

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Дапаглютаб, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Дапаглютаб, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дапаглифлозин.

Дапаглютаб, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит дапаглифлозина пропандиола моногидрат, эквивалентный 5 мг дапаглифлозина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Дапаглютаб, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит дапаглифлозина пропандиола моногидрат, эквивалентный 10 мг дапаглифлозина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Дапаглютаб показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения:

- сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля:

- в качестве монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости;
- в 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;

- в стартовой комбинированной терапии с метформином, при целесообразности данной терапии.

- СД 2 типа у 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.

- симптоматической хронической сердечной недостаточности;

- хронической болезни почек с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

СД 2

Монотерапия

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

Комбинированная терапия

Рекомендуемая доза препарата Дапаглютаб 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).

Для снижения риска гипогликемии при применении препарата Дапаглютаб в сочетании с инсулином или препаратами, стимулирующими секрецию инсулина, такими как

производные сульфонилмочевины, может потребоваться снижение дозы инсулина или препарата, стимулирующего секрецию инсулина (см. разделы 4.5 и 4.8).

Стартовая комбинированная терапия с метформином

Рекомендуемая доза препарата Дапаглютаб составляет 10 мг 1 раз в сутки, доза метформина - 500 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить.

СД 2 типа у 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 Дапаглютаб составляет 10 мг 1 раз в сутки.

Хроническая сердечная недостаточность

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

Хроническая болезнь почек

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы в зависимости от функции почек не требуется.

Из-за ограниченного опыта применения не рекомендуется начинать лечение препаратом у пациентов с рСКФ < 25 мл/мин. Гипогликемическое действие дапаглифлозина у пациентов с СД 2 типа зависит от функции почек и снижается у пациентов с рСКФ менее 45 мл/мин/1,73м² и, вероятно, отсутствует у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. В том случае, если необходим дальнейший контроль гликемии у пациентов с СД 2 типа при падении рСКФ ниже 45 мл/мин, необходимо назначить дополнительную гипогликемическую терапию (см. разделы 4.4, 4.8, 5.1 и 5.2).

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

рСКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Рекомендуемая доза
рСКФ 45 или выше	Коррекции дозы не требуется.
рСКФ менее 45 до 25	Коррекции дозы не требуется. Применение препарата Дапаглютаб не рекомендуется для улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с СД 2.
рСКФ менее 25	Начинать терапию не рекомендуется. 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 с нарушением функции печени

Коррекция дозы препарата у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести не требуется. Пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. При хорошей переносимости доза может быть увеличена до 10 мг (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы препарата в зависимости от возраста не рекомендуется.

Дети

Имеющиеся на сегодняшний день клинические данные приведены в разделе 5.1, 5.2, однако невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к дапаглифлозину и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Общие указания

Дапаглифлозин не следует применять пациентам с сахарным диабетом 1 типа (см. подраздел «Диабетический кетоацидоз»).

Нарушение функции почек

Из-за ограниченного опыта не рекомендуется начинать лечение дапаглифлозином у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 25 мл/мин.

Эффективность дапаглифлозина в отношении снижения уровня глюкозы зависит от функции почек и уменьшается у пациентов с рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² и, вероятно, отсутствует у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (см. разделы 4.2, 5.1 и 5.2). В одном исследовании у пациентов с СД 2 типа с нарушением функции почек средней степени тяжести (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) нежелательные реакции в виде повышения концентраций креатинина, фосфора, паратиреоидного гормона и артериальной гипотензии в группе дапаглифлозина отмечались у большей доли пациентов, чем в группе плацебо.

Нарушение функции печени

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

Применение у пациентов с риском снижения ОЦК и/или 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. В случае интеркуррентных состояний, которые могут привести к снижению ОЦК (например, желудочно-кишечные заболевания), рекомендуется тщательный мониторинг ОЦК (например, физикальное обследование, измерение артериального давления, лабораторные исследования, включая гематокрит и концентрации электролитов). Временное прекращение лечения дапаглифлозином рекомендуется пациентам, у которых развивается гиповолемия, до ее коррекции (см. раздел 4.8).

Диабетический кетоацидоз

Сообщалось о редких случаях диабетического кетоацидоза, включая угрожающие жизни и летальные случаи у пациентов, получавших ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2), включая дапаглифлозин. В ряде случаев клиническая картина состояния была нетипичной, с умеренным, ниже 14 ммоль/л (250 мг/дл), повышением концентрации глюкозы в крови. Риск диабетического кетоацидоза следует учитывать при появлении неспецифических симптомов, таких как тошнота, рвота, анорексия, боль в животе, чрезмерная жажда, затрудненное дыхание, спутанность сознания, повышенная утомляемость или сонливость. При появлении этих симптомов пациентов

следует немедленно обследовать на наличие кетоацидоза, независимо от концентрации глюкозы в крови. У пациентов с подозрением или диагнозом диабетического кетоацидоза лечение дапаглифлозином следует немедленно прекратить. Лечение следует приостановить у пациентов, госпитализированных в связи с обширными хирургическими вмешательствами или острыми серьезными заболеваниями. У этих пациентов рекомендуется контролировать содержание кетоновых тел. Измерение концентрации кетоновых тел в крови предпочтительнее, чем в моче. Лечение дапаглифлозином можно возобновить при нормализации концентрации кетоновых тел и стабилизации состояния пациента. Перед назначением дапаглифлозина следует учитывать данные анамнеза пациента, которые могут предрасполагать к кетоацидозу. К группе возможного повышенного риска развития диабетического кетоацидоза относятся пациенты с низким резервом функции бета-клеток (например, пациенты с СД 2 типа с низким уровнем С-пептида или латентным аутоиммунным диабетом взрослых (LADA-диабет) или пациенты с панкреатитом в анамнезе); пациенты с заболеваниями, которые приводят к ограничению приема пищи или тяжелому обезвоживанию; пациенты, у которых снижены дозы препаратов инсулина; и пациенты с повышенной потребностью в препаратах инсулина из-за острого заболевания, хирургического вмешательства или злоупотребления алкоголем. Следует соблюдать осторожность при применении ингибиторов SGLT2 у таких пациентов. У пациентов с диабетическим кетоацидозом, возникшим во время лечения ингибитором SGLT2, не рекомендуется возобновление терапии ингибитором SGLT2, если не был выявлен и устранен другой явный провоцирующий фактор. В исследованиях дапаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 1 типа часто отмечался диабетический кетоацидоз. Дапаглифлозин не следует применять для лечения больных с сахарным диабетом 1 типа.

Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)

Сообщалось о пострегистрационных случаях некротизирующего фасциита промежности (также называемого гангреной Фурнье) у женщин и мужчин, принимающих ингибиторы SGLT2 (см. раздел 4.8). Это редкое, но серьезное и потенциально угрожающее жизни явление, которое требует неотложного хирургического вмешательства и применения антибиотиков. Пациентам рекомендуется обратиться к врачу в том случае, если у них появились боль, чувствительность при прикосновении, эритема или отек в области гениталий или области промежности в сочетании с лихорадкой и недомоганием. Следует помнить, что либо урогенитальная инфекция, либо абсцесс промежности могут предшествовать некротизирующему фасцииту. При подозрении на гангрену Фурнье, применение препарата Дапаглютаб должно быть прекращено и начато незамедлительное

лечение (включая антибиотики и хирургическую обработку).

Инфекции мочевыводящих путей

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

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

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

Пожилые пациенты чаще имеют нарушение функции почек и/или получают лечение антигипертензивными препаратами, которые могут вызывать изменения функции почек, такими как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) II типа 1. Для пациентов пожилого возраста применимы те же рекомендации в отношении функции почек, что и для других пациентов (см. разделы 4.2, 4.8 и 5.1).

Хроническая сердечная недостаточность

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

Инфильтративная кардиомиопатия

Применение дапаглифлозина у пациентов с инфильтративной кардиомиопатией не изучалось.

Хроническая болезнь почек

Опыт применения дапаглифлозина для лечения хронической болезни почек у пациентов без СД 2 типа и альбуминурии отсутствует. Пациенты с альбуминурией могут получить больше пользы от лечения дапаглифлозином.

Ампутация нижних конечностей

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

Оценка результатов анализа мочи

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

Лактоза

Препарат содержит лактозу. Этот лекарственный препарат не следует применять пациентам с

редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

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 дапаглифлозина с препаратом инсулина или препаратом, повышающим секрецию инсулина, может потребоваться снижение дозы препарата инсулина или препарата, повышающего секрецию инсулина (см. разделы 4.2 и 4.8).

Фармакокинетическое взаимодействие

Метаболизм дапаглифлозина, в основном, осуществляется посредством глюкуронидной конъюгации под действием фермента уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы 1A9 (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 взаимодействия с участием здоровых добровольцев, в основном, принимавших однократную дозу дапаглифлозина, показали, что метформин, пиоглитазон, ситаглиптин, глимепирид, воглибоза, гидрохлоротиазид, буметанид, валсартан или симвастатин не оказывают влияния на фармакокинетику дапаглифлозина.

После совместного применения дапаглифлозина и рифампицина, индуктора различных активных транспортеров и ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, отмечено снижение системной экспозиции (AUC - площадь под кривой зависимости концентрации от времени) 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, фенобарбиталом) не ожидается.

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

Влияние дапаглифлозина на другие лекарственные препараты

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

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 Р-гр) или варфарина (S-варфарин, субстрат изофермента CYP2C9), или на антикоагуляционный эффект, оцениваемый по Международному нормализованному отношению (МНО). Применение однократной дозы дапаглифлозина 20 мг и симвастатина (субстрата изофермента CYP3A4) приводило к повышению на 19 % AUC симвастатина и на 31 % AUC симвастатиновой кислоты. Повышение экспозиции симвастатина и симвастатиновой кислоты не считается клинически значимым.

Влияние на определение 1,5-ангидроглюцитола

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

Другие взаимодействия

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Отсутствуют данные о применении дапаглифлозина у беременных женщин. В доклинических исследованиях на крысах была выявлена токсичность для развивающейся почки в период времени, соответствующий второму и третьему триместрам беременности человека. Поэтому применение дапаглифлозина не рекомендуется во втором и третьем триместре беременности. При подтверждении беременности лечение дапаглифлозином

следует прекратить.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли дапаглифлозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Доступные фармакодинамические/токсикологические исследования на животных показали, что дапаглифлозин/его метаболиты выделяются в молоко, а также имеют фармакологически опосредованные эффекты у вскармливаемого потомства. В связи с чем риск для новорожденных/младенцев не может быть исключен. Дапаглифлозин не следует применять в период грудного вскармливания.

Фертильность

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

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

СД 2 типа

В клинических исследованиях более 15000 пациентов с СД 2 типа получали терапию дапаглифлозином.

Первичная оценка безопасности и переносимости была проведена в предварительно заданном объединенном анализе 13 краткосрочных (до 24 недель) плацебо-контролируемых исследований с участием 2360 пациентов, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, и 2295 пациентов, получавших плацебо.

В исследовании сердечно-сосудистых исходов дапаглифлозина при СД 2 типа (исследование DECLARE, см. раздел 5.1) 8574 пациента получали дапаглифлозин в дозе 10 мг, и 8569 пациентов получали плацебо при средней продолжительности терапии 48 месяцев. В целом, средняя экспозиция дапаглифлозина составила 30623 пациенто-года. Наиболее частыми нежелательными реакциями, отмеченными в клинических исследованиях, были генитальные инфекции.

Хроническая сердечная недостаточность

В исследовании сердечно-сосудистых исходов при применении дапаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса

(исследование DAPA-HF) 2368 пациентов получали дапаглифлозин в дозе 10 мг, и 2368 пациентов получали плацебо при средней продолжительности терапии 18 месяцев. В исследуемую популяцию вошли пациенты с СД 2 типа и пациенты без диабета, а также пациенты с рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м². В исследовании сердечно-сосудистых исходов при применении дапаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $> 40\%$ (DELIVER) 3126 пациентов получали дапаглифлозин в дозе 10 мг, и 3127 пациентов получали плацебо при средней продолжительности терапии 27 месяцев. В популяцию пациентов входили пациенты с СД 2 типа и без диабета, а также пациенты с рСКФ ≥ 25 мл/мин/1,73 м².

Общий профиль безопасности дапаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью соответствовал известному профилю безопасности дапаглифлозина.

Хроническая болезнь почек

В исследовании по оценке эффективности дапаглифлозина в отношении почечных исходов у пациентов с хронической болезнью почек (DAPA-CKD) 2149 пациентов получали дапаглифлозин в дозе 10 мг, и 2149 пациентов получали плацебо при средней продолжительности терапии 27 месяцев. В исследуемую популяцию входили пациенты с СД 2 типа, без СД 2 типа, с рСКФ ≥ 25 и ≤ 75 мл/мин/1,73 м² и альбуминурией (соотношение альбумин/креатинин (А/Кр) мочи ≥ 200 и ≤ 5000 мг/г). Лечение продолжали, если рСКФ снижалась менее 25 мл/мин/1,73 м².

Общий профиль безопасности дапаглифлозина у пациентов с хронической болезнью почек соответствовал известному профилю безопасности дапаглифлозина.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, отмеченные в плацебо-контролируемых исследованиях¹ дапаглифлозина и при пострегистрационном наблюдении, приведены далее по тексту. Нежелательные реакции не были дозозависимыми. Нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Инфекции и инвазии: часто* – вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции^{*,2,3}, инфекция мочевыводящих путей^{*,2,4}; нечасто** – грибковые инфекционные заболевания^{**}; очень редко – некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)^{2,9}.

Нарушения метаболизма и питания: очень часто – гипогликемия (при применении в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином)²; нечасто** – снижение

ОЦК^{2,5}, жажда^{**}; редко – диабетический кетоацидоз (при применении при СД 2 типа)^{2,9,11}.

Нарушения со стороны нервной системы: часто^{*} – головокружение.

Желудочно-кишечные нарушения: нечасто^{**} – запор^{**}, сухость во рту^{**}.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто^{*} – сыпь¹⁰; очень редко – ангионевротический отек.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: часто^{*} – боль в спине^{*}.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто^{*} – дизурия, полиурия^{*,6}; нечасто^{**} – никтурия^{**}; очень редко – тубулоинтерстициальный нефрит.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто^{**} – вульвовагинальный зуд^{**}, генитальный зуд^{**}.

Лабораторные и инструментальные данные: часто^{*} – повышение значения гематокрита⁷, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии², дислипидемия⁸; нечасто^{**} – повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии^{**,2}, повышение концентрации мочевины в крови^{**}, уменьшение массы тела^{**}.

¹ Представлены данные о применении препарата до 24 недель (краткосрочная терапия) независимо от приема дополнительного гипогликемического препарата.

² См. соответствующий подраздел ниже для получения дополнительной информации.

³ Вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции включают, например, следующие заранее определенные предпочтительные термины: вульвовагинальную грибковую инфекцию, вагинальную инфекцию, баланит, грибковую инфекцию половых органов, вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинит, кандидозный баланит, генитальный кандидоз, инфекцию половых органов, инфекцию половых органов у мужчин, инфекцию полового члена, вульвит, бактериальный вагинит, абсцесс вульвы.

⁴ Инфекция мочевыводящих путей включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке убывания частоты: инфекция мочевыводящих путей, цистит, инфекция мочевыводящих путей, вызванная бактериями рода *Escherichia*, инфекция мочевого тракта, пиелонефрит, тригонит, уретрит, инфекция почек и простатит.

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

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

⁷ Средние изменения значения гематокрита от исходных значений составили 2,30% в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с -0,33% в группе плацебо. Значения

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

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

⁹ См. раздел 4.4.

¹⁰ Нежелательная реакция отмечена при пострегистрационном наблюдении. Сыпь включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, пустулезная сыпь, везикулезная сыпь, эритематозная сыпь. В плацебо-контролируемых клинических исследованиях и исследованиях с активным контролем (группа, получавшая дапаглифлозин: n = 5936, контрольная группа: n = 3403) частота развития сыпи была схожей у пациентов, получавших дапаглифлозин (1,4%), и пациентов в контрольной группе (1,4%).

¹¹ Отмечено в исследовании сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2 типа (DECLARE). Частота основана на годовом показателе.

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

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции

В объединенных данных по безопасности 13 исследований вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции отмечены у 5,5% и 0,6% пациентов, принимавших дапаглифлозин 10 мг и плацебо, соответственно. Большинство инфекций были слабо или умеренно выраженными; начальный курс стандартной терапии был эффективен, в связи с чем пациенты редко прекращали прием дапаглифлозина. Эти инфекции чаще развивались у женщин (8,4% и 1,2% при применении дапаглифлозина и плацебо, соответственно), а у пациентов с такими инфекциями в анамнезе они чаще рецидивировали. В исследовании DECLARE количество пациентов с серьезными нежелательными явлениями в виде генитальных инфекций было небольшим и сбалансированным: по 2 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 DELIVER у 1 ($< 0,1\%$) пациента в каждой группе лечения отмечено серьезное нежелательное явление в виде генитальных инфекций. В группе дапаглифлозина у 3 (0,1%) пациентов отмечены нежелательные явления, приводившие к прекращению лечения ввиду генитальных инфекций, а в группе плацебо пациентов с такими явлениями не было.

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 в виде генитальных инфекций и нежелательных явлений в виде генитальных инфекций, приводивших к прекращению лечения, у пациентов без СД 2 типа не сообщалось.

Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)

Сообщалось о пострегистрационных случаях развития гангрены Фурнье у пациентов, принимающих ингибиторы SGLT2, включая дапаглифлозин (см. раздел 4.4). В исследовании DECLARE у 17160 пациентов с СД 2 типа и медианой продолжительности терапии 48 месяцев всего было зарегистрировано 6 случаев гангрены Фурнье: один в группе, получавшей дапаглифлозин, и 5 в группе плацебо.

Гипогликемия

Частота развития гипогликемии зависела от типа базовой терапии, используемой в клинических исследованиях у пациентов с СД 2 типа. В исследованиях дапаглифлозина в качестве монотерапии, в качестве добавления к метформину и в качестве добавления к ситаглиптину (с метформином или без метформина) продолжительностью до 102 недель частота случаев легкой гипогликемии была схожей ($< 5\%$) в группах лечения, включая плацебо. Во всех исследованиях случаи тяжелой гипогликемии были отмечены нечасто, и их частота была сопоставима между группами дапаглифлозина и плацебо. В исследованиях дапаглифлозина в качестве добавления к препарату сульфонилмочевины или препарату инсулина отмечена более высокая частота гипогликемии (см. раздел 4.5.). В исследовании добавления дапаглифлозина к глимепириду на 24 и 48 неделе незначительные эпизоды гипогликемии регистрировались чаще в группе дапаглифлозина 10 мг и глимепирида (6,0%

и 7,9%, соответственно), чем в группе плацебо и глимепирида (2,1% и 2,1% соответственно). В исследовании добавления дапаглифлозина к препаратам инсулина эпизоды выраженной гипогликемии были зарегистрированы у 0,5% и 1,0% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг и препараты инсулина на 24 и 104 неделях, соответственно, и у 0,5% пациентов, получавших плацебо и препараты инсулина на 24 и 104 неделях. На 24 и 104 неделях незначительные эпизоды гипогликемии были зарегистрированы, соответственно, у 40,3% и 53,1% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг и препараты инсулина, и у 34,0% и 41,6% пациентов, получавших плацебо и препараты инсулина. В исследовании добавления дапаглифлозина к метформину и препарату сульфонилмочевины до 24 недель не было зарегистрировано ни одного эпизода тяжелой гипогликемии. Эпизоды легкой гипогликемии были зарегистрированы у 12,8% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг в сочетании с метформином и препаратами сульфонилмочевины, и у 3,7% пациентов, получавших плацебо в сочетании с метформином и производными сульфонилмочевины. В исследовании DECLARE не отмечено повышенного риска развития тяжелой гипогликемии при терапии дапаглифлозином по сравнению с плацебо. Случаи тяжелой гипогликемии зарегистрированы у 58 (0,7%) пациентов, получавших дапаглифлозин, и у 83 (1,0%) пациентов, получавших плацебо. В исследовании DAPA-HF случаи тяжелой гипогликемии зарегистрированы у 4 (0,2%) пациентов как в группе дапаглифлозина, так и в группе плацебо. В исследовании DELIVER случаи тяжелой гипогликемии зарегистрированы у 6 (0,2%) пациентов в группе дапаглифлозина и у 7 (0,2%) пациентов в группе плацебо. Случаи тяжелой гипогликемии наблюдались только у пациентов с СД 2 типа.

В исследовании DAPA-CKD случаи тяжелой гипогликемии зарегистрированы у 14 (0,7%) пациентов в группе дапаглифлозина и у 28 (1,3%) пациентов в группе плацебо и наблюдались только у пациентов с СД 2 типа.

Снижение ОЦК

В объединенных данных по безопасности 13 исследований нежелательные реакции, указывающие на снижение ОЦК (включая сообщения об обезвоживании, гиповолемии или артериальной гипотензии), отмечены у 1,1% и 0,7% пациентов, принимавших дапаглифлозин 10 мг и плацебо, соответственно; серьезные нежелательные реакции отмечены у < 0,2% пациентов, и они были сопоставимы в группах дапаглифлозина 10 мг и плацебо (см. раздел 4.4). В исследовании DECLARE количество пациентов с явлениями, указывающими на снижение ОЦК, было сбалансировано между группами лечения: 213 (2,5%) и 207 (2,4%) в группах дапаглифлозина и плацебо, соответственно. Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 81 (0,9%) и 70 (0,8%) пациентов в группе

дапаглифлозина и плацебо, соответственно. Явления в целом были сбалансированы между группами лечения по возрастным категориям, применению диуретиков, артериальному давлению и применению ингибиторов АПФ/БРА II типа 1. У пациентов с исходной рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в группе дапаглифлозина отмечено 19 случаев серьезных нежелательных явлений, указывающих на снижение ОЦК, и 13 – в группе плацебо. В исследовании DAPA-HF явления, указывающие на снижение ОЦК, были отмечены у 170 (7,2%) пациентов в группе дапаглифлозина и 153 (6,5%) в группе плацебо. В группе дапаглифлозина было меньше пациентов (23 [1,0%] пациентов) с серьезными нежелательными явлениями в виде симптомов, указывающих на снижение ОЦК, по сравнению с группой плацебо (38 [1,6%] пациентов). Результаты были одинаковыми независимо от исходного наличия диабета и исходной рСКФ. В исследовании DELIVER количество пациентов с серьезными нежелательными явлениями в виде симптомов, указывающих на снижение ОЦК, составило 35 (1,1%) в группе дапаглифлозина и 31 (1,0%) в группе плацебо. В исследовании DAPA-CKD количество пациентов с явлениями, указывающими на снижение ОЦК, составило 120 (5,6%) в группе дапаглифлозина и 84 (3,9%) в группе плацебо. В группе дапаглифлозина у 16 (0,7%) пациентов отмечены серьезные явления в виде симптомов, указывающих на снижение ОЦК, и у 15 (0,7%) пациентов в группе плацебо.

Диабетический кетоацидоз при СД 2 типа

В исследовании DECLARE с медианой продолжительности терапии 48 месяцев случаи диабетического кетоацидоза были зарегистрированы у 27 пациентов в группе дапаглифлозина 10 мг и 12 пациентов в группе плацебо. Данные явления возникали равномерно в течение 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 СД 2 типа (см. раздел 4.4). В исследовании DAPA-HF случаи диабетического кетоацидоза были зарегистрированы у 3 пациентов с СД 2 типа в группе дапаглифлозина, в группе плацебо случаев диабетического кетоацидоза не было. В исследовании DELIVER случаи диабетического кетоацидоза были зарегистрированы у 2 пациентов с СД 2 типа в группе дапаглифлозина, а в группе плацебо случаев диабетического кетоацидоза не отмечалось. В исследовании DAPA-CKD случаи диабетического кетоацидоза не зарегистрированы ни у одного пациента в группе дапаглифлозина, но отмечались у 2 пациентов с СД 2 типа в группе плацебо.

Инфекции мочевыводящих путей

В объединенных данных по безопасности 13 исследований инфекции мочевыводящих путей чаще были отмечены при применении дапаглифлозина 10 мг, чем при применении плацебо (4,7% по сравнению с 3,5%, соответственно; см. раздел 4.4). Большинство инфекций были слабо или умеренно выраженными; начальный курс стандартной терапии был эффективен, в связи с чем пациенты редко прекращали применение дапаглифлозина. Эти инфекции чаще развивались у женщин, а у пациентов с такими инфекциями в анамнезе они чаще рецидивировали. В исследовании DECLARE серьезные случаи инфекций мочевыводящих путей регистрировались менее часто для дапаглифлозина 10 мг по сравнению с плацебо: 79 (0,9%) явлений по сравнению с 109 (1,3%) явлениями, соответственно. В исследовании DAPA-HF серьезные нежелательные явления в виде инфекций мочевыводящих путей были отмечены у 14 (0,6%) пациентов в группе дапаглифлозина и 17 (0,7%) пациентов в группе плацебо. В группе дапаглифлозина и плацебо было по 5 (0,2%) пациентов с нежелательными явлениями, приводившими к прекращению лечения вследствие развития инфекций мочевыводящих путей. В исследовании DELIVER серьезные нежелательные явления в виде инфекций мочевыводящих путей были отмечены у 41 (1,3%) пациентов в группе дапаглифлозина и 37 (1,2%) пациентов в группе плацебо. В группе дапаглифлозина у 13 (0,4%) пациентов отмечены нежелательные явления, приводившие к прекращению лечения вследствие развития инфекций мочевыводящих путей, а в группе плацебо – у 9 (0,3%) пациентов. В исследовании DAPA-CKD серьезные нежелательные явления в виде инфекций мочевыводящих путей отмечены у 29 (1,3%) пациентов в группе дапаглифлозина и у 18 (0,8%) пациентов в группе плацебо. В группе дапаглифлозина было 8 (0,4%) пациентов с нежелательными явлениями, приводившими к прекращению лечения из-за инфекций мочевыводящих путей, и 3 (0,1%) пациента в группе плацебо. Количество пациентов без СД 2 типа, у которых возникли серьезные нежелательные явления или нежелательные явления, приводившие к прекращению лечения из-за инфекций мочевыводящих путей, было схожим между группами лечения (6 [0,9%] по сравнению с 4 [0,6%] для серьезных нежелательных явлений; 1 [0,1%] по сравнению с 0 для нежелательных явлений, приводивших к прекращению лечения).

Повышение концентрации креатинина

Нежелательные реакции, связанные с повышением концентрации креатинина, были сгруппированы (например, снижение почечного клиренса креатинина, нарушение функции почек, повышение концентрации креатинина в крови и снижение СКФ). В объединенных данных по безопасности 13 исследований данная группа реакций была отмечена у 3,2% и 1,8% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг и плацебо, соответственно. У пациентов

с нормальной функцией почек или нарушением функции почек легкой степени (исходно $\text{pСКФ} \geq 60$ мл/мин/1,73 м²) эта группа реакций была зарегистрирована у 1,3% и 0,8% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг и плацебо, соответственно. Эти реакции чаще отмечались у пациентов с исходной $\text{pСКФ} \geq 30$ и < 60 мл/мин/1,73 м² (18,5% в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с 9,3% в группе плацебо).

Дополнительная оценка пациентов с нежелательными явлениями, связанными с функцией почек, показала, что у большинства этих пациентов отмечено изменение концентрации креатинина в сыворотке на ≤ 44 мкмоль/л ($\leq 0,5$ мг/дл) относительно исходного значения. Повышение концентрации креатинина в целом было временным на фоне продолжения терапии или обратимым после прекращения терапии. В исследовании DECLARE, включавшем пожилых пациентов и пациентов с нарушением функции почек (pСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²), pСКФ снижалась с течением времени в обеих группах лечения. Через 1 год терапии среднее значение pСКФ в группе дапаглифлозина было немного ниже, а через 4 года терапии – немного выше по сравнению с группой плацебо. В исследовании DAPA-HF, а также в исследовании DELIVER pСКФ снижалась с течением времени как в группе дапаглифлозина, так и в группе плацебо. В исследовании DAPA-HF начальное снижение среднего значения pСКФ 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 pСКФ относительно исходного значения было схожим в группах лечения: -5,3 мл/мин/1,73 м² в группе дапаглифлозина и -4,5 мл/мин/1,73 м² в группе плацебо. В исследовании DELIVER снижение среднего значения pСКФ через 1 месяц составило -3,7 мл/мин/1,73 м² в группе дапаглифлозина и -0,4 мл/мин/1,73 м² в группе плацебо. Через 24 месяца изменение pСКФ относительно исходного значения было схожим в группах лечения: -4,2 мл/мин/1,73 м² в группе дапаглифлозина и -3,2 мл/мин/1,73 м² в группе плацебо. В исследовании DAPA-CKD pСКФ снижалась с течением времени как в группе дапаглифлозина, так и в группе плацебо. Начальное (на 14 день) снижение средней pСКФ 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 pСКФ 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 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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Дапаглифлозин безопасен и хорошо переносился 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, гипотонии, 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 СД 2, 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.

Лечение

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-го типа.

Код АТХ: A10BK01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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, как полагают, усиливает канальцево-клубочковую обратную связь и снижает внутриклубочковое давление. Вторичные эффекты ингибирования SGLT2 при применении дапаглифлозина также включают умеренное снижение артериального давления, снижение массы тела и повышение гематокрита.

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. Таким образом, у пациентов с нормальной концентрацией глюкозы на фоне применения дапаглифлозина отмечается низкая склонность к развитию гипогликемии. 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.

После приема дапаглифлозина здоровыми добровольцами и пациентами с СД 2 наблюдалось увеличение количества выводимой почками глюкозы. При приеме

дапаглифлозина в дозе 10 мг/сутки в течение 12 недель пациентами с СД 2 примерно 70 г глюкозы в сутки выделялось почками (что соответствует 280 ккал/сутки). У пациентов с СД 2, 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 СД 2, 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.

При добавлении дапаглифлозина к стандартной базовой терапии у пациентов с хронической болезнью почек и альбуминурией уменьшается частота развития устойчивого снижения рСКФ (более чем на 50 %), прогрессирования почечной недостаточности до терминальной стадии, сердечно-сосудистой смерти или смерти вследствие осложнений со стороны почек. Данные эффекты сопоставимы у пациентов с хронической болезнью почек с СД 2 или без него, разного пола и возраста.

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 достигается в течение 2 часов после приема натощак. Значения $C_{\max}$ и AUC 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 натощак. 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.

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 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. 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. После приема 50 мг ^{14}C -дапаглифлозина было обнаружено 96 % радиоактивности - 75 % в моче и 21 % - в кале. Примерно 15 % радиоактивности, обнаруженной в кале, приходилось на неизмененный дапаглифлозин.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

В равновесном состоянии (среднее значение AUC) системная экспозиция дапаглифлозина у пациентов с СД 2 и нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени (определяемой по клиренсу йогексола) была на 32 %, 60 % и 87 % выше, чем у пациентов с СД 2 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 СД 2 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.

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 С по Чайлд-Пью) средние значения $C_{\max}$ и AUC дапаглифлозина были на 40 % и 67 % выше, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

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.

Расовая принадлежность

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

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактоза безводная

Кросповидон

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Состав оболочки

Поливиниловый спирт

Макрогол-4000

Титана диоксид (E171)

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 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 25, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной/поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Или по 10, 25, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из материала комбинированного на основе фольги (трехслойный материал, включающий алюминиевую фольгу, пленку из ориентированного полиамида, поливинилхлоридную пленку) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 6, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «РИФ»

445351, Самарская область, г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6, помещ. 272.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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