки всасывания глюкозы в кишечнике.

Метформин стимулирует внутриклеточный синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу. Метформин увеличивает транспортную способность определенных типов мембранных транспортеров глюкозы (GLUT-1 и GLUT-4).

Фармакодинамические эффекты

Дапаглифлозин

После применения дапаглифлозина у здоровых участников и у участников с сахарным диабетом 2-го типа наблюдали повышение количества глюкозы, выводимой с мочой. Приблизительно 70 г глюкозы выводилось с мочой за сутки (что соответствовало 280 ккал/сутки) в дозе дапаглифлозина 10 мг/сутки у участников с сахарным диабетом 2-го типа в течение 12 недель. Доказательства непрерывного выведения глюкозы были зарегистрированы у участников с сахарным диабетом 2-го типа, которые получали дапаглифлозин 10 мг/сутки в течение 2 лет.

Такое выведение глюкозы почками при применении дапаглифлозина также приводит к осмотическому диурезу и увеличению объема мочи у участников с сахарным диабетом 2-го типа. Увеличение объема мочи у участников с сахарным диабетом 2-го типа, получавших дапаглифлозин 10 мг, наблюдалось через 12 недель и достигало примерно 375 мл/сутки. Увеличение объема мочи было обусловлено небольшим временным повышением выведения натрия с мочой, которое не было связано с изменениями концентрации натрия в плазме крови.

Экскреция мочевой кислоты с мочой также временно повышалась (в течение 3–7 дней) и сопровождалась стойким снижением концентрации мочевой кислоты в плазме крови. Через 24 недели снижение концентрации мочевой кислоты в плазме крови соответствовало диапазону от -48,3 до -18,3 микромоль/л (от -0,87 до -0,33 мг/дл).

Фармакодинамику дапаглифлозина 5 мг два раза в сутки и дапаглифлозина 10 мг один раз в сутки сравнивали у здоровых участников. Равновесное подавление реабсорбции глюкозы почками и выделения глюкозы с мочой в течение 24 часов было одинаковым для обеих схем дозирования.

Метформин

У людей, независимо от действия метформина на гликемию, препарат благоприятно влияет на метаболизм липидов. Это было показано в контролируемых, среднесрочных и долгосрочных клинических исследованиях препарата при применении в терапевтических дозах: метформин снижает уровни общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов.

В клинических исследованиях использование метформина связывали либо со стабильной массой тела, либо с небольшой потерей массы тела.

Клиническая эффективность и безопасность

Неотъемлемой частью лечения сахарного диабета 2-го типа является улучшение гликемического контроля и снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Одновременное применение дапаглифлозина и метформина изучали у участников с сахарным диабетом 2-го типа и недостаточным контролем на фоне диеты и физических нагрузок, а также у участников с недостаточным контролем болезни на фоне монотерапии метформином или комбинацией ингибитора дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) (ситаглиптина), препарата сульфонилмочевины или инсулина.

Применение комбинации дапаглифлозин и метформин во всех дозах способствовало клинически и статистически значимому улучшению показателей гликозилированного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

гемоглобина (HbA1c) и глюкозы в плазме крови натощак по сравнению с контролем. В долгосрочных расширенных исследованиях продолжительностью до 104 недель сохранялись клинически значимые гликемические эффекты. Снижение HbA1c наблюдали в подгруппах по полу, возрасту, расовой принадлежности, длительности болезни и исходному индексу массы тела (ИМТ). Кроме того, на 24 неделе наблюдали клинически и статистически значимое улучшение среднего изменения массы тела по сравнению с исходным значением на фоне применения комбинации дапаглифлозин и метформин по сравнению с контролем. В долгосрочных расширенных исследованиях продолжительностью до 208 недель сохранялось снижение массы тела; было показано, что терапия с использованием дапаглифлозина два раза в сутки в дополнение к метформину является эффективной и безопасной для участников с сахарным диабетом 2-го типа. Также было проведено два 12-недельных плацебо-контролируемых исследования с участием пациентов с недостаточным контролем сахарного диабета 2-го типа и гипертензии.

В исследовании DECLARE дапаглифлозин в качестве дополнения к стандартной терапии снижал частоту нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы и почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Гликемический контроль

Клинические исследования аддитивной комбинированной терапии

В 52-недельном исследовании не меньшей эффективности с использованием активного препарата в качестве контроля (с дополнительными периодами лечения продолжительностью 52 и 104 недели) дапаглифлозин 10 мг оценивали как дополнительную терапию к метформину по сравнению с препаратом сульфонилмочевины (глипизидом) в качестве дополнительной терапии к метформину у участников с недостаточным гликемическим контролем (HbA1c > 6,5 % и ≤ 10 %). Результаты показали схожее среднее снижение показателя HbA1c за период с исходного уровня до 52 недели по сравнению с глипизидом, что подтвердило не меньшую эффективность (Таблица 3). На 104 неделе скорректированное среднее изменение от исходного уровня HbA1c составляло -0,32 % для дапаглифлозина и -0,14 % для глипизида, соответственно. На 208 неделе скорректированное среднее изменение от исходного уровня HbA1c составляло -0,10 % для дапаглифлозина и 0,20 % для глипизида соответственно. Через 52, 104 и 208 недель доля участников, у которых наблюдалось хотя бы один эпизод гипогликемии, была значительно ниже в группе дапаглифлозина (3,5 %, 4,3 % и 5,0 % соответственно) по сравнению с группой глипизида (40,8 %, 47 % и 50,0 % соответственно). Доля пациентов, которые продолжили участие в исследовании на 104 и 208 неделях, составляла 56,2 % и 39,7 % в группе дапаглифлозина и 50,0 % и 34,6 % в группе глипизида.

Таблица 3. Результаты на 52 неделе (LOCF[a]) в исследовании с активным контрольным препаратом, в котором сравнивали дапаглифлозин с глипизидом в качестве дополнительной терапии к метформину

Показатель	**Дапаглифлозин+ метформин**	**Глипизид+ метформин**
N[b]	400	401
HbA1c (%)		
Исходное значение (среднее)	7,69	7,74
Изменение от исходного уровня[c]	-0,52	-0,52
Различие в сравнении с комбинацией глипизид + метформин[c]	+0,00[d]	
(95 % ДИ)	(-0,11, 0,11)	
Масса тела (кг)		
Исходное значение (среднее)	88,44	87,60
Изменение от исходного уровня[c]	-3,22	1,44
Различие в сравнении с комбинацией глипизид + метформин[c]	-4,65*	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

(95 % ДИ)			(-5,14, -4,17)			

[a]LOCF: Перенос данных последнего наблюдения вперед.

[b]Рандомизированные и получавшие лечение участники, у которых оценивали эффективность на этапе включения и хотя бы 1 раз после этапа включения.

[c]Средний показатель, рассчитанный методом наименьших квадратов с поправкой на исходное значение.

[d]Неменьшая эффективность по сравнению с комбинацией глипизид + метформин.

[*]значение $p < 0,0001$.

Применение дапаглифлозина в качестве дополнительной терапии к монотерапии метформином, метформину в комбинации с ситаглиптином, препаратом сульфонилмочевины или инсулином (с дополнительными гипогликемическими препаратами для приема внутрь (включая метформин) или без них) способствовало статистически значимому среднему снижению HbA1c через 24 недели по сравнению с участниками, получавшими плацебо ($p < 0,0001$; Таблицы 4, 5 и 6). Применение дапаглифлозина 5 мг два раза в сутки обеспечивало статистически значимое снижение HbA1c через 16 недель по сравнению с участниками, получавшими плацебо ($p < 0,0001$; Таблица 4).

Снижение HbA1c, зарегистрированное на 24 неделе, сохранялось в исследованиях комбинированной терапии в качестве дополнительного лечения. В исследовании дополнительной терапии к метформину снижение показателя HbA1c наблюдали вплоть до 102 недели (скорректированное среднее изменение от исходного уровня -0,78 % и 0,02 % для дапаглифлозина 10 мг и плацебо, соответственно). Через 48 недель применения комбинации метформин и ситаглиптин скорректированное среднее изменение от исходного уровня для дапаглифлозина 10 мг и плацебо составляло -0,44 % и 0,15 %, соответственно. Через 104 недели применения инсулина (независимо от применения дополнительных гипогликемических препаратов для приема внутрь, включая метформин) снижение показателя HbA1c составляло -0,71 % и -0,06 % скорректированного среднего изменения от исходного уровня для дапаглифлозина 10 мг и плацебо, соответственно. На 48 неделе и на 104 неделе доза инсулина оставалась стабильной от исходного уровня у участников, получавших дапаглифлозин 10 мг в средней дозе 76 МЕ/сутки. В группе плацебо наблюдали повышение 10,5 МЕ/сутки и 18,3 МЕ/сутки от исходного уровня (средняя доза 84 и 92 МЕ/сутки) на 48 неделе и 104 неделе соответственно. Доля участников, продолжавших участие в исследовании на 104 неделе, составляла 72,4 % в группе дапаглифлозина 10 мг и 54,8 % в группе плацебо.

В отдельном анализе участников, получавших комбинацию инсулин и метформин, наблюдалось такое же снижение HbA1c, что и в общей исследуемой популяции, у участников, получавших дапаглифлозин и инсулин с метформином. На 24 неделе изменение показателя HbA1c от исходного уровня у участников, получавших дапаглифлозин и инсулин с метформином, составляло -0,93 %.

Таблица 4. Результаты (LOCF[a]) плацебо-контролируемых исследований длительностью до 24 недель, в которых изучали применение дапаглифлозина в качестве дополнительной терапии к метформину или комбинации метформин и ситаглиптин

	Дополнительная комбинированная терапия					
	Метформин[1]		**Метформин**[1, b]		**Метформин**[1] **+ ситаглиптин**[2]	
	Дапаглифлозин 10 мг 1 р/сут	**Плацебо 1 р/сут**	**Дапаглифлозин 5 мг 2 р/сут**	**Плацебо 2 р/сут**	**Дапаглифлозин 10 мг1 р/сут**	**Плацебо 1 р/сут**
N[c]	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Исходное значение (среднее)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Изменение от исходного уровня[d]	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Различие в сравнении с плацебо[d]	-0,54*		-0,35*		-0,40*	
(95 % ДИ)	(-0,74, 0,34)	-	(-0,52, -0,18)		(-0,58, -0,23)	
Участники (%), достигшие: HbA1c < 7 %						
С поправкой на исходное значение	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
Масса тела (кг)						
Исходное значение (среднее)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Изменение от исходного уровня[d]	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Различие в сравнении с плацебо[d]	-1,97*		-1,88***		-1,87*	
(95 % ДИ)	(-2,63, 1,31)	-	(-2,52, -1,24)		(-2,61, -1,13)	

[1]Метформин ≥ 1500 мг/сут.

[2]Ситаглиптин 100 мг/сут.

[a]LOCF: Перенос данных последнего наблюдения (до оказания медицинской помощи пролеченным участникам) вперед.

[b]Плацебо-контролируемое 16-недельное исследование.

[c]Все рандомизированные участники, которые получали хотя бы одну дозу лекарственного препарата в рамках двойного слепого исследования в течение краткосрочного двойного слепого периода.

[d]Средний показатель, рассчитанный методом наименьших квадратов с поправкой на исходное значение.

*значение p < 0,0001 по сравнению с комбинацией плацебо + гипогликемический лекарственный препарат для приема внутрь.

**значение p < 0,05 по сравнению с плацебо + гипогликемический лекарственный препарат для приема внутрь.

***Процентное изменение массы тела анализировали как основную вторичную конечную точку (p < 0,0001); абсолютное изменение массы тела (в кг) анализировали с использованием номинального значения p (p < 0,0001).

Таблица 5. Результаты 24-недельного плацебо-контролируемого исследования дапаглифлозина в качестве дополнения к метформину и производному сульфонилмочевины

	Дополнительная комбинированная терапия	
	Производное сульфонилмочевины + метформин[1]	
	Дапаглифлозин 10 мг	**Плацебо**
N[a]	108	108
HbA1c (%)[b]		
Исходное значение (среднее)	8,08	8,24
Изменение от исходного уровня[c]	-0,86	-0,17
Различие в сравнении с плацебо[c]	-0,69*	
(95 % ДИ)	(-0,89, -0,49)	
Участники (%), достигшие: HbA1c < 7 %		
С поправкой на исходное значение	31,8*	11,1

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Масса тела (кг)		
Исходное значение (среднее)	88,57	90,07
Изменение от исходного уровня[c]	-2,65	-0,58
Различие в сравнении с плацебо[c]	-2,07*	
(95 % ДИ)	(-2,79, -1,35)	

[1]Метформин (формы с немедленным или замедленным высвобождением) ≥ 1500 мг/сутки и максимально переносимая доза, которая должна быть не менее половины максимальной дозы, препарата сульфонилмочевины в течение минимум 8 недель до включения в исследование.

[a]Рандомизированные и получавшие лечение участники, у которых оценивали эффективность на этапе включения и хотя бы 1 раз после этапа включения.

[b]Анализ HbA1c методом LRM (Продольный анализ повторных измерений).

cСредний показатель, рассчитанный методом наименьших квадратов с поправкой на исходное значение

*значение p < 0,0001 для различия относительно терапии плацебо в сочетании с пероральным(-и) гипогликемическим(-и) препарат(-ами).

Таблица 6. Результаты на 24 неделе (LOCF[a]) в плацебо-контролируемом исследовании применения дапаглифлозина в комбинации с инсулином (в качестве монотерапии или в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами, включая метформин)

Показатель	**Дапаглифлозин 10 мг + инсулин ± пероральные гипогликемические лекарственные препараты[2]**	**Плацебо + инсулин ± пероральные гипогликемические лекарственные препараты[2]**
N[b]	194	193
HbA1c (%)		
Исходный уровень (среднее)	8,58	8,46
Изменение относительно исходного уровня[c]	-0,90	-0,30
Разность относительно плацебо[c]	-0,60*	
(95 % ДИ)	(-0,74, -0,45)	
Масса тела (кг)		
Исходный уровень (среднее)	94,63	94,21
Изменение от исходного уровня[c]	-1,67	0,02
Различие в сравнении с плацебо[c]	-1,68*	
(95 % ДИ)	(-2,19, -1,18)	
Средняя суточная доза инсулина (МЕ)[1]		
Исходный уровень (среднее)	77,96	73,96
Изменение относительно исходного уровня[c]	-1,16	5,08
Разность относительно плацебо[c]	-6,23*	
(95 % ДИ)	(-8,84, -3,63)	
Пациенты со снижением средней суточной дозы инсулина не менее, чем на 10 % (%)	19,7**	11,0

[a]LOCF: Перенос данных последнего наблюдения (до или на момент первого повышения дозы инсулина, если это необходимо) вперед.

[b]Все рандомизированные участники, которые получили не менее одной дозы исследуемого препарата в краткосрочном двойном слепом исследовании.

[c]Средний показатель, рассчитанный методом наименьших квадратов с поправкой на исходное значение и присутствие гипогликемического препарата для приема внутрь.

*значение p < 0,0001 для различия относительно терапии плацебо в сочетании с инсулином ± пероральный гипогликемический препарат.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

**значение p < 0,05 для различия относительно терапии плацебо в сочетании с инсулином ± пероральный гипогликемический препарат.

[1]Повышение дозы инсулина (включая инсулин короткого действия, инсулин средней длительности действия и базальный инсулин) допускалось только в тех случаях, если участники соответствовали предварительно заданным критериям ГПН.

[2]Исходно 50 % пациентов получали монотерапию инсулином; 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.

В комбинации с метформином у ранее не получавших препарат пациентов

В общей сложности 1 236 ранее не получавших препарат пациентов с недостаточным контролем сахарного диабета 2-го типа (HbA1c ≥ 7,5 % и ≤ 12 %) участвовали в двух исследованиях с использованием активного контрольного препарата продолжительностью 24 недели, в которых оценивали эффективность и безопасность дапаглифлозина (5 мг или 10 мг) в комбинации с метформином у ранее не получавших препарат пациентов по сравнению с терапией монокомпонентами.

Применение дапаглифлозина 10 мг в комбинации с метформином (до 2000 мг в сутки) обеспечивало значимое улучшение показателя HbA1c по сравнению с применением отдельных компонентов (Таблица 7) и приводило к более выраженному снижению концентрации глюкозы в плазме крови натощак (ГПН) (по сравнению с монотерапией) и массы тела (по сравнению с терапией метформином).

Таблица 7. Результаты на 24 неделе (LOCF[a]) в исследовании с активным контрольным препаратом, в котором изучали применение комбинации дапаглифлозина и метформина у пациентов, ранее не получавших лечение

Показатель	Дапаглифлозин 10 мг + метформин	Дапаглифлозин 10 мг	Метформин
N[b]	211[b]	219[b]	208[b]
HbA1c (%)			
Исходное значение (среднее)	9,10	9,03	9,03
Изменение от исходного уровня[c]	-1,98	-1,45	-1,44
Различие в сравнении с дапаглифлозином[c]	-0,53*		
(95 % ДИ)	(-0,74, -0,32)		
Различие в сравнении с метформином[c]	-0,54*	-0,01	
(95 % ДИ)	(-0,75, -0,33)	(-0,22, 0,20)	

[a]LOCF: Перенос данных последнего наблюдения (до оказания медицинской помощи пролеченным пациентам) вперед.

[b]Все рандомизированные пациенты, получившие не менее одной дозы исследуемого препарата в рамках краткосрочного двойного слепого исследования.

[c]Средний показатель, рассчитанный методом наименьших квадратов, скорректированный относительно исходного значения.

*значение p < 0,0001.

Комбинированная терапия с эксенатидом с пролонгированным высвобождением

В 28-недельном двойном слепом исследовании с применением активного препарата сравнения в качестве контроля, комбинацию дапаглифлозина и эксенатида с пролонгированным высвобождением (агонист рецепторов GLP-1) сравнивали с дапаглифлозином в монотерапии и эксенатидом с пролонгированным высвобождением в монотерапии у участников с недостаточным гликемическим контролем на фоне монотерапии метформином (HbA1c ≥ 8 % и ≤ 12 %). Во всех группах лечения наблюдали снижение HbA1c по сравнению с исходным уровнем. В группе комбинированной терапии с использованием дапаглифлозина 10 мг и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

эксенатида с пролонгированным высвобождением наблюдали более выраженное снижение показателя HbA1c по сравнению с исходным уровнем, чем в группе дапаглифлозина в монотерапии и в группе эксенатида с пролонгированным высвобождением в монотерапии (Таблица 8).

Таблица 8. Результаты 28-недельного исследования комбинированной терапии с использованием дапаглифлозина и эксенатида с пролонгированным высвобождением по сравнению с применением дапаглифлозина в монотерапии и эксенатида с пролонгированным высвобождением в монотерапии, в комбинации с метформином (получавшие лечение пациенты)

Показатель	Дапаглифлозин 10 мг 1 р/сут+эксенатид с пролонгированным высвобождением 2 мг 1 р/нед	Дапаглифлозин 10 мг 1 р/сут+плацебо 1 р/нед	Эксенатид с пролонгированным высвобождением 2 мг1 р/нед+плацебо 1 р/сут
N	**228**	**230**	**227**
HbA1c (%)			
Исходное значение (среднее)	9,29	9,25	9,26
Изменение от исходного уровня[a]	-1,98	-1,39	-1,60
Средняя разница в отношении изменения от исходного уровня между комбинацией и отдельным активным веществом (95 % ДИ)		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)
Участники (%), достигшие HbA1c< 7 %	44,7	19,1	26,9
Масса тела (кг)			
Исходное значение (среднее)	92,13	90,87	89,12
Изменение от исходного уровня[a]	-3,55	-2,22	-1,56
Средняя разница в отношении изменения от исходного уровня между комбинацией и отдельным активным веществом (95 % ДИ)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

N=число пациентов, ДИ=доверительный интервал.

[a]Скорректированные средние значения, рассчитанные методом наименьших квадратов (LS), и разницу между группами лечения в изменении относительно исходных значений на 28 неделе смоделированы с использованием модели со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM), которая включала вариант терапии, регион, страту исходного показателя HbA1c (< 9,0 % или ≥ 9,0 %), неделю лечения и взаимосвязь терапии и недели лечения, в качестве фиксированных факторов, а исходное значение – в качестве ковариаты.

*p < 0,001, **p < 0,01.

Все значения «p» скорректированы с поправкой на множественность.

В статистический анализ не включены показатели, полученные после проведения экстренной терапии и после преждевременного прекращения приема исследуемого препарата.

Концентрация глюкозы в плазме крови натощак

Применение дапаглифлозина в качестве дополнительной терапии к монотерапии метформином (дапаглифлозин 10 мг 1 р/сут или дапаглифлозин 5 мг 2 р/сут) или к комбинации метформина и ситаглиптина, препарата сульфонилмочевины или инсулина способствовало 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 -0,58 до 0,18 ммоль/л [от -10,4 до 3,3 мг/дл]) на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

неделе 16 (5 мг 2 р/сут) или на 24 неделе. Данный эффект появился спустя 1 неделю лечения и сохранялся в исследованиях, продленных до недели 104.

Комбинированная терапия с использованием дапаглифлозина 10 мг и эксенатида с пролонгированным высвобождением приводила к значимо более выраженному снижению ГПН на неделе 28: -3,66 ммоль/л (-65,8 мг/дл), по сравнению с -2,73 ммоль/л (-49,2 мг/дл) для дапаглифлозина в монотерапии ($p < 0,001$) и -2,54 ммоль/л (-45,8 мг/дл) для эксенатида в монотерапии ($p < 0,001$).

В специальном исследовании пациентов с сахарным диабетом с рСКФ ≥ 45 – < 60 мл/мин/1,73 м^2, лечение с использованием дапаглифлозина демонстрировало снижение ГПН на 24 неделе: -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 после приема пищи

Применение дапаглифлозина 10 мг в качестве дополнительной терапии к комбинации ситаглиптин и метформин способствовало снижению уровня глюкозы через 2 часа после приема пищи на 24 неделе; данный эффект сохранялся до 48 недели.

Применение комбинации дапаглифлозина 10 мг и эксенатида с пролонгированным высвобождением приводило к значимо более выраженному снижению концентрации глюкозы в крови через 2 часа после приема пищи на 28 неделе, чем применение каждого из этих двух компонентов отдельно.

Масса тела

Применение дапаглифлозина в качестве дополнительной терапии к монотерапии метформином или метформину в комбинации с ситаглиптином, препаратом сульфонилмочевины или инсулином (с дополнительными гипогликемическими препаратами для приема внутрь (включая метформин) или без них) способствовало статистически значимому снижению массы тела в течение 24 недель ($p < 0,0001$, Таблицы 4, 5 и 6). Данные эффекты сохранялись в более долгосрочных исследованиях. Через 48 недель разница между значениями массы тела на фоне применения дапаглифлозина в качестве дополнительной терапии к метформину в комбинации с ситаглиптином и аналогичными показателями на фоне применения плацебо составляла -2,07 кг. Через 102 недели разница между применением дапаглифлозина в качестве дополнительной терапии к метформину и плацебо или в качестве дополнительной терапии к инсулину и плацебо составляла -2,14 и -2,88 кг соответственно.

Применение дапаглифлозина в качестве дополнительной терапии к метформину в исследовании не меньшей эффективности с активным контрольным препаратом способствовало статистически значимому изменению массы тела по сравнению с применением глипизида -4,65 кг через 52 недели ($p < 0,0001$, Таблица 3), которое сохранялось на 104 неделе и на 208 неделе (-5,06 кг и -4,38 кг соответственно).

Применение комбинации дапаглифлозина 10 мг и эксенатида с пролонгированным высвобождением демонстрировало значимо более выраженное снижение массы тела по сравнению с применением каждого из этих двух компонентов отдельно (Таблица 8).

24-недельное исследование с участием 182 участников с сахарным диабетом и использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) для оценки состава тела показало снижение массы тела и жировой массы тела (по результатам оценки DXA), а не мышечной ткани или жидкости, на фоне применения комбинации дапаглифлозин 10 мг и метформин по сравнению с комбинацией метформин и плацебо, соответственно. Применение комбинации дапаглифлозин 10 мг и метформин способствовало количественному снижению висцеральной жировой ткани в отличие от применения комбинации плацебо и метформин в подисследовании магнитно-резонансную томографии.

Артериальное давление

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

В рамках предварительно заданного совокупного анализа 13 плацебо-контролируемых исследований применение дапаглифлозина 10 мг способствовало изменению систолического артериального давления от исходного уровня -3,7 мм рт.ст. и диастолического артериального давления -1,8 мм рт.ст. по сравнению с -0,5 мм рт.ст. систолического и -0,5 мм рт.ст. диастолического артериального давления в группе плацебо на 24 неделе. Схожее снижение наблюдали в течение 104 недель.

Применение комбинации дапаглифлозина 10 мг и эксенатида с пролонгированным высвобождением приводило к значимо более выраженному снижению систолического артериального давления на 28 неделе (-4,3 мм рт.ст.) по сравнению с применением дапаглифлозина в монотерапии (-1,8 мм рт.ст., $p < 0,05$) и эксенатида с пролонгированным высвобождением в монотерапии (-1,2 мм рт.ст., $p < 0,01$).

В двух 12-недельных, плацебо-контролируемых исследованиях в общей сложности 1062 пациента с недостаточным контролем сахарного диабета 2-го типа и гипертензии (несмотря на проведение стабильной терапии с использованием АПФ-I или АРА II в одном исследовании и АПФ-I или АРА II и один гипотензивный препарат в другом исследовании) получали дапаглифлозин 10 мг или плацебо. На 12 неделе в обоих исследованиях применение комбинации дапаглифлозин 10 мг и стандартный противодиабетический препарат обеспечивало улучшение показателя HbA1c и снижало систолическое артериальное давление с поправкой на плацебо в среднем на 3,1 и 4,3 мм рт.ст. соответственно.

В специальном исследовании пациентов с сахарным диабетом с рСКФ ≥ 45 – < 60 мл/мин/1,73 м^2, лечение с использованием дапаглифлозина демонстрировало снижение систолического артериального давления в положении сидя на неделе 24: -4,8 мм рт.ст. по сравнению с -1,7 мм рт.ст. в группе плацебо ($p < 0,05$).

Пациенты с исходным значением HbA1c ≥ 9 %

В предварительно заданном анализе участников с исходным значением HbA1c ≥ 9,0 % применение дапаглифлозина 10 мг приводило к статистически значимому снижению HbA1c на 24 неделе в качестве дополнительной терапии к метформину (изменение скорректированного среднего по сравнению с исходным уровнем: -1,32 % и -0,53 % для дапаглифлозина и плацебо, соответственно).

Гликемический контроль у пациентов с умеренным нарушением функции почек ХБП 3А (рСКФ ≥ 45 – < 60 мл/мин/1,73 м^2)

Эффективность дапаглифлозина оценивали в специальном исследовании с участием пациентов с сахарным диабетом и рСКФ ≥ 45 – < 60 мл/мин/1,73 м^2, у которых традиционная терапия не обеспечивала достаточного гликемического контроля. Применение дапаглифлозина способствовало снижению HbA1c и массы тела по сравнению с плацебо (Таблица 9).

Таблица 9. Результаты на 24 неделе плацебо-контролируемого исследования применения дапаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом с рСКФ ≥ 45 - < 60 мл/мин/1,73 м^2

	Дапаглифлозина[a] 10 мг	**Плацебо[a]**
N[b]	**159**	**161**
HbA1c (%)		
Исходное значение (среднее)	8,35	8,03
Изменение от исходного уровня[b]	-0,37	-0,03
Различие в сравнении с плацебо[b]	-0,34*	
(95 % ДИ)	(-0,53, -0,15)	
Масса тела (кг)		
Исходное значение (среднее)	92,51	88,30

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Процентное изменение от исходного уровня[c]	-3,42	-2,02
Различие в отношении процентного изменения в сравнении с плацебо[c]	-1,43*	
(95 % ДИ)	(-2,15, -0,69)	

[a] Метформин или метформина гидрохлорид были включены в стандартную терапию у 69,4 % и 64,0 % пациентов в группах дапаглифлозина и плацебо, соответственно.

[b]Средний показатель, рассчитанный методом наименьших квадратов с поправкой на исходное значение.

[c] Получено по среднему показателю, рассчитанному методом наименьших квадратов с поправкой на исходное значение.

* $p < 0,001$.

Исходы со стороны сердечно-сосудистой системы и почек

Влияние дапаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы (исследование DECLARE) - это международное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование, которое проводили с целью определения влияния дапаглифлозина по сравнению с плацебо на сердечно-сосудистые исходы при добавлении к текущей фоновой терапии. Все пациенты имели сахарный диабет 2-го типа и либо не менее двух дополнительных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (возраст ≥ 55 лет у мужчин или ≥ 60 лет у женщин и дислипидемия, гипертензия или табакокурение), либо подтвержденное сердечно-сосудистое заболевание.

У 6 974 (40,6 %) из 17 160 рандомизированных пациентов было подтвержденное сердечно-сосудистое заболевание, а у 10 186 (59,4 %) не было подтвержденного сердечно-сосудистого заболевания. 8 582 пациента были рандомизированы в группу дапаглифлозина 10 мг, а 8578 - в группу плацебо; медианный возраст наблюдения за данными пациентами составлял 4,2 года.

Средний возраст исследуемой популяции составлял 63,9 года, 37,4 % были женщинами. В общей сложности 22,4 % пациентов страдали сахарным диабетом в течение ≤ 5 лет, средняя продолжительность сахарного диабета составляла 11,9 лет. Среднее значение HbA1c составляло 8,3 %, а средний ИМТ – 32,1 кг/м^2.

На исходном уровне 10,0 % пациентов имели сердечную недостаточность в анамнезе. Средняя рСКФ составляла 85,2 мл/мин/1,73 м^2, 7,4 % пациентов имели рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2, а у 30,3 % пациентов наблюдали микро- или макроальбуминурию (соотношение «альбумин-креатинин» в моче [UACR] ≥ 30 – ≤ 300 мг/г или > 300 мг/г соответственно).

Большинство пациентов (98 %) использовали один или несколько противодиабетических препаратов на исходном уровне, включая метформин (82 %), инсулин (41 %) и препараты сульфонилмочевины (43 %).

Первичные конечные точки включали время до развития первого случая в виде совокупности случаев смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда или ишемического инсульта (MACE) и время до развития первого случая в виде совокупности случаев госпитализации по причине сердечной недостаточности и смерти по причине сердечно-сосудистой патологии. Вторичные конечные точки включали почечную комбинированную конечную точку и общую летальность.

Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события

Дапаглифлозин 10 мг демонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с плацебо в отношении случая смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркта миокарда и ишемического инсульта (односторонний $p < 0,001$).

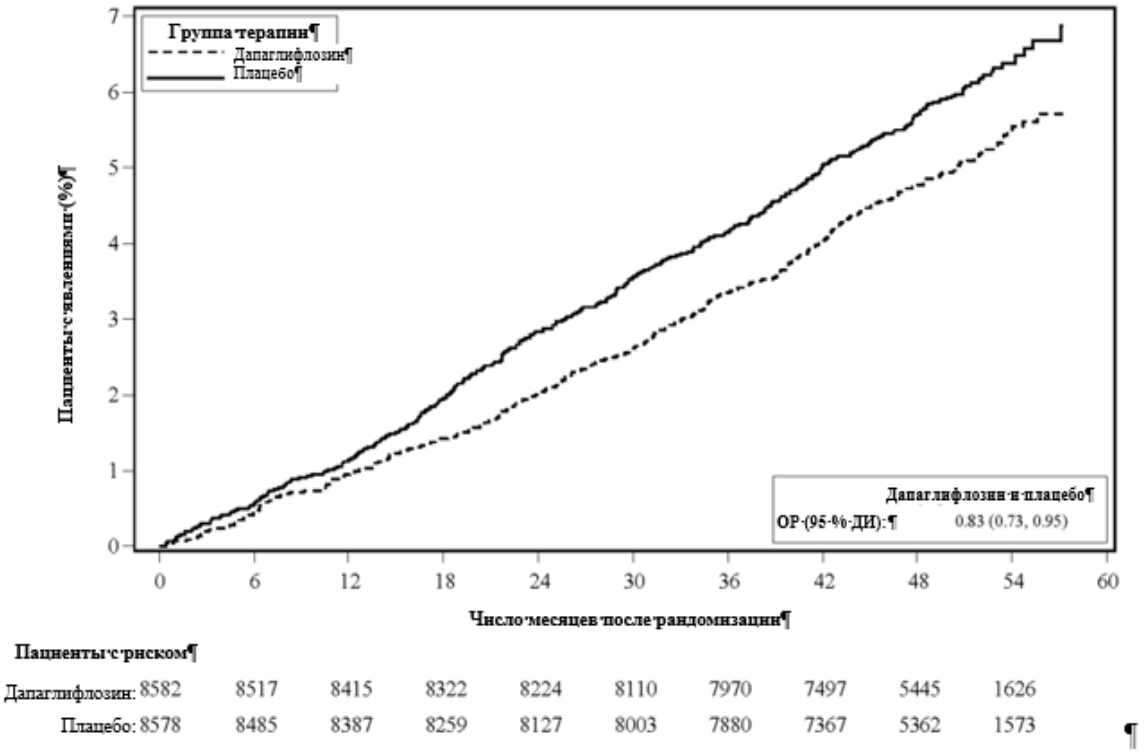
Сердечная недостаточность или смерть причине сердечно-сосудистой патологии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Дапаглифлозин 10 мг продемонстрировал превосходство над плацебо в предотвращении совокупности случаев госпитализации по причине сердечной недостаточности или смерти от сердечно-сосудистыхой патологии (рис. 1). Разница в терапевтическом эффекте была обусловлена госпитализацией по причине сердечной недостаточности, в отношении смерти по причине сердечно-сосудистой патологии разница отсутствовала (рис. 2).

Преимущество применения дапаглифлозина по сравнению с плацебо наблюдали как у пациентов с подтвержденным сердечно-сосудистым заболеванием, так и у пациентов без него независимо от наличия сердечной недостаточности на этапе включения; данное преимущество сохранялось во всех ключевых подгруппах, включая возраст, пол, функцию почек (рСКФ) и регион.

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

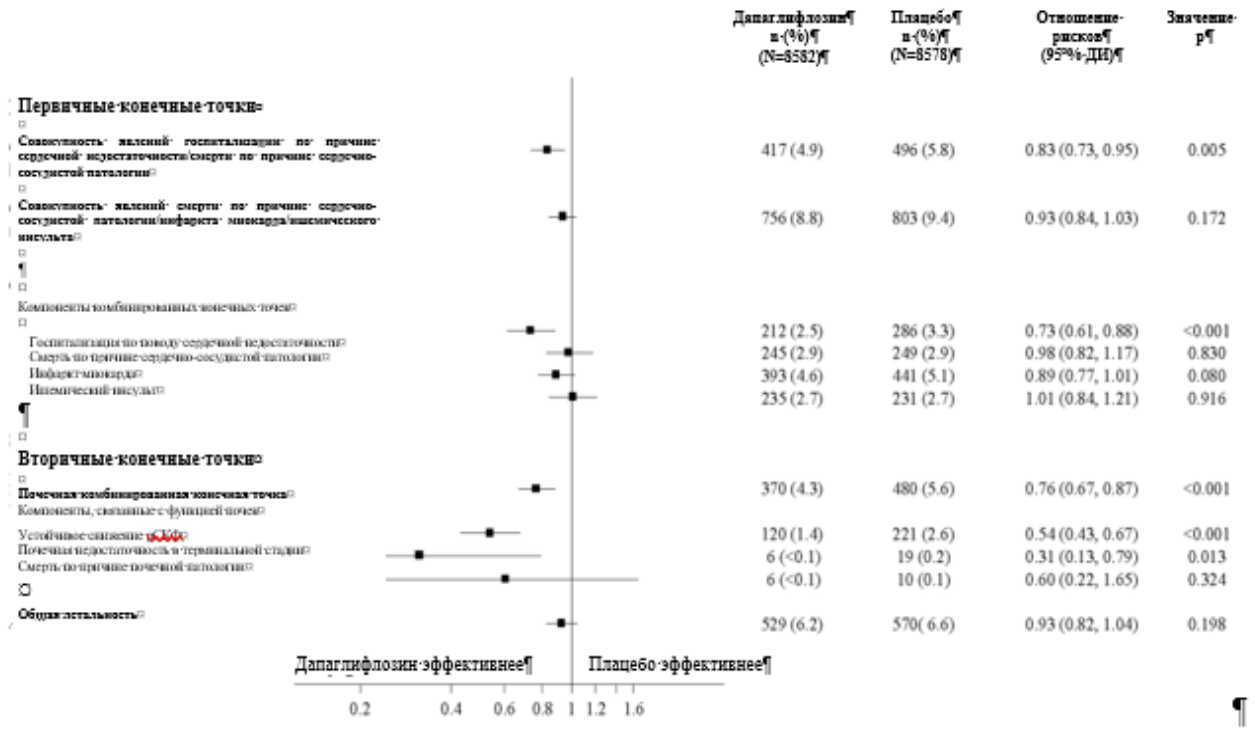


Пациенты с риском – это число пациентов с риском на начало периода. ОР = Отношение рисков ДИ= доверительный интервал.

Результаты по первичным и вторичным конечным точкам представлены на рисунке 2. Превосходство дапаглифлозина над плацебо в отношении MACE не было продемонстрировано (p=0,172). Таким образом, комбинированная почечная конечная точка и смертность от всех причин не оценивались в рамках процедуры подтверждающего тестирования.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

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



Почечную комбинированную конечную точку определяли следующим образом: стойкое подтвержденное снижение на ≥ 40 % рСКФ до рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 и почечная недостаточность в терминальной стадии (диализ ≥ 90 дней или трансплантация почки, стойкая подтвержденная рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м^2) и/или смерть по причине почечной или сердечно-сосудистой патологии.

Значения «p» являются двусторонними, значения «p» для вторичных конечных точек и для отдельных компонентов являются номинальными. Время до развития первого явления анализировали с помощью использованием модели пропорциональных рисков Кокса. Количество первых явлений для отдельных компонентов – это фактическое количество первых явлений для каждого компонента, которое не суммируется с количеством явлений по комбинированной конечной точке.

ДИ = доверительный интервал.

Нефропатия

Дапаглифлозин снижал частоту событий, включающих подтвержденное устойчивое снижение рСКФ, терминальную стадию почечной недостаточности, смерть по причине почечной или сердечно-сосудистой патологии. Разница между группами была обусловлена снижением числа событий, связанных с почечными компонентами; стойкое снижение рСКФ, почечная недостаточность в терминальной стадии и смерть по причине нарушения функции почек (рис. 2).

Отношение рисков для времени до развития нефропатии (стойкого снижения рСКФ, почечной недостаточности в терминальной стадии и смерти по причине почечной патологии) составляло 0,53 (95 % ДИ 0,43, 0,66) для дапаглифлозина по сравнению с плацебо.

Кроме того, дапаглифлозин снижал риск развития впервые возникшей стойкой альбуминурии (отношение рисков 0,79 [95 % ДИ 0,72, 0,87]) и вызывал более выраженную ремиссию макроальбуминурии (отношение рисков 1,82 [95 % ДИ 1,51, 2,20]), чем плацебо.

Метформин

В проспективном рандомизированном исследовании (UKPDS) был установлен долгосрочный положительный эффект в виде усиленного контроля уровня глюкозы крови при сахарном

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

диабете 2-го типа. Анализ результатов, полученных у пациентов с избыточной массой тела, получавших метформин после неэффективности одной диеты, показал:

- значимое снижение абсолютного риска развития любых связанных с сахарным диабетом осложнений в группе терапии метформином (29,8 случаев на 1000 пациенто-лет), по сравнению с группой терапии только диетой (43,3 случая на 1000 пациенто-лет), p = 0,0023, и по сравнению с пациентами, получавшими комбинированную монотерапию препаратами сульфонилмочевины и инсулином (40,1 случаев на 1000 пациенто-лет), p = 0,0034;
- значимое снижение абсолютного риска любой смертности, связанной с сахарным диабетом: в группе метформина – 7,5 случаев на 1000 пациенто-лет, в группе терапии только диетой – 12,7 случаев на 1000 пациенто-лет, p = 0,017;
- значимое снижение абсолютного риска общей смертности: в группе метформина – 13,5 случаев на 1000 пациенто-лет по сравнению с группой терапии одной диетой – 20,6 случаев на 1000 пациенто-лет (p = 0,011), и по сравнению с группами пациентов, получавшими комбинированную монотерапию препаратами сульфонилмочевины и инсулином, – 18,9 случаев на 1000 пациенто-лет (p = 0,021);
- значимое снижение абсолютного риска развития инфаркта миокарда: в группе метформина – 11 случаев на 1000 пациенто-лет, в группе терапии только диетой – 18 случаев на 1000 пациенто-лет (p = 0,01).

5.2. Фармакокинетические свойства

Комбинация дапаглифлозин + метформин считается биоэквивалентной одновременному применению соответствующих доз дапаглифлозина и метформина гидрохлорида в виде отдельных таблеток.

Фармакокинетику дапаглифлозина 5 мг два раза в сутки и дапаглифлозина 10 мг один раз в сутки сравнивали у здоровых добровольцев. Применение дапаглифлозина 5 мг два раза в сутки давало схожую общую экспозицию (AUC_{ss}) за 24-часовой период, что и дапаглифлозин 10 мг, применяемый один раз в сутки. Как и ожидалось, применение дапаглифлозина 5 мг два раза в сутки по сравнению с применением дапаглифлозина 10 мг один раз в сутки приводило к снижению C_{max} и повышению минимальной концентрации дапаглифлозина в плазме крови (C_{min}).

Взаимодействие с пищей

Применение данного лекарственного препарата у здоровых добровольцев после приема пищи с высоким содержанием жиров по сравнению с применением натощак давало одинаковую экспозицию как дапаглифлозина, так и метформина. Прием пищи способствовал задержке на 1–2 часа достижения максимальной концентрации и снижению максимальной концентрации дапаглифлозина (29 %) и метформина (17 %) в плазме крови. Эти изменения не считаются клинически значимыми.

Применение у детей

Фармакокинетические свойства при применении у детей не изучены.

Нижеследующие положения соответствуют фармакокинетическим свойствам отдельных действующих веществ данного лекарственного препарата.

Дапаглифлозин

Абсорбция

Дапаглифлозин быстро и хорошо всасывается после применения внутрь. C_{max}, как правило, достигалась в течение 2 часов после применения препарата натощак.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Геометрическое среднее значений дапаглифлозина C_{max} и AUC_{τ} в равновесном состоянии после применения доз дапаглифлозина 10 мг один раз в сутки составляло 158 нг/мл и 628 нг ч/мл, соответственно. Абсолютная биодоступность дапаглифлозина после приема внутрь дозы 10 мг составляет 78 %.

Распределение

Дапаглифлозин приблизительно на 91 % связан с белком. Связывание с белками при разных заболеваниях (например, нарушение функции почек или печени) не изменялось. Средний объем распределения дапаглифлозина в равновесном состоянии составлял 118 литров.

Метаболизм

Дапаглифлозин интенсивно метаболизируется, как правило, с получением дапаглифлозина 3-O-глюкуронида, неактивного метаболита. Дапаглифлозин 3-O-глюкуронид и другие метаболиты не усиливают гипогликемические эффекты. Образование дапаглифлозина 3-O-глюкуронида опосредовано UGT1A9, ферментом, который присутствует в печени и почках, а CYP-опосредованный метаболизм является второстепенным путем клиренса у человека.

Элиминация

Средний конечный период полувыведения из плазмы (T½) дапаглифлозина составлял 12,9 часов после применения одной дозы дапаглифлозина 10 мг внутрь у здоровых участников. Средний общий системный клиренс дапаглифлозина при внутривенном введении составлял 207 мл/мин. Дапаглифлозин и его метаболиты преимущественно выводятся с мочой, при этом неизмененный дапаглифлозин составляет менее 2 %. После введения дозы дапаглифлозина 50 мг [^{14}C], 96 % дозы было обнаружено, 75 % в моче и 21 % в кале. С калом приблизительно 15 % дозы выводилось как исходный препарат.

Линейность

Экспозиция дапаглифлозина повышалась пропорционально увеличению дозы дапаглифлозина в диапазоне 0,1–500 мг, а его фармакокинетика не изменялась со временем при повторном ежедневном введении в течение 24 недель.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

В равновесном состоянии (применение дапаглифлозина 20 мг один раз в сутки в течение 7 дней) участники с сахарным диабетом 2-го типа и нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени (по результатам оценки по плазменному клиренсу йогексола) демонстрировали среднюю системную экспозицию дапаглифлозина на 32 %, 60 % и 87 % выше, соответственно, чем участники с сахарным диабетом 2-го типа и нормальной функцией почек. 24-часовое выведение глюкозы с мочой в равновесном состоянии существенно зависело от функции почек; экскреция глюкозы/сутки составляла 85, 52, 18 и 11 г у участников с сахарным диабетом 2-го типа и нормальной функцией почек или с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени, соответственно. Влияние гемодиализа на экспозицию дапаглифлозина неизвестно.

Печеночная недостаточность

У участников с печеночной недостаточностью (классов A и B по шкале Чайлд-Пью) средние значения C_{max} и AUC дапаглифлозина были на 12 % и 36 % выше соответственно, чем у соответствующих здоровых участников контрольной группы. Эти различия не считали клинически значимыми. У участников с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс C по шкале Чайлд-Пью) средние значения C_{max} и AUC дапаглифлозина были на 40 % и 67 % выше, чем у соответствующих здоровых участников контрольной группы соответственно.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Лица пожилого возраста (≥ 65 лет)

У участников в возрасте до 70 лет клинически значимое повышение экспозиции, обусловленное только возрастом, отсутствовало. Тем не менее, можно ожидать повышения экспозиции в связи со снижением функции почек, обусловленным возрастом. Для того чтобы сделать выводы об экспозиции у пациентов в возрасте > 70 лет недостаточно данных.

Пол

По оценкам, средняя AUC_{ss} дапаглифлозина у женщин была примерно на 22 % выше, чем у мужчин.

Расовая принадлежность

Клинические значимые различия в отношении системной экспозиции между пациентами европеоидной, негроидной и азиатской рас отсутствовали.

Масса тела

Выявили, что экспозиция дапаглифлозина снижается на фоне повышения массы тела. В связи с этим у пациентов с низкой массой тела экспозиция может быть в некоторой степени повышена, а у пациентов с высокой массой тела – понижена. Тем не менее, различия в отношении экспозиции не считались клинически значимыми.

Метформин

Абсорбция

После приема метформина внутрь время достижения C_{max} (T_{max}) составило 2,5 часа. У здоровых людей абсолютная биодоступность метформина при приеме внутрь одной таблетки в дозе 500 мг или 850 мг составляет примерно 50–60 %. После приема внутрь препарата неабсорбированная фракция, которая выводится с калом, составила 20–30 %.

После приема внутрь всасывание метформина является насыщенным и неполным. Предполагается, что такой фармакокинетический показатель метформина, как всасывание, носит нелинейный характер. При применении метформина в стандартных дозах и режимах равновесные концентрации в плазме крови достигаются в течение 24–48 часов и обычно составляют менее 1 мкг/мл. В контролируемых клинических исследованиях C_{max} не превышали 5 мкг/мл даже при максимальных дозах.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови незначительное. Метформин распределяется в эритроцитах. Максимальная концентрация препарата в крови ниже максимальной концентрации препарата в плазме крови и достигается примерно в одно и то же время. Эритроциты, наиболее вероятно, представляют собой вторичный компартмент распределения. Среднее значение V_d варьировало в диапазоне 63–276 л.

Метаболизм

Метформин выводится из организма в неизменном виде с мочой. Никаких метаболитов у человека не обнаружено.

Элиминация

Почечный клиренс метформина составляет > 400 мл/мин, что указывает на то, что метформин выводится за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После приема препарата внутрь кажущийся конечный период полувыведения составляет примерно 6,5 часов.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

У пациентов со сниженной функцией почек (по результатам оценки клиренса креатинина) период полувыведения из крови метформина более длительный, а почечный клиренс снижается пропорционально снижению клиренса креатинина, что приводит к повышению содержания метформина в плазме крови.

5.3. Доклинические данные по безопасности

Одновременное применение дапаглифлозина и метформина

Согласно доклиническим данным, не было выявлено особого риска для человека на основании стандартных исследований токсичности при многократном введении.

Следующие положения соответствуют доклиническим данным по безопасности отдельных действующих веществ дапаглифлозин и метформин.

Дапаглифлозин

По данным доклинических исследований безопасности не было выявлено особого риска для человека на основании стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и фертильности. Дапаглифлозин не стимулировал образование опухолей у мышей или крыс во всех дозах, испытанных в двухлетних исследованиях канцерогенности.

Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Непосредственное введение дапаглифлозина крысятам-отъемышам и косвенное воздействие на поздних сроках беременности (временные периоды, соответствующие второму и третьему триместрам беременности с точки зрения созревания почек у человека) и в период лактации сопровождалось увеличением частоты и (или) тяжести расширения почечных лоханок и канальцев у потомства.

В исследовании токсичности на неполовозрелых крысятах при непосредственном применении дапаглифлозина у молодых крыс в возрасте от 21 до 90 дней было отмечено расширение почечных лоханок и канальцев при всех дозах; экспозиция у крысят, получавших минимальную изученную дозу, в ≥ 15 раз превышала таковую при максимальной рекомендованной дозе для человека. Данные наблюдения сопровождались дозозависимым увеличением массы почек и макроскопическим увеличением почек при всех дозах. Расширение почечных лоханок и канальцев, наблюдаемое у неполовозрелых животных, не исчезало полностью в течение периода восстановления продолжительностью около 1 месяца.

В отдельном исследовании пре- и постнатального развития беременные самки крыс получали препарат с 6 дня гестации до 21 дня постанатального периода, крысята подвергались непосредственному воздействию препарата *in vitro* и во время лактации (было проведено дополнительное исследование с целью оценки экспозиции дапаглифлозина в молоке и организме крысят). Повышение частоты или тяжести расширения почечных лоханок было отмечено у взрослого потомства рожденного, самками, получавшими препарат, хотя лишь в максимальной изученной дозе (сопутствующая экспозиция дапаглифлозина у самки и потомства в 1 415 раз и 137 раз, соответственно, превышала показатели при применении максимальной рекомендованной дозы у человека). Дополнительная онтогенетическая токсичность ограничивалась дозозависимым уменьшением массы тела крысят, которое отмечалось лишь при дозах ≥ 15 мг/кг/сутки (экспозиция у крысят в ≥ 29 раз превышала показатели при применении максимальной рекомендованной дозе у человека). Токсическое действие на материнский организм проявлялось лишь при максимальной изученной дозе и ограничивалась кратковременным снижением массы тела и потреблением корма при данной дозе. Доза, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL), с точки зрения онтогенетической токсичности, минимальная изученная доза, обеспечивала

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

материнскую системную экспозицию, примерно в 19 раз превышающую таковую у человека при максимальной рекомендованной дозе.

В дополнительных исследованиях эмбриофетального развития на крысах и кроликах дапаглифлозин вводили с интервалами, совпадающими с основными периодами органогенеза у каждого вида. Признаки токсического действия на материнский организм и онтогенетической токсичности у кроликов при всех изученных дозах отсутствовали; максимальная изученная доза обеспечивала системную экспозицию, которая примерно в 1191 раз превышала таковую при максимальной рекомендованной дозе для человека. У крыс дапаглифлозин не оказывал токсического воздействия на эмбриофетальное развитие и не обладал тератогенным потенциалом при экспозиции, в 1 441 раз превышающей таковую при максимальной рекомендованной дозе для человека.

Метформин

По данным доклинических исследований безопасности не было выявлено особого риска для человека на основании стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала, репродуктивной и онтогенетической токсичности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Дапафорс Мет, 5 мг + 850 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Коповидон
Кроскармеллоза натрия
Целлюлоза микрокристаллическая, тип 102
Магния стеарат
Оболочка пленочная
Поливиниловый спирт
Макрогол
Кальция карбонат
Тальк
Краситель железа оксида желтый (Е172)
Краситель железа оксида красный (Е172)

Дапафорс Мет, 5 мг + 1000 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Коповидон
Кроскармеллоза натрия
Целлюлоза микрокристаллическая, тип 102
Магния стеарат
Оболочка пленочная
Поливиниловый спирт
Макрогол
Кальция карбонат
Тальк
Краситель железа оксида желтый (Е172)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок хранения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (блистер) для защиты от влаги.

Лекарственный препарат не требует специальных температурных условий хранения.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10, 14 или 15 таблеток в блистере из комбинированного материала поливинилхлорида/поливинилиденхлорида/поливинилхлорида и фольги алюминиевой.

По 3, 6 или 9 блистеров по 10 таблеток, или по 2 или 4 блистера по 14 таблеток, или по 2, 4 или 6 блистеров по 15 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации 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
Телефон: +386 7 331 21 11
Факс: +386 7 332 15 37
Адрес электронной почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «КРКА-РУС»
143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50
Телефон: +7 (495) 994 70 70
Факс: +7 (495) 994 70 78
Адрес электронной 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
Телефон: 8 740 740 9230
Факс: 8 740 740 9230
Адрес электронной почты: info.by@krka.biz

Республика Казахстан
ТОО «КРКА Казахстан»
050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601
Телефон: +7 (727) 311 08 09

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.02.2026 № 3051
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

Адрес электронной 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
Телефон: +374 11 560011
Адрес электронной 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
Телефон: +996 (312) 66 22 50
Адрес электронной почты: info.kg@krka.biz

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(008072)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

Общая характеристика лекарственного препарата Дапафорс Мет доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.