

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Диапаглиф, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Диапаглиф, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дапаглифлозин.

Диапаглиф, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5 мг дапаглифлозина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 81,000 мг (см. раздел 4.4).

Диапаглиф, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10 мг дапаглифлозина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 162,000 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Диапаглиф, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-желтого цвета с гравировкой «DN5» на одной стороне.

Диапаглиф, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-желтого цвета с гравировкой «DN10» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Сахарный диабет 2 типа

Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве:

- монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости;
- комбинированной терапии с метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе в комбинации с метформином), тиазолидиндионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе в комбинации с метформином); агонистом рецепторов глюкагоноподобного полипептида-1 (ГПП-1) – эксенатидом пролонгированного действия в комбинации с метформином; препаратами инсулина (в том числе в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии;
- стартовой комбинированной терапии с метформином, при целесообразности данной терапии.

Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска* для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

* возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение.

Хроническая сердечная недостаточность

Хроническая сердечная недостаточность (II–IV функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов [NYHA]) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Хроническая болезнь почек

Хроническая болезнь почек у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти

от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Перед началом терапии препаратом Диапаглиф следует оценить состояние водно-солевого обмена и, при необходимости, восполнить объем циркулирующей крови (ОЦК).

Сахарный диабет 2 типа

Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Диапаглиф составляет 10 мг 1 раз в сутки.

Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Диапаглиф составляет 10 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформином, производными сульфонилмочевины (в том числе в комбинации с метформином), тиазолидиндионами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе в комбинации с метформином); агонистом рецепторов ГПП-1 – эксенатидом пролонгированного действия, в комбинации с метформином; препаратами инсулина (в том числе в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения).

С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Диапаглиф с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производным сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препаратов инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина.

Стартовая комбинированная терапия с метформином: рекомендуемая доза препарата Диапаглиф составляет 10 мг 1 раз в сутки, доза метформина – 500 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить.

Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Диапаглиф составляет 10 мг 1 раз в сутки.

Хроническая сердечная недостаточность

Рекомендуемая доза препарата Диапаглиф составляет 10 мг 1 раз в сутки.

Хроническая болезнь почек

Рекомендуемая доза препарата Диапаглиф составляет 10 мг 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

При печеночной недостаточности легкой или средней степени тяжести нет необходимости корректировать дозу препарата. Пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. При хорошей переносимости доза может быть увеличена до 10 мг (см. разделы 5.2 и 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы в зависимости от функции почек не требуется.

Следует оценить функцию почек перед началом терапии препаратом Диапаглиф и далее при наличии клинических показаний.

Не рекомендуется применение препарата Диапаглиф для улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа с рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² ввиду возможной неэффективности препарата в данной популяции вследствие механизма фармакологического действия дапаглифлозина.

Применение препарата Диапаглиф не рекомендуется для лечения хронической болезни почек у пациентов с поликистозом почек или у пациентов, которым требуется или которые недавно получали иммуносупрессивную терапию почечной недостаточности. Ожидается, что дапаглифлозин не будет эффективен у этих групп пациентов.

Таблица 1. Рекомендации по дозированию препарата в зависимости от показателей рСКФ

рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Рекомендуемая доза
рСКФ 45 или выше	Коррекция дозы не требуется.
рСКФ менее 45 до 25	Коррекция дозы не требуется. Применение препарата Диапаглиф не рекомендуется для улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

рСКФ менее 25	Противопоказано для начала терапии, однако пациенты могут продолжать терапию для уменьшения риска снижения рСКФ, наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.
Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, требующая проведения диализа	Противопоказано.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекции дозы дапаглифлозина не требуется.

Дети и подростки до 18 лет

Безопасность и эффективность дапаглифлозина у пациентов младше 18 лет не изучались (см. раздел 4.3).

Способ применения

Внутрь, независимо от приёма пищи, не разжевывая.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность или наличие в анамнезе ангионевротического отека к дапаглифлозину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата (см. раздел 6.1).
- Сахарный диабет 1 типа.
- Диабетический кетоацидоз.
- Нарушение функции почек при расчетной СКФ (рСКФ) < 25 мл/мин/1,73 м² (для начала терапии).
- Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, требующая проведения диализа.

- Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).
- Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности дапаглифлозина в данной возрастной популяции).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Применение у пациентов с нарушением функции почек

Следует оценить функцию почек перед началом терапии препаратом Диапаглиф и далее при наличии клинических показаний.

В исследования эффективности и безопасности препарата Диапаглиф не включались пациенты с рСКФ менее 25 мл/мин/1,73 м². Применение препарата Диапаглиф противопоказано у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Не рекомендуется применение препарата Диапаглиф для улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа с рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² ввиду возможной неэффективности препарата в данной популяции вследствие механизма фармакологического действия дапаглифлозина.

Применение препарата Диапаглиф не рекомендуется для лечения хронической болезни почек у пациентов с поликистозом почек или у пациентов, которым требуется или которые недавно получали иммуносупрессивную терапию почечной недостаточности. Ожидается, что дапаглифлозин не будет эффективен у этих групп пациентов.

В одном исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с нарушением функции почек средней степени тяжести (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) нежелательные реакции в виде повышения концентрации паратиреоидного гормона и артериальной гипотензии в группе дапаглифлозина отмечались у большей доли пациентов, чем в группе плацебо.

Применение у пациентов с нарушениями функции печени

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

Снижение ОЦК

Препарат Диапаглиф может вызывать снижение ОЦК, которое иногда может проявляться в виде симптоматической артериальной гипотензии или острых транзиторных изменений концентрации креатинина. При пострегистрационном применении ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2), включая препарат Диапаглиф, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа были отмечены случаи острого поражения почек, некоторые из которых потребовали госпитализации и проведения диализа. У пациентов с нарушением функции почек (рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²), пациентов пожилого возраста или пациентов, принимающих «петлевые» диуретики, может отмечаться повышенный риск снижения ОЦК или артериальной гипотензии. Перед началом терапии препаратом Диапаглиф у пациентов с одной или более из данных характеристик необходимо провести оценку ОЦК и функции почек. После начала терапии следует проводить наблюдение за пациентами для выявления возможных признаков и симптомов артериальной гипотензии, а также контролировать функцию почек.

Применение у пациентов с риском развития артериальной гипотензии

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

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

Кетоацидоз у пациентов с сахарным диабетом

Имеются сообщения о случаях кетоацидоза, в том числе диабетического кетоацидоза, у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, принимающих препарат Диапаглиф и другие ингибиторы SGLT2. Препарат Диапаглиф не показан для лечения пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Принимающие препарат Диапаглиф пациенты с признаками и симптомами, указывающими на кетоацидоз, включая тошноту, рвоту, боль в животе, недомогание и одышку, должны быть обследованы на наличие кетоацидоза, даже при концентрации глюкозы в крови ниже 14 ммоль/л. При подозрении на кетоацидоз следует рассмотреть возможность отмены или

временного прекращения применения препарата Диапаглиф, и немедленно провести обследование пациента.

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

Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)

Сообщалось о пострегистрационных случаях некротизирующего фасциита промежности (гангрены Фурнье) у женщин и мужчин, принимающих ингибиторы SGLT2 (см. раздел 4.8). Это редкое, потенциально серьезное и угрожающее жизни заболевание, которое требует неотложного хирургического вмешательства и применения антибиотиков. Пациенту рекомендуется обратиться к врачу в том случае, если у него появились симптомы боли, чувствительности при прикосновении, эритема или отек в генитальной области или области промежности, которые сопровождаются лихорадкой и недомоганием. Известно, что либо урогенитальная инфекция, либо абсцесс промежности могут предшествовать некротизирующему фасцииту.

В том случае, если имеется подозрение на гангрену Фурнье, применение препарата Диапаглиф должно быть прекращено и начато незамедлительное лечение (включая антибиотики и хирургическую обработку).

Инфекции мочевыводящих путей

У пациентов, принимающих ингибиторы SGLT2, включая препарат Диапаглиф, были отмечены случаи серьезных инфекций мочевыводящих путей, включая уросепсис и пиелонефрит, которые потребовали госпитализации. Терапия ингибиторами SGLT2 увеличивает риск инфекций мочевыводящих путей. Следует наблюдать за пациентами для выявления возможных признаков и симптомов инфекций мочевыводящих путей и, при наличии показаний, незамедлительно начинать лечение (см. раздел 4.8). При лечении пиелонефрита или уросепсиса следует рассмотреть возможность временной отмены терапии дапаглифлозином.

Ампутация нижних конечностей

Увеличение случаев ампутации нижних конечностей (в первую очередь пальцев стопы) наблюдалось в продолжающихся в настоящее время длительных клинических исследованиях при сахарном диабете 2 типа с применением другого ингибитора SGLT2. Неизвестно, является ли это эффектом препаратов класса SGLT2. Пациентам с сахарным диабетом, принимающим ингибиторы SGLT2, важно рекомендовать постоянный профилактический уход за стопами.

Хроническая сердечная недостаточность

Опыт применения дапаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса по классификации NYHA ограничен.

Оценки результатов анализа мочи

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

Влияние на определение 1,5-ангидроглюцитола

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

Гипогликемия на фоне сопутствующего применения инсулина и стимуляторов секреции инсулина

Инсулин и стимуляторы секреции инсулина могут вызывать развитие гипогликемии. Препарат Диапаглиф может повышать риск гипогликемии при применении в комбинации с инсулином или стимуляторами секреции инсулина (см. раздел 4.8). Может потребоваться снижение дозы инсулина или стимулятора секреции инсулина для уменьшения риска гипогликемии при их сопутствующем применении с препаратом Диапаглиф.

Грибковые генитальные инфекции

Препарат Диапаглиф повышает риск развития грибковых генитальных инфекций. Пациенты с грибковыми генитальными инфекциями в анамнезе более склонны к развитию данных инфекций (см. раздел 4.8). Следует контролировать состояние пациентов и проводить соответствующее лечение в случае таких инфекций.

С осторожностью: печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыделительной системы, повышение показателя гематокрита.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

Диуретики

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

Инсулин и препараты, повышающие секрецию инсулина

На фоне применения инсулина и препаратов, повышающих секрецию инсулина, может возникать гипогликемия. Поэтому с целью снижения риска гипогликемии при совместном применении препарата Диапаглиф с препаратом инсулина или препаратом, повышающим секрецию инсулина, может потребоваться снижение дозы препарата инсулина или препарата, повышающего секрецию инсулина (см. раздел 4.2 и 4.8).

Фармакокинетическое взаимодействие

Метаболизм дапаглифлозина, в основном, осуществляется посредством глюкуронидной конъюгации под действием UGT1A9.

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

Влияние других лекарственных препаратов на дапаглифлозин

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

После совместного применения дапаглифлозина и рифампицина, индуктора различных активных транспортеров и ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, отмечено снижение системной экспозиции (AUC) дапаглифлозина на 22 %, при отсутствии клинически значимого влияния на суточное выведение глюкозы почками. Не рекомендуется корректировать дозу препарата. Клинически значимого влияния при применении с другими индукторами (например, карбамазепином, фенитоином, фенobarбиталом) не ожидается.

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

Влияние дапаглифлозина на другие лекарственные препараты

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

Другие взаимодействия

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена.

Лактация

Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Сахарный диабет 2 типа

В клинических исследованиях терапию дапаглифлозином получили более 15 000 пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Первичную оценку безопасности и переносимости выполнили по результатам объединенного анализа по заранее установленным критериям 13 краткосрочных (продолжительностью до 24 недель) плацебо-контролируемых исследований с участием 2360 пациентов, получавших терапию дапаглифлозином в дозе 10 мг, и 2295 пациентов, получавших терапию плацебо.

В исследовании по оценке влияния терапии дапаглифлозином на исходы сердечно-сосудистых заболеваний (исследование DECLARE, см. раздел 5.1) 8574 пациента с сахарным диабетом 2 типа получали терапию дапаглифлозином в дозе 10 мг и 8569 пациентов с сахарным диабетом 2 типа получали плацебо, при этом медиана продолжительности терапии составила 48 месяцев. Совокупный объем применения дапаглифлозина составил 30623 пациенто-года.

Наиболее частыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях были инфекции половых органов.

Хроническая болезнь почек

В исследовании по оценке влияния терапии дапаглифлозином на исходы заболеваний почек у пациентов с хронической болезнью почек (DAPA-CKD) 2149 пациентов получали лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг и 2149 пациентов получали лечение плацебо при медиане продолжительности лечения 27 месяцев. В исследуемую популяцию были включены пациенты

с сахарным диабетом 2 типа и без сахарного диабета с рСКФ от ≥ 25 до ≤ 75 мл/мин/1,73 м² и альбуминурией (соотношение альбумина к креатинину в моче (А/Кр мочи) от ≥ 200 до ≤ 5000 мг/г). При снижении рСКФ до уровня ниже 25 мл/мин/1,73 м² лечение продолжали.

Общий профиль безопасности дапаглифлозина у пациентов с хронической болезнью почек согласовывался с изученным профилем безопасности дапаглифлозина.

Табличное резюме нежелательных реакций

Приведенные ниже нежелательные реакции были выявлены в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований и при пострегистрационном применении. Зависимости указанных нежелательных реакций от дозы не установлено. Перечисленные ниже нежелательные реакции классифицируются в соответствии с частотой проявления и классами систем органов (КСО). Частота нежелательных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), неизвестно (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

Таблица 2. Нежелательные реакции, зарегистрированные в плацебо-контролируемых клинических исследованиях^a и при пострегистрационном применении.

Класс систем органов	Очень часто	Часто*	Нечасто**	Редко	Очень редко
Инфекционные и паразитарные заболевания		Вульвовагинит, баланит и сопутствующие инфекции половых органов ^{*,b,c} , инфекции мочевыводящих путей ^{*,b,d}	Грибковые инфекции**		Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье) ^{b,i}
Нарушения со стороны обмена	Гипогликемия (при применении с		Гиповолемия ^{b,e} , жажда**	Диабетический кетоацидоз у	

веществ и питания	препаратами сульфонилмоче- вины или инсулином) ^b			пациентов с сахарным диабетом 2 типа) ^{b,i,k}	
Нарушения со стороны нервной системы		Головокружени- е			
Нарушения со стороны желудочно- кишечного тракта			Запор ^{**} , сухость слизистой оболочки полости рта ^{**}		
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		Сыпь ^j			Ангioneвротич- еский отек
Нарушения со стороны скелетно- мышечной и соединительно й ткани		Боль в спине [*]			
Нарушения со стороны почек и мочевыводящи х путей		Дизурия, полиурия ^{*,f}	Никтурия ^{**}		
Нарушения со стороны репродуктивно			Вульвовагиналь- ный зуд ^{**} ,		

й системы и молочных желез			генитальный зуд**		
Данные лабораторных и инструментал ьных исследований		Повышение значения гематокрита ^g , снижение почечного клиренса креатинина в начале лечения ^b , дислипидемия ^h	Повышение уровня креатинина в плазме крови в начале лечения ^{**b} , повышение уровня мочевины в плазме крови ^{**} , уменьшение массы тела ^{**}		

^a В таблице приведены данные краткосрочных (24 недели) исследований без учета применения резервного препарата для контроля гликемии.

^b Дополнительную информацию см. в соответствующем подразделе ниже.

^c Вульвовагинит, баланит и сопутствующие инфекции половых органов, например инфекции, обозначаемые с помощью следующих предпочтительных терминов: вульвовагинальная грибковая инфекция, вагинальная инфекция, баланит, грибковая инфекция половых органов, вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинит, кандидозный баланит, генитальный кандидоз, инфекция половых органов, инфекция мужских половых органов, инфекция полового члена, вульвит, бактериальный вагинит, абсцесс вульвы.

^d Инфекции мочевыводящих путей включают в себя инфекции, обозначаемые с помощью следующих предпочтительных терминов, указанных по частоте регистрации: инфекции мочевыводящих путей, цистит, инфекции мочевыводящих путей, вызванные бактериями рода *Escherichia*, инфекции мочеполовых путей, пиелонефрит, тригонит, уретрит, инфекции почек и простатит.

^e Гиповолемия включает в себя нарушения, обозначаемые с помощью следующих предпочтительных терминов: обезвоживание, гиповолемия, артериальная гипотензия.

^f Полиурия включает в себя нарушения, обозначаемые с помощью следующих предпочтительных терминов: учащенное мочеиспускание, полиурия, увеличение диуреза.

^g Среднее изменение гематокрита относительно исходного уровня составило 2,30 % при применении дапаглифлозина в дозе 10 мг и -0,33 % при применении плацебо. Гематокрит на

уровне > 55 % зарегистрировали у 1,3 % пациентов, получавших терапию дапаглифлозином в дозе 10 мг, и у 0,4 % пациентов, получавших плацебо.

^h Среднее процентное изменение относительно исходного уровня при применении дапаглифлозина в дозе 10 мг по сравнению с применением плацебо: общий уровень холестерина 2,5 % и 0,0 %, холестерин ЛПВП 6,0 % и 2,7 %, холестерин ЛПНП 2,9 % и -1,0 %, триглицериды -2,7 % и -0,7 %.

ⁱ См. раздел 4.4.

^j Нежелательная реакция была выявлена в пострегистрационный период. Случаи сыпи включают в себя нарушения, обозначаемые с помощью следующих предпочтительных терминов, указанных по частоте регистрации в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, сыпь, сопровождающаяся кожным зудом, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, пустулезная сыпь, везикулезная сыпь и эритематозная сыпь. В клинических исследованиях с активным контролем и контролем плацебо (дапаглифлозин: N = 5936; все группы контроля: N = 3403) при применении дапаглифлозина и во всех контрольных группах была отмечена схожая частота развития сыпи: 1,4 % и 1,4 %.

^k Зарегистрировано в исследовании по оценке влияния на исходы сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (DECLARE). Частота определена на основании годового показателя.

* Зарегистрировано у ≥ 2 % пациентов и на ≥ 1 % больше и как минимум на 3 пациента больше при применении дапаглифлозина в дозе 10 мг по сравнению с применением плацебо.

** Зарегистрировано исследователем в качестве связанной, возможно связанной или вероятно связанной с исследуемой терапией реакции и зарегистрировано у $\geq 0,2$ % пациентов и на $\geq 0,1$ % больше и как минимум на 3 пациента больше при применении дапаглифлозина в дозе 10 мг по сравнению с применением плацебо.

Описание отдельных нежелательных реакций

Вульвовагинит, баланит и сопутствующие инфекции половых органов

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

В исследовании DECLARE количество пациентов с серьезными нежелательными явлениями в виде генитальных инфекций было небольшим и сбалансированным: по 2 (< 0,1 %) пациента в группе дапаглифлозина и группе плацебо.

В исследовании DAPA-HF не было пациентов с серьезными нежелательными явлениями в виде генитальных инфекций в группе дапаглифлозина, в группе плацебо серьезное нежелательное явление зарегистрировано у 1 пациента. В группе дапаглифлозина у 7 (0,3 %) пациентов были отмечены нежелательные явления, приводившие к прекращению лечения ввиду генитальных инфекций, и ни у одного пациента в группе плацебо.

В исследовании DAPA-CKD было 3 (0,1 %) пациента с серьезными нежелательными явлениями в виде генитальных инфекций в группе дапаглифлозина и ни одного пациента с такими явлениями в группе плацебо. В группе дапаглифлозина у 3 (0,1 %) пациентов отмечены нежелательные явления, приводившие к прекращению лечения из-за генитальных инфекций, а в группе плацебо пациентов с такими явлениями не было. О развитии серьезных нежелательных явлений и нежелательных явлений, приводивших к прекращению лечения из-за генитальных инфекций, у пациентов без сахарного диабета не сообщалось.

Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)

В пострегистрационный период при применении ингибиторов SGLT2, включая дапаглифлозин, были зарегистрированы случаи гангрены Фурнье (см. раздел 4.4).

В исследовании DECLARE с участием 17160 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и медианой продолжительности лечения 48 месяцев было зарегистрировано в общей сложности 6 случаев гангрены Фурнье: 1 в группе применения дапаглифлозина и 5 в группе применения плацебо.

Гипогликемия

Частота развития гипогликемии зависела от типа базовой терапии, используемой в клинических исследованиях у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

В исследованиях дапаглифлозина в качестве монотерапии в дополнение к терапии метформином или в дополнение к терапии ситаглиптином (с применением или без применения метформина) во всех группах лечения, включая группу применения плацебо в течение периода до 102 недель, была отмечена схожая частота развития незначительной гипогликемии (< 5 %). Во всех исследованиях выраженная гипогликемия встречалась нечасто, и частота ее развития в группах применения дапаглифлозина и плацебо была схожей. В исследованиях с применением препарата в дополнение к терапии препаратами сульфонилмочевины и инсулина была отмечена повышенная частота развития гипогликемии (см. раздел 4.5). В исследовании

дапаглифлозина 10 мг, назначаемого одновременно с эксенатидом пролонгированного действия (на фоне применения метформина), не отмечено эпизодов тяжелой или легкой гипогликемии.

В исследовании по оценке применения в дополнение к терапии глимепиридом через 24 и 48 недель были зарегистрированы эпизоды незначительной гипогликемии, которые чаще регистрировали при применении дапаглифлозина в дозе 10 мг в комбинации с глимепиридом (6,0 % и 7,9 %), чем при применении плацебо в комбинации с глимепиридом (2,1 % и 2,1 %).

В исследовании по оценке применения в дополнение к терапии инсулином эпизоды выраженной гипогликемии регистрировали у 0,5 % и 1,0 % пациентов при применении дапаглифлозина в дозе 10 мг в комбинации с инсулином на 24-й и 104-й неделях соответственно и у 0,5 % пациентов при применении плацебо в комбинации с инсулином на 24-й и 104-й неделях. На 24-й и 104-й неделях были зафиксированные незначительные проявления гипогликемии у 40,3 % и 53,1 % участников, которые получали дапаглифлозин 10 мг в сочетании с инсулином, и у 34,0 % и 41,6 % участников, которые получали плацебо в сочетании с инсулином, соответственно.

В ходе исследования дополнения к метформину и производным сульфонилмочевины до 24-й недели тяжелых осложнений гипогликемии не было зафиксировано. Незначительные проявления гипогликемии были зафиксированы у 12,8 % участников, которые получали дапаглифлозин 10 мг в сочетании с метформином и производными сульфонилмочевины, и у 3,7 % участников, которые получали плацебо в сочетании с метформином и производными сульфонилмочевины.

В исследовании DECLARE не наблюдалось повышения риска развития тяжелой формы гипогликемии при приеме дапаглифлозина по сравнению с плацебо. Тяжелая гипогликемия была зафиксирована у 58 (0,7 %) участников, которые получали дапаглифлозин, и 83 (1,0 %) участников, которые получали плацебо.

В исследовании DAPA-HF тяжелая гипогликемия была зафиксирована у 4 (0,2 %) участников из обеих групп лечения, получавших дапаглифлозин и плацебо, и наблюдались только у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

В исследовании DAPA-CKD тяжелая гипогликемия была зарегистрирована у 14 (0,7 %) пациентов в группе дапаглифлозина и у 28 (1,3 %) пациентов в группе плацебо и наблюдалась только у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Снижение ОЦК

В объединенных данных по безопасности 13 исследований нежелательные реакции, указывающие на снижение ОЦК (включая обезвоживание, гиповолемию или артериальную гипотензию), были зафиксированы у 1,1 % и 0,7 % участников, которые получали дапаглифлозин 10 мг и плацебо соответственно; серьезные нежелательные реакции наблюдались у менее чем 0,2 % участников, и они были сопоставимы в группах дапаглифлозина 10 мг и плацебо (см. раздел 4.4).

В исследовании DECLARE число участников с признаками сниженного ОЦК было сбалансировано по группам лечения: 213 (2,5 %) и 207 (2,4 %) в группах лечения, получавших дапаглифлозин и плацебо соответственно. Серьезные нежелательные явления были зафиксированы у 81 (0,9 %) и 70 (0,8 %) участников из групп лечения, получавших дапаглифлозин и плацебо соответственно. Нежелательные явления были в основном сбалансированы между группами лечения по возрастным категориям, применению диуретиков, артериальному давлению и применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II. У участников с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в начале исследования в группе дапаглифлозина было отмечено 19 случаев серьезных нежелательных явлений, указывающих на снижение ОЦК, и 13 в группе плацебо.

В исследовании DAPA-HF количество пациентов с явлениями, указывающими на снижение ОЦК, составило 170 (7,2 %) в группе лечения, получавшей дапаглифлозин, и 153 (6,5 %) в группе лечения, получавшей плацебо. В группе лечения, получавшей дапаглифлозин, было зафиксировано меньше случаев развития серьезных нежелательных явлений, связанных со снижением ОЦК, (23 [1,0 %]) по сравнению с группой лечения, получавшей плацебо (38 [1,6 %]). Результаты были сопоставимыми вне зависимости от наличия диабета на момент начала исследования и исходного уровня рСКФ и систолического артериального давления (САД).

В исследовании DAPA-CKD число участников с признаками снижения ОЦК составило 120 (5,6 %) в группе лечения, получавшей дапаглифлозин, и 84 (3,9 %) в группе лечения, получавшей плацебо. В группе лечения, получавшей дапаглифлозин, было зафиксировано 16 (0,7 %) случаев развития серьезных нежелательных явлений, связанных со снижением ОЦК, и 15 (0,7 %) случаев в группе лечения, получавшей плацебо.

Диабетический кетоацидоз при сахарном диабете 2 типа

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

В исследовании DAPA-HF развитие диабетического кетоацидоза наблюдалось у 3 пациентов с сахарным диабетом 2 типа в группе дапаглифлозина и ни у одного пациента в группе плацебо.

В исследовании DAPA-CKD явления диабетического кетоацидоза не зарегистрированы ни у одного пациента в группе дапаглифлозина, но отмечались у 2 пациентов с сахарным диабетом 2 типа в группе плацебо.

Инфекции мочевыводящих путей

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

В исследовании DECLARE развитие серьезных нежелательных явлений в виде инфекций мочевыводящих путей наблюдались реже для группы лечения, получавшей дапаглифлозин 10 мг, по сравнению с группой лечения, получавшей плацебо (79 (0,9 %) явлений в сравнении со 109 (1,3 %) явлениями соответственно).

В исследовании DAPA-HF число пациентов с развитием серьезных нежелательных явлений в виде инфекций мочевыводящих путей составило 14 (0,6 %) в группе лечения, получавшей дапаглифлозин, и 17 (0,7 %) в группе лечения, получавшей плацебо. В каждой группе лечения, получавшей дапаглифлозин и плацебо, у 5 (0,2 %) пациентов развились нежелательные явления в виде инфекций мочевыводящих путей, в результате чего участие в исследовании таких пациентов было прервано.

В исследовании DAPA-CKD число пациентов с развитием серьезных нежелательных явлений в форме инфекций мочевыводящих путей составило 29 (1,3 %) в группе дапаглифлозина и 18 (0,8 %) в группе плацебо. В группе дапаглифлозина у 8 (0,4 %) пациентов развились нежелательные явления в виде инфекций мочевыводящих путей, в результате чего участие в исследовании таких пациентов было прекращено, в группе плацебо – у 3 (0,1 %) пациентов. Количество пациентов без сахарного диабета в анамнезе, у которых развивались серьезные нежелательные явления в форме инфекций мочевыводящих путей или нежелательные явления, приведшие к прекращению приема препарата из-за инфекций мочевыводящих путей, было сопоставимым между группами лечения (6 [0,9 %] в сравнении с 4 [0,6 %] для серьезных нежелательных явлений и 1 [0,1 %] в сравнении с 0 для нежелательных явлений, приведших к прекращению приема препарата, в группах лечения, получавших дапаглифлозин и плацебо соответственно).

Повышение концентрации креатинина

Нежелательные явления, связанные с повышением концентрации креатинина, были сгруппированы (например, снижение почечного клиренса креатинина, почечная недостаточность, повышение креатинина в крови и снижение скорости клубочковой фильтрации). В объединенной популяции для оценки безопасности 13 исследований развитие нежелательных явлений из этой группы было зафиксировано у 3,2 % и 1,8 % участников, получавших дапаглифлозин 10 мг и плацебо соответственно. У участников с нормальной функцией почек или легким нарушением функции почек (исходный показатель $\text{pСКФ} \geq 60$ мл/мин/1,73 м²) развитие нежелательных явлений из этой группы было зафиксировано у 1,3 % и 0,8 % пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг и плацебо соответственно. Развитие нежелательных явлений из этой группы чаще встречалось у участников с исходным показателем $\text{pСКФ} \geq 30$ и < 60 мл/мин/1,73 м² (18,5 % в сравнении с 9,3 % в группах лечения, получавших дапаглифлозин 10 мг и плацебо соответственно).

Последующая оценка состояния пациентов, у которых развились нежелательные явления, связанные с функцией почек, показала, что у большинства из них уровень креатинина сыворотки в крови изменился на $\leq 0,5$ мг/дл по сравнению с исходным уровнем. Повышение уровня креатинина было в основном транзиторным при непрерывном лечении или обратимым после прекращения лечения.

В исследовании DECLARE, включавшем пожилых пациентов и пациентов с нарушением функции почек (рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²), рСКФ снижалась с течением времени в обеих группах лечения. Через 1 год терапии среднее значение рСКФ в группе дапаглифлозина было немного ниже, а через 4 года терапии – немного выше по сравнению с плацебо.

В исследовании DAPA-HF отмечено снижение среднего значения рСКФ, которое начально было более выраженным в группе дапаглифлозина по сравнению с группой плацебо. Начальное снижение среднего значения рСКФ составило -4,3 мл/мин/1,73 м² в группе дапаглифлозина и -1,1 мл/мин/1,73 м² в группе плацебо. Через 20 месяцев изменение рСКФ относительно исходного значения было схожим между группами лечения: -5,3 мл/мин/1,73 м² в группе дапаглифлозина и -4,5 мл/мин/1,73 м² в группе плацебо.

В исследовании DAPA-CKD рСКФ снижалась с течением времени как в группе дапаглифлозина, так и в группе плацебо. Первоначальное (на 14 день) снижение средней рСКФ составило -4,0 мл/мин/1,73 м² в группе дапаглифлозина и -0,8 мл/мин/1,73 м² в группе плацебо. Через 28 месяцев изменение рСКФ относительно исходного значения составило -7,4 мл/мин/1,73 м² в группе дапаглифлозина и -8,6 мл/мин/1,73 м² в группе плацебо.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефоны: +7 (495) 698 45 38, +7 (499) 578 02 30

Факс: +7 (495) 698 15 73

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Дапаглифлозин безопасен и хорошо переносится здоровыми добровольцами при однократном приеме в дозах до 500 мг (в 50 раз выше рекомендуемой дозы). Глюкоза определялась в моче после приема препарата (как минимум, в течение 5 дней после приема дозы 500 мг), при этом не выявлены случаи обезвоживания, артериальной гипотензии, электролитного дисбаланса, клинически значимого влияния на интервал QTc. Частота развития гипогликемии была схожей с частотой при приеме плацебо. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимавших препарат однократно в дозах до 100 мг (в 10 раз выше максимальной рекомендуемой дозы) в течение 2 недель, частота развития гипогликемии была немного выше, чем при приеме плацебо, и не зависела от дозы. Частота развития нежелательных явлений, включая обезвоживание или артериальную гипотензию, была схожей с частотой в группе плацебо, при этом не выявлено клинически значимых, дозозависимых изменений лабораторных показателей, включая сывороточную концентрацию электролитов и биомаркеров функции почек.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения сахарного диабета; гипогликемические средства, кроме инсулинов; ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа.

Код АТХ: A10BK01.

Механизм действия

Дапаглифлозин — мощный (константа ингибирования (K_i) 0,55 нМ), селективный обратимый ингибитор SGLT2.

Ингибирование SGLT2 дапаглифлозином вызывает снижение реабсорбции глюкозы из клубочкового фильтрата в проксимальных почечных канальцах с сопутствующим снижением реабсорбции натрия, приводя к выведению глюкозы почками и осмотическому диурезу. Таким

образом, дапаглифлозин увеличивает доставку натрия к дистальным канальцам, что усиливает канальцево-клубочковую обратную связь и снижает внутриклубочковое давление.

Это в сочетании с осмотическим диурезом приводит к уменьшению перегрузки объемом, снижению артериального давления и уменьшению преднагрузки и постнагрузки, что может оказывать благоприятное влияние на ремоделирование сердца и сохранять функцию почек. Другие эффекты включают повышение гематокрита и снижение массы тела.

Благоприятное влияние дапаглифлозина на сердечно-сосудистую систему и почки обусловлено не только снижением концентрации глюкозы в крови и наблюдается не только у пациентов с сахарным диабетом. Помимо осмотического диуреза и связанного с ним гемодинамического действия, возникающего при ингибировании SGLT2, потенциальными механизмами, обеспечивающими благоприятное воздействие дапаглифлозина на сердечно-сосудистую систему и почки, могут быть вторичные эффекты в отношении метаболизма миокарда, ионных каналов, фиброза, адипокинов и мочевой кислоты.

Дапаглифлозин снижает концентрацию глюкозы плазмы крови натощак и после приема пищи, а также концентрацию гликированного гемоглобина за счет уменьшения реабсорбции глюкозы в почечных канальцах, способствуя выведению глюкозы почками.

Выведение глюкозы (глюкозурический эффект) наблюдается уже после приема первой дозы препарата, сохраняется в течение последующих 24 часов и продолжается на протяжении всей терапии. Количество глюкозы, выводимой почками за счет этого механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Таким образом, у пациентов с нормальной концентрацией глюкозы в крови и/или низкой СКФ на фоне применения дапаглифлозина отмечается низкая склонность к развитию гипогликемии, поскольку количество фильтруемой глюкозы небольшое и может быть реабсорбировано переносчиком SGLT1 и неблокированным переносчиком SGLT2. Дапаглифлозин не нарушает нормальную продукцию эндогенной глюкозы в ответ на гипогликемию. Действие дапаглифлозина не зависит от секреции инсулина и чувствительности к инсулину. В клинических исследованиях дапаглифлозина отмечалось улучшение функции бета-клеток (тест HOMA, homeostasis model assessment).

SGLT2 селективно экспрессируется в почках. Дапаглифлозин не оказывает воздействия на другие переносчики глюкозы, осуществляющие транспорт глюкозы к периферическим тканям, и проявляет более чем в 1400 раз большую селективность к SGLT2, чем к SGLT1, основному транспортеру в кишечнике, отвечающему за всасывание глюкозы.

Фармакодинамические эффекты

После приема дапаглифлозина здоровыми добровольцами и пациентами с сахарным диабетом 2 типа наблюдалось увеличение количества выводимой почками глюкозы. При приеме дапаглифлозина в дозе 10 мг/сутки в течение 12 недель пациентами с сахарным диабетом 2 типа примерно 70 г глюкозы в сутки выделялось почками (что соответствует 280 ккал/сутки). У пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг/сутки длительно (до 2 лет), выведение глюкозы поддерживалось на протяжении всего курса терапии. Выведение глюкозы почками при применении дапаглифлозина также приводит к осмотическому диурезу и увеличению объема мочи. Увеличение объема мочи у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг/сутки, сохранялось в течение 12 недель и составляло примерно 375 мл/сутки. Увеличение объема мочи сопровождалось небольшим и транзиторным повышением выведения натрия почками, что не приводило к изменению концентрации натрия в сыворотке крови.

Клиническая эффективность и безопасность

Сахарный диабет 2 типа

Анализ результатов 13 плацебо-контролируемых исследований продемонстрировал снижение САД на 3,7 мм рт. ст. и диастолического артериального давления (ДАД) на 1,8 мм рт. ст. на 24 неделе терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг/сутки по сравнению со снижением САД и ДАД на 0,5 мм рт. ст. в группе плацебо. Аналогичное снижение артериального давления наблюдалось на протяжении 104 недель лечения.

Комбинированная терапия дапаглифлозином 10 мг и эксенатидом пролонгированного действия приводила к значительно большему снижению САД на 28 неделе терапии (на 4,3 мм рт. ст.) по сравнению со снижением САД при терапии дапаглифлозином (на 1,8 мм рт. ст.) и при терапии эксенатидом пролонгированного действия (на 1,2 мм рт. ст.).

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

Эффект дапаглифлозина по сравнению с плацебо в отношении сердечно-сосудистых и почечных исходов при добавлении к текущей базовой терапии был установлен в клиническом исследовании DECLARE, проведенном у 17160 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и двумя и более дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска (возраст ≥ 55 лет у мужчин или ≥ 60 лет у женщин и один или более из следующих факторов: дислипидемия, гипертензия или табакокурение) или с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием.

Дапаглифлозин 10 мг продемонстрировал превосходство по сравнению с плацебо в предотвращении первичной комбинированной конечной точки, включающей госпитализацию по поводу сердечной недостаточности или сердечно-сосудистую смерть (отношение рисков (ОР) 0,83 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,73, 0,95]; $p=0,005$). Различие эффекта терапии было достигнуто за счет госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,73 [95% ДИ 0,61, 0,88]), без различия в отношении сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,98 [95% ДИ от 0,82 до 1,17]).

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

Дапаглифлозин снижал частоту явлений комбинированной точки, включающей подтвержденное устойчивое снижение pСКФ, терминальную стадию почечной недостаточности, смерть вследствие осложнений со стороны почек или сердечно-сосудистую смерть. Разница между группами была обусловлена снижением числа явлений компонентов комбинированной точки почечных исходов, включающей устойчивое снижение pСКФ, терминальную стадию почечной недостаточности и смерть вследствие осложнений со стороны почек.

Отношение рисков по времени до возникновения нефропатии (устойчивое снижение pСКФ, терминальная стадия почечной недостаточности или смерть вследствие осложнений со стороны почек) составило 0,53 (95 % ДИ 0,43, 0,66) для дапаглифлозина по сравнению с плацебо.

Также дапаглифлозин снижал риск новых случаев возникновения устойчивой альбуминурии (ОР 0,79 [95 % ДИ 0,72, 0,87]) и приводил к более выраженной регрессии макроальбуминурии (ОР 1,82 [95 % ДИ 1,51, 2,20]) по сравнению с плацебо.

Хроническая сердечная недостаточность

Исследование DAPA-HF с участием 4744 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II–IV функциональный класс по классификации NYHA) со сниженной фракцией выброса (фракция выброса левого желудочка [ФВЛЖ] $\leq 40\%$) проводили с целью установить, снижает ли дапаглифлозин риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Дапаглифлозин снижал частоту первичной комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности или экстренное обращение за помощью в связи с ухудшением течения сердечной недостаточности (ОР 0,74 [95 % ДИ 0,65, 0,85]; $p < 0,0001$). Все три компонента первичной комбинированной конечной точки по отдельности вносили вклад в эффект лечения (сердечно-сосудистая смерть: ОР 0,82 [95 % ДИ 0,69, 0,98], госпитализация по поводу сердечной недостаточности: ОР 0,70 [95 % ДИ 0,59, 0,83], экстренное обращение за помощью в связи с ухудшением течения сердечной недостаточности: ОР 0,43 [95 % ДИ 0,20, 0,90]). Зарегистрировано несколько экстренных обращений за помощью в связи с ухудшением течения сердечной недостаточности. Дапаглифлозин также снижал частоту сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,75 [95 % ДИ 0,65, 0,85], $p < 0,0001$).

Дапаглифлозин также снижал общее число случаев госпитализации по поводу сердечной недостаточности (первой и повторной) и сердечно-сосудистой смерти; было зарегистрировано 567 случаев в группе дапаглифлозина в сравнении с 742 случаями в группе плацебо (отношение частот 0,75 [95 % ДИ 0,65, 0,88]; $p = 0,0002$).

Частота смерти по любой причине была ниже в группе терапии дапаглифлозином по сравнению с плацебо (ОР 0,83 [95 % ДИ 0,71, 0,97]).

Результаты в отношении первичной комбинированной конечной точки были сопоставимы у пациентов с сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2 типа и без него, а также в других ключевых подгруппах, включая степень тяжести сердечной недостаточности, функцию почек (pСКФ), возраст, пол и регион.

Терапия дапаглифлозином приводила к статистически значимому и клинически значимому преимуществу по сравнению с плацебо в отношении симптомов сердечной недостаточности, оцениваемых по изменению через 8 месяцев от исходного уровня общего показателя

симптомов по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией (KCCQ-TSS) (вероятность преимущества 1,18 [95 % ДИ 1,11, 1,26]; $p < 0,0001$). Частота симптомов и тяжесть симптомов внесли вклад в результат, полученный по эффективности терапии. Преимущество наблюдалось как в улучшении симптомов сердечной недостаточности, так и в предотвращении ухудшения симптомов сердечной недостаточности.

Хроническая болезнь почек

Влияние дапаглифлозина на почечные исходы и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с хронической болезнью почек было установлено в исследовании DAPA-CKD, в котором дапаглифлозин сравнивали с плацебо при добавлении к стандартной базовой терапии у пациентов с хронической болезнью почек с рСКФ ≥ 25 до ≤ 75 мл/мин/1,73 м² и альбуминурией (А/Кр мочи ≥ 200 и ≤ 5000 мг/г).

Дапаглифлозин превосходил плацебо в снижении частоты развития первичной комбинированной конечной точки, включающей устойчивое снижение рСКФ на $\geq 50\%$, достижение терминальной стадии почечной недостаточности, сердечно-сосудистую смерть или смерть вследствие осложнений со стороны почек (ОР 0,61 [95 % ДИ 0,51, 0,72]; $p < 0,0001$).

Все четыре компонента первичной комбинированной конечной точки по отдельности вносили вклад в эффект лечения. Дапаглифлозин также снижал частоту развития комбинированной конечной точки, включающей устойчивое снижение рСКФ на $\geq 50\%$, терминальную стадию почечной недостаточности или смерть вследствие осложнений со стороны почек (ОР 0,56 [95 % ДИ 0,45, 0,68], $p < 0,0001$), комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть и госпитализацию по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,71 [95 % ДИ 0,55, 0,92], $p = 0,0089$) и смерти по любой причине (ОР 0,69 [95 % ДИ 0,53, 0,88], $p = 0,0035$).

Преимущество терапии дапаглифлозином по сравнению с плацебо в отношении первичной комбинированной конечной точки было сопоставимо у пациентов с хронической болезнью почек с сахарным диабетом 2 типа или без него, а также в других ключевых подгруппах, включая значения рСКФ и А/Кр мочи, возраст, пол и регион.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь дапаглифлозин быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте и может приниматься как во время приема пищи, так и вне его. Максимальная

концентрация дапаглифлозина в плазме крови ($C_{\max}$) обычно достигаются в течение 2 часов после приема натошак. Значения $C_{\max}$ и AUC (площадь под кривой зависимости концентрации от времени) увеличиваются пропорционально дозе дапаглифлозина. Абсолютная биодоступность дапаглифлозина при приеме внутрь в дозе 10 мг составляет 78 %. Прием пищи оказывал умеренное влияние на фармакокинетику дапаглифлозина у здоровых добровольцев. Прием пищи с высоким содержанием жиров снижал $C_{\max}$ дапаглифлозина на 50 %, удлинял время достижения максимальной концентрации в плазме ($T_{\max}$) примерно на 1 час, но не влиял на AUC по сравнению с приемом натошак. Эти изменения не являются клинически значимыми.

Распределение

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

Биотрансформация

Дапаглифлозин – С-связанный глюкозид, агликон которого связан с глюкозой углерод-углеродной связью, что обеспечивает его устойчивость в отношении глюкозидаз. Средний период полувыведения из плазмы крови ($T_{1/2}$) у здоровых добровольцев составлял 12,9 часов после однократного приема дапаглифлозина внутрь в дозе 10 мг. Дапаглифлозин метаболизируется с образованием, главным образом, неактивного метаболита дапаглифлозин-3-О-глюкуронида.

После приема внутрь 50 мг ^{14}C -дапаглифлозина 61 % принятой дозы метаболизируется в дапаглифлозин-3-О-глюкуронид, на долю которого приходится 42 % общей плазменной радиоактивности (по $\text{AUC}_{0-12 \text{ ч}}$). На долю неизмененного препарата приходится 39 % общей плазменной радиоактивности. Доли остальных метаболитов по отдельности не превышают 5 % общей плазменной радиоактивности. Дапаглифлозин-3-О-глюкуронид и другие метаболиты не оказывают фармакологического действия. Дапаглифлозин-3-О-глюкуронид формируется под действием фермента уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы 1A9 (UGT1A9), присутствующего в печени и почках, изоферменты цитохрома CYP вовлечены в метаболизм в меньшей степени.

Элиминация

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

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

В равновесном состоянии (среднее значение AUC) системная экспозиция дапаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени (определяемой по клиренсу йогексола) была на 32 %, 60 % и 87 % выше, чем у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нормальной функцией почек соответственно. Количество глюкозы, выводимой почками в течение суток при приеме дапаглифлозина в равновесном состоянии, зависело от состояния функции почек. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нормальной функцией почек, и с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени в сутки выводилось 85, 52, 18 и 11 г глюкозы соответственно. Не выявлено различий в связывании дапаглифлозина с белками у здоровых добровольцев и у пациентов с нарушением функции почек различной степени тяжести. Неизвестно, оказывает ли гемодиализ влияние на экспозицию дапаглифлозина. Влияние снижения функции почек на системную экспозицию препарата оценивали на популяционной фармакокинетической модели. Спрогнозированная моделью AUC была выше у пациентов с хронической болезнью почек по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек и существенно не различалась у пациентов с хронической болезнью почек с сахарным диабетом 2 типа или без него, что согласуется с ранее полученными данными.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести средние значения $C_{\max}$ и AUC дапаглифлозина были соответственно на 12 % и 36 % выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Данные различия не являются клинически значимыми, поэтому корректировки дозы дапаглифлозина при печеночной недостаточности легкой и средней степени тяжести не требуется (см. раздел 4.2). У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс C по Чайлд-Пью) средние значения $C_{\max}$ и AUC дапаглифлозина были на 40 % и 67 % выше соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами.

Лица пожилого возраста

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

Пол

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

Этнические группы

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

Масса тела

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- гипромеллоза 2910, 3 мПа*с;
- лактозы моногидрат;
- целлюлоза микрокристаллическая, тип 101;
- кроскармеллоза натрия;
- магния стеарат.

Пленочная оболочка:

- гипромеллоза 2910, 6 мПа*с;
- гидроксипропилцеллюлоза;
- триэтилцитрат;

- титана диоксид;
- краситель железа оксид желтый.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

6.5. Характер и содержание упаковки

Первичная упаковка

По 7 или 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в Al/Al блистер.

Вторичная упаковка

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 блистеров вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

Примечание: допускается наличие контроля первого вскрытия картонной пачки (перфорация или прозрачные наклейки).

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

Сандоз д.д., Воровшкова 57, 1000 Любляна

Телефон: +386 1 580 3332

Факс: +386 1 568 3517

E-mail: info.sandoz@sandoz.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70;

Телефон: +7 (495) 660 75 09;

Факс: +7 (495) 660 75 10.

E-mail: drug.safety_russia@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002135)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 10.04.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Диапаглиф доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.