

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дапафорс, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дапаглифлозин.

Каждая таблетка содержит 10 мг дапаглифлозина.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светлого коричневатого-желтого цвета, с риской на одной стороне. С маркировкой «1» с одной стороны от риски и маркировкой «0» с другой стороны от риски.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

- сахарного диабета 2-го 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;

- стартовой комбинированной терапии с метформином, при целесообразности данной терапии;

- сахарного диабета 2-го 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Сахарный диабет 2-го типа

Монотерапия

Рекомендуемая доза препарата Дапафорс составляет 10 мг один раз в сутки.

Комбинированная терапия

Рекомендуемая доза препарата Дапафорс составляет 10 мг один 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 одновременном назначении препарата Дапафорс с инсулином или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производным сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина (см. разделы 4.5., 4.8.).

Стартовая комбинированная терапия с метформином

Рекомендуемая доза препарата Дапафорс составляет 10 мг один раз в сутки, доза метформина – 500 мг один раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить.

Сахарный диабет 2-го 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 Дапафорс составляет 10 мг один 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 расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) < 25 мл/мин/1,73 м².

Гипогликемическое действие дапаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа зависит от функции почек и снижается у пациентов с рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² и, вероятно, отсутствует у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

В том случае, если необходим дальнейший контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа при падении рСКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м², необходимо назначить дополнительную гипогликемическую терапию (см. разделы 4.4., 4.8., 5.1., 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 не рекомендуется для улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.
рСКФ менее 25	Начинать терапию не рекомендуется.
Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, требующая проведения диализа.	Противопоказано.

Пациенты с нарушением функции печени

При нарушениях функции печени легкой или средней степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени рекомендуется начальная доза препарата 5 мг (½ таблетки препарата Дапафорс 10 мг). При хорошей переносимости доза может быть увеличена до 10 мг (см. разделы 4.4., 5.2.).

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы 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, не разжевывая и не измельчая, независимо от приема пищи, запивая половиной стакана воды.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к дапаглифлозину 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-го типа (см. подраздел «Диабетический кетоацидоз»).

Нарушение функции почек

Из-за ограниченного опыта не рекомендуется начинать лечение дапаглифлозином у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 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., 5.2.).

В одном исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с нарушением функции почек средней степени тяжести (рСКФ < 60 мл/мин/ $1,73$ м²) нежелательные реакции (НР) 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 применения препарата у пациентов с нарушением функции печени. Экспозиция дапаглифлозина увеличена у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (см. разделы 4.2., 5.2.).

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

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

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

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

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

Диабетический кетоацидоз

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

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

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 содержания кетоновых тел в крови предпочтительнее, чем определение их в моче. Лечение дапаглифлозином можно возобновить при нормализации содержания кетоновых тел и стабилизации состояния пациента.

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

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

злоупотребления алкоголем. Следует соблюдать осторожность при применении ингибиторов SGLT2 у таких пациентов.

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

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

Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)

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

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

Инфекции мочевыводящих путей

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

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

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

Пациенты пожилого возраста чаще имеют нарушение функции почек и (или) получают лечение гипотензивными препаратами, которые могут вызывать изменение функции почек, такими как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и 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., 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.

Ампутация нижних конечностей

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

Оценки результатов анализа мочи

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

Вспомогательные вещества

Лактозы моногидрат

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, т. е., по сути, не содержит натрия.

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

Фармакокинетическое взаимодействие

Метаболизм дапаглифлозина преимущественно осуществляется посредством глюкуронидной конъюгации под действием UGT1A9.

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

Влияние других лекарственных препаратов на дапаглифлозин

Исследования взаимодействий с участием здоровых добровольцев, преимущественно принимавших однократную дозу препарата, показали, что метформин, пиоглитазон, ситаглиптин, глимепирид, voglibоза, 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 (площадь под кривой «концентрация-время» (AUC)) дапаглифлозина на 22 % при отсутствии клинически значимого влияния на суточное выведение глюкозы почками. Не рекомендуется корректировать дозу препарата. Клинически значимого влияния при применении с другими индукторами (например, с карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом) не ожидается.

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

Влияние дапаглифлозина на другие лекарственные препараты

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

В исследованиях взаимодействий с участием здоровых добровольцев, преимущественно однократно принимавших дозу препарата, дапаглифлозин не влиял на фармакокинетику метформина, пиоглитазона, ситаглиптина, глимепирида, гидрохлоротиазида, буметанида, валсартана, дигоксина (субстрат P-gr) 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 (см. раздел 5.3.). Поэтому применение дапаглифлозина не рекомендуется во втором и третьем триместрах беременности. При подтверждении беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена.

Грудное вскармливание

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

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

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 работе с механизмами не проводилось.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Сахарный диабет 2-го типа

В клинических исследованиях более 15 000 пациентов с сахарным диабетом 2-го 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 2 360 пациентов, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, и 2 295 пациентов, получавших плацебо.

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

Наиболее частыми НР, отмеченными в клинических исследованиях, были генитальные инфекции.

Резюме нежелательных реакций

НР, отмеченные в плацебо-контролируемых исследованиях¹ дапаглифлозина и при пострегистрационном наблюдении, распределены по системам органов согласно перечню системно-органной классификации (СОК) и частоте развития: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (невозможно определить на основании доступных данных). НР не были дозозависимыми.

Инфекции и инвазии:

часто* – вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции^{*,2,3}, инфекции 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 сахарном диабете 2-го типа)^{2,9,11}.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто* – головокружение.

Желудочно-кишечные нарушения:

нечасто** – запор**, сухость слизистой оболочки полости рта**.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто* – кожная 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* – дислипидемия⁸, повышение значения гематокрита⁷, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии²;

нечасто** – повышение концентрации мочевины в крови**, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии^{**,2}, уменьшение массы тела**.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

⁹ См. раздел 4.4.

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

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

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

** Оценены исследователем как возможно связанные, вероятно связанные или связанные с исследуемой терапией и отмечены у $\geq 0,2$ % 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 НР

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 НР в виде генитальных инфекций было небольшим и сбалансированным: по 2 пациента в группе дапаглифлозина и группе плацебо.

Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)

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

В исследовании DECLARE у 17 160 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и медианой воздействия 48 месяцев всего было зарегистрировано 6 случаев гангрены Фурнье: 1 в группе, получавшей дапаглифлозин, и 5 в группе плацебо.

Гипогликемия

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

В исследованиях дапаглифлозина в качестве монотерапии, в качестве добавления к метформину и в качестве добавления к ситаглиптину (с метформином или без метформина) продолжительностью до 102 недель частота развития эпизодов легкой гипогликемии была схожей (< 5 %) в группах лечения, включая плацебо. Во всех исследованиях эпизоды тяжелой гипогликемии отмечены нечасто, и их частота была сопоставима между группой дапаглифлозина и плацебо.

В исследованиях дапаглифлозина в качестве добавления к препарату сульфонилмочевины или препарату инсулина отмечена более высокая частота гипогликемии (см. раздел 4.5.).

В исследовании добавления дапаглифлозина к глимепириду на 24 и 48 неделях 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. Незначительные эпизоды 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 пациентов (0,7 %), получавших дапаглифлозин, и у 83 пациентов (1,0 %), получавших плацебо.

Снижение ОЦК

В объединенных данных по безопасности 13 исследований НР, 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 НР отмечены у < 0,2 % пациентов, и они были сопоставимы в группах дапаглифлозина 10 мг и плацебо (см. раздел 4.4.).

В исследовании DECLARE количество пациентов с симптомами, указывающими на снижение ОЦК, было сбалансировано между группами лечения: 213 (2,5 %) и 207 (2,4 %) в группах дапаглифлозина и плацебо соответственно. Серьезные НР были зарегистрированы у 81 (0,9 %) и 70 (0,8 %) пациентов в группе дапаглифлозина и плацебо соответственно. В целом они были сбалансированы между группами лечения по возрастным категориям, применению диуретиков, АД и применению ингибиторов АПФ/БРА II типа 1. У пациентов с исходной рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² в группе дапаглифлозина отмечено 19 случаев серьезных НР, указывающих на снижение ОЦК, и 13 – в группе плацебо.

Диабетический кетоацидоз при сахарном диабете 2 -го типа

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

Инфекции мочевыводящих путей

В объединенных данных по безопасности 13 исследований инфекции мочевыводящих путей чаще отмечены при применении дапаглифлозина 10 мг, чем при применении плацебо (4,7 % по сравнению с 3,5 % соответственно; см. раздел 4.4.). Большинство инфекций были слабо или умеренно выраженными; начальный курс стандартной терапии

был эффективен, в связи с чем пациенты редко прекращали применение дапаглифлозина. Эти инфекции чаще развивались у женщин, а у пациентов с такими инфекциями в анамнезе они чаще рецидивировали.

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

Повышение концентрации креатинина

НР, 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 НР, 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 пациентов пожилого возраста и пациентов с нарушением функции почек ($\text{pСКФ} < 60$ 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

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

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

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

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

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

Тел.: +7 7172 235 135

Адрес эл. почты: farm@dari.kz

Веб-сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

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

Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Тел.: +374 60 83 00 73

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

Веб-сайт: <http://www.pharm.am>

Кыргызская Республика

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

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

Тел.: +996 (312) 21 92 86

Адрес эл. почты: dlsmi@pharm.kg

Веб-сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

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-го 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 НР, 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

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 АД и уменьшению преднагрузки и

постнагрузки, что может оказывать благоприятное влияние на ремоделирование сердца и диастолическую функцию, а также 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 в 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 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. Дапаглифлозин не нарушает нормальную продукцию эндогенной глюкозы в ответ на гипогликемию. Действие дапаглифлозина не зависит от секреции инсулина и чувствительности к инсулину. В клинических исследованиях дапаглифлозина отмечалось улучшение функции бета-клеток (тест HOMA, homeostasis model assessment).

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

Фармакодинамические эффекты

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

дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут длительно (до 2 лет), выведение глюкозы поддерживалось на протяжении всего курса терапии.

Выведение глюкозы почками при применении дапаглифлозина также приводит к осмотическому диурезу и увеличению объема мочи. Увеличение объема мочи у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут, сохранялось в течение 12 недель и составляло примерно 375 мл/сутки. Увеличение объема мочи сопровождалось небольшим и транзиторным повышением выведения натрия почками, что не приводило к изменению концентрации натрия в сыворотке крови.

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

Клиническая эффективность и безопасность

Сахарный диабет 2-го типа

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

Для оценки эффективности контроля гликемии и безопасности дапаглифлозина было проведено 14 двойных слепых рандомизированных контролируемых клинических исследований с участием 7 056 взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, в которых 4 737 пациентов получали дапаглифлозин. 12 исследований предусматривали период лечения продолжительностью 24 недели, 8 исследований – дополнительный период долгосрочного лечения от 24 до 80 недель (общая продолжительность исследований до 104 недель), 1 исследование предусматривало период лечения продолжительностью 28 недель, и еще 1 исследование – период лечения продолжительностью 52 недели с дополнительными периодами долгосрочного лечения продолжительностью 52 и 104 недели (общая продолжительность исследования – 208 недель). Средняя продолжительность сахарного диабета 2-го типа у пациентов варьировала от 1,4 до 16,9 лет. У 50 % пациентов было нарушение функции почек легкой степени тяжести, у 11 % пациентов – нарушение функции почек средней степени тяжести. 51 % пациентов были мужского пола, 84 % принадлежали к европеоидной расе, 8 % – к монголоидной расе, 4 % – к негроидной расе, а 4 % – к другим расовым группам. У 81 % пациентов значение индекса массы тела (ИМТ) составило ≥ 27 кг/м². Кроме того, было проведено два плацебо-контролируемых исследования продолжительностью 12 недель у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с неадекватным контролем гликемии и

артериальной гипертензии. Для оценки эффекта дапаглифлозина в дозе 10 мг по сравнению с плацебо в отношении сердечно-сосудистых и почечных исходов было проведено исследование сердечно-сосудистых исходов DECLARE, в котором приняли участие 17 160 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием или без него.

Контроль гликемии

Моноterapia

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

В дополнительном периоде лечения снижение уровня HbA1c сохранялось вплоть до 102 недели (скорректированное среднее изменение относительно исходного уровня:

-0,61 % и -0,17 % для дапаглифлозина 10 мг и плацебо соответственно).

Таблица 2. Результаты, полученные через 24 недели (LOCF¹) в плацебо-контролируемом исследовании применения дапаглифлозина в качестве монотерапии

	Моноterapia	
	Дапаглифлозин 10 мг	Плацебо
N²	70	75
HbA1c (%)		
Исходный уровень (среднее)	8,01	7,79
Изменение относительно исходного уровня ³	-0,89	-0,23
Разность относительно плацебо ³	-0,66 ⁴	
(95 % ДИ)	(-0,96, -0,36)	
% пациентов, достигших уровня HbA1c < 7 %		
Значение, скорректированное относительно исходного уровня	50,8 ⁵	31,6
Масса тела (кг)		
Исходный уровень (среднее)	94,13	88,77
Изменение относительно исходного уровня ³	-3,16	-2,19
Разность относительно плацебо ³	-0,97	
(95 % ДИ)	(-2,20, 0,25)	

N – количество пациентов, ДИ – доверительный интервал.

Примечание.

- ¹ LOCF: перенос данных последнего (до применения неотложной терапии для пациентов, у которых она применялась) наблюдения вперед.
- ² Все рандомизированные пациенты, получившие не менее 1 дозы исследуемого препарата в двойном слепом режиме в краткосрочном двойном слепом периоде.
- ³ Среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов, скорректированное относительно исходного уровня.
- ⁴ $p < 0,0001$ для различия с плацебо.
- ⁵ Ввиду выполнения последовательного статистического анализа вторичных конечных точек оценку статистической значимости не проводили.

Комбинированная терапия

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

Таблица 3. Результаты, полученные через 52 недели (LOCF¹) в сравнительном исследовании с активным контролем по оценке добавления дапаглифлозина и глипизида к терапии с метформином

Показатель	Дапаглифлозин в добавление к метформину	Глипизид в добавление к метформину
N ²	400	401

НbA1c (%)		
Исходный уровень (среднее)	7,69	7,74
Изменение относительно исходного уровня ³	-0,52	-0,52
Разность относительно терапии глипизидом в сочетании с метформином ³	0,00 ⁴	
(95 % ДИ)	(-0,11, 0,11)	
Масса тела (кг)		
Исходный уровень (среднее)	88,44	87,60
Изменение относительно исходного уровня ³	-3,22	1,44
Разность относительно терапии глипизидом в сочетании с метформином ³	-4,65 ⁵	
(95 % ДИ)	(-5,14, -4,17)	

Примечание.

- ¹ LOCF: перенос данных последнего наблюдения вперед.
- ² Рандомизированные и получавшие лечение пациенты с исходной оценкой и как минимум одной оценкой эффективности после исходного уровня.
- ³ Среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов, скорректированное относительно исходного уровня.
- ⁴ Не меньшая эффективность по сравнению с терапией глипизидом в сочетании с метформином.
- ⁵ $p < 0,0001$.

Применение дапаглифлозина в качестве добавления к терапии метформином, глимепиридом, метформином и производным сульфонилмочевины, ситаглиптином (с метформином или без него) или препаратом инсулина привело к статистически значимому уменьшению уровня НbA1c через 24 недели по сравнению с приемом плацебо ($p < 0,0001$; таблицы 4, 5, 6).

Уменьшение уровня НbA1c, наблюдаемое через 24 недели, носило устойчивый характер в исследованиях добавления дапаглифлозина (к глимепириду или препарату инсулина) согласно данным, полученным вплоть до 48 недель терапии (глимепирид) и 104 недель терапии (препарат инсулина). Через 48 недель применения дапаглифлозина в качестве добавления к терапии ситаглиптином (с метформином или без него) скорректированное среднее изменение относительно исходного уровня для дапаглифлозина в дозе 10 мг и плацебо составило -0,30 % и 0,38 % соответственно. В исследовании дапаглифлозина в качестве добавления к терапии метформином уменьшение уровня НbA1c сохранялось вплоть до 102 недели (скорректированное среднее изменение относительно исходного

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

Таблица 4. Результаты плацебо-контролируемых исследований дапаглифлозина в качестве добавления к терапии метформином или ситаглиптином (с метформином или без него) продолжительностью 24 недели (LOCF³)

	Комбинированная терапия (добавление)			
	Метформин ¹		Ингибитор ДПП-4 (ситаглиптин ²) ± метформин ¹	
	Дапаглифлозин 10 мг	Плацебо	Дапаглифлозин 10 мг	Плацебо
N⁴	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Исходный уровень (среднее)	7,92	8,11	7,90	7,97
Изменение относительно исходного уровня ⁵	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Разность относительно плацебо ⁵	-0,54 ⁶		-0,48 ⁶	
(95 % ДИ)	(-0,74, -0,34)		(-0,62, -0,34)	

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

Примечание.

¹ Метформин ≥ 1500 мг/сутки.

² Ситаглиптин 100 мг/сутки.

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

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

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

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

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

Таблица 5. Результаты плацебо-контролируемых исследований дапаглифлозина в качестве добавления к терапии производным сульфонилмочевины (глимепирид) или метформином и производным сульфонилмочевины продолжительностью 24 недели

	Комбинированная терапия (добавление)	
	Производное сульфонилмочевины (глимепирид) ¹	Производное сульфонилмочевины в сочетании с метформином ²

	Дапаглифлозин 10 мг	Плацебо	Дапаглифлозин 10 мг	Плацебо
N ³	151	145	108	108
HbA1c (%)⁴				
Исходный уровень (среднее)	8,07	8,15	8,08	8,24
Изменение относительно исходного уровня ⁵	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Разность относительно плацебо ⁵	-0,68 ⁸		-0,69 ⁸	
(95 % ДИ)	(-0,86, -0,51)		(-0,89, -0,49)	
% пациентов, достигших уровня HbA1c < 7 % (LOCF)⁶				
Значение, скорректированное относительно исходного уровня	31,7 ⁸	13,0	31,8 ⁸	11,1
Масса тела (кг) (LOCF)⁶				
Исходный уровень (среднее)	80,56	80,94	88,57	90,07
Изменение относительно исходного уровня ⁵	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Разность относительно плацебо ⁵	-1,54 ⁸		-2,07 ⁸	
(95 % ДИ)	(-2,17, -0,92)		(-2,79, -1,35)	

Примечание.

¹ Глимепирид 4 мг/сут.

² Метформин (лекарственные формы с немедленным или пролонгированным высвобождением) в дозе $\geq 1\,500$ мг/сут в сочетании с максимальной переносимой дозой

(должна составлять не менее половины максимальной дозы) производного сульфонилмочевины в течение как минимум 8 недель до включения в исследование.

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

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

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

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

⁷ LRM: продольный анализ повторных измерений.

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

Таблица 6. Результаты, полученные через 24 недели (LOCF¹) в плацебо- контролируемом исследовании дапаглифлозина в качестве комбинированной терапии с инсулином (в качестве монотерапии или в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами)

Показатель	Дапаглифлозин 10 мг в комбинации с инсулином ± пероральные гипогликемические препараты ⁷	Плацебо в комбинации с инсулином ± пероральные гипогликемические препараты ⁷
N²	194	193
HbA1c (%)		
Исходный уровень (среднее)	8,58	8,46
Изменение относительно исходного уровня ³	-0,90	-0,30
Разность относительно плацебо ³ (95 % ДИ)	-0,60 ⁴ (-0,74, -0,45)	
Масса тела (кг)		
Исходный уровень (среднее)	94,63	94,21
Изменение относительно исходного уровня ³	-1,67	0,02
Разность относительно плацебо ³ (95 % ДИ)	-1,68 ⁴ (-2,19, -1,18)	
Средняя суточная доза		

инсулина (ЕД)⁶			
Исходный	уровень	77,96	73,96
(среднее)			
Изменение	относительно	-1,16	5,08
исходного уровня ³			
Разность относительно плацебо ³		-6,23 ⁴	11,0
(95 % ДИ)		(-8,84, -3,63)	
Пациенты со снижением средней		19,7 ⁵	
суточной дозы инсулина не менее			
чем на 10 % (%)			

Примечание.

- 1 LOCF: перенос данных последнего (до или в дату первого повышения дозы инсулина, при необходимости) наблюдения вперед.
- 2 Все рандомизированные пациенты, получившие не менее 1 дозы исследуемого препарата в двойном слепом режиме в краткосрочном двойном слепом периоде.
- 3 Среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов, скорректированное относительно исходного уровня и наличия перорального гипогликемического препарата.
- 4 $p < 0,0001$ для различия относительно терапии плацебо в сочетании с инсулином $\pm$ пероральный гипогликемический препарат.
- 5 $p < 0,05$ для различия относительно терапии плацебо в сочетании с инсулином $\pm$ пероральный гипогликемический препарат.
- 6 Повышение дозы препарата инсулина (включая инсулин короткого действия, инсулин средней продолжительности действия и базальный инсулин) допускалось только в случае соответствия пациентов предварительно заданным критериям концентрации глюкозы в плазме крови натощак.
- 7 Исходно 50 % пациентов получали монотерапию препаратом инсулина; 50 % пациентов в дополнение к терапии инсулином принимали 1 или 2 пероральных гипогликемических препарата: из этой группы 80 % принимали только метформин, 12 % принимали метформин в комбинации с производным сульфонилмочевины, а остальные пациенты принимали другие пероральные гипогликемические препараты.

Комбинированная терапия с метформином у пациентов, ранее не получавших терапию

В общей сложности 1 236 пациентов с неадекватным контролем сахарного диабета 2-го типа ($HbA1c \geq 7,5\%$ и $\leq 12\%$), ранее не получавших терапию, приняли участие в 2 исследованиях с активным контролем продолжительностью 24 недели для оценки эффективности и безопасности комбинированной терапии дапаглифлозином (5 мг или

10 мг) в сочетании с метформином у пациентов, ранее не получавших терапию, по сравнению с монотерапией.

Лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг в комбинации с метформином (в дозе до 2 000 мг в сутки) обеспечило статистически значимое улучшение уровня HbA1c по сравнению с монотерапией (таблица 7) и привело к более выраженному снижению концентрации глюкозы в плазме крови натощак (ГПН) (по сравнению с монотерапией) и массы тела (по сравнению с терапией метформином).

Таблица 7. Результаты, полученные через 24 недели (LOCF¹) в сравнительном исследовании с активным контролем по оценке комбинированной терапии дапаглифлозином и метформином у пациентов, ранее не получавших терапию

Показатель	Дапаглифлозин 10 мг в сочетании с метформином	Дапаглифлозин 10 мг	Метформин
N²	211 ²	219 ²	208 ²
HbA1c (%)			
Исходный уровень (среднее)	9,10	9,03	9,03
Изменение относительно исходного уровня ³	-1,98	-1,45	-1,44
Разность относительно терапии дапаглифлозином ³	-0,53 ⁴		
(95 % ДИ)	(-0,74, -0,32)		
Разность относительно терапии метформином ³	-0,54 ⁴	-0,01	
(95 % ДИ)	(-0,75, -0,33)	(-0,22, 0,20)	

Примечание.

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

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

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

⁴ $p < 0,0001$.

Комбинированная терапия с эксенатидом пролонгированного действия

В двойном слепом исследовании с активным контролем продолжительностью 28 недель сравнивали комбинированную терапию дапаглифлозином и эксенатидом

пролонгированного действия (агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1)) с монотерапией дапаглифлозином и монотерапией эксенатидом пролонгированного действия у пациентов с неадекватным контролем гликемии при монотерапии метформином ($HbA1c \geq 8\%$ и $\leq 12\%$). Во всех группах лечения было отмечено снижение уровня $HbA1c$ по сравнению с исходным уровнем. В группе комбинированной терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг и эксенатидом пролонгированного действия было показано более выраженное снижение уровня $HbA1c$ относительно исходного уровня по сравнению с монотерапией дапаглифлозином и монотерапией эксенатидом пролонгированного действия (таблица 8).

Таблица 8. Результаты исследования терапии дапаглифлозином и эксенатидом пролонгированного действия по сравнению с монотерапией дапаглифлозином и монотерапией эксенатидом пролонгированного действия (пациенты популяции с назначенным лечением (ITT)) в комбинации с метформином продолжительностью 28 недель

Показатель	Дапаглифлозин 10 мг 1 раз сутки в комбинации с эксенатидом пролонгированного действия 2 мг 1 раз в неделю	Дапаглифлозин 10 мг 1 раз сутки в комбинации с плацебо 1 раз в неделю	Эксенатид пролонгированного действия 2 мг 1 раз в неделю в комбинации с плацебо 1 раз в сутки
N	228	230	227
$HbA1c$ (%)			
Исходный уровень (среднее)	9,29	9,25	9,26
Изменение относительно исходного уровня ¹	-1,98	-1,39	-1,60
Средняя разность в изменении относительно исходного уровня между комбинированной терапией и терапией одним препаратом (95 % ДИ)		-0,59 ² (-0,84, -0,34)	-0,38 ³ (-0,63, -0,13)
% пациентов, достигших уровня $HbA1c < 7\%$	44,7	19,1	26,9
Масса тела (кг)			

Исходный уровень (среднее)	92,13	90,87	89,12
Изменение относительно исходного уровня ¹	-3,55	-2,22	-1,56
Средняя разность в изменении относительно исходного уровня между комбинированной терапией и терапией одним препаратом (95 % ДИ)		-1,33 ² (-2,12, -0,55)	-2,00 ² (-2,79, -1,20)

Примечание.

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

² $p < 0,001$.

³ $p < 0,01$.

Все значения p скорректированы с поправкой на множественность.

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

Концентрация глюкозы в плазме крови натощак

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

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

(-45,8 мг/дл) в группе монотерапии эксенатидом ($p < 0,001$).

В специальном исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м² терапия дапаглифлозином привела к снижению ГПН через 24 недели: -1,19 ммоль/л (-21,46 мг/дл) по сравнению с -0,27 ммоль/л (-4,87 мг/дл) в группе плацебо ($p = 0,001$).

Концентрация глюкозы в плазме крови после приема пищи

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

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

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

Масса тела

Применение дапаглифлозина в дозе 10 мг в качестве добавления к терапии метформином, глимепиридом, метформином и производным сульфонилмочевины, ситаглиптином (с метформином или без него) или препаратами инсулина приводило к статистически значимому снижению массы тела через 24 недели ($p < 0,0001$, таблицы 4, 5). Эти эффекты носили устойчивый характер в долгосрочных исследованиях. Через 48 недель разность значений, полученных в группе добавления дапаглифлозина к терапии ситаглиптином (с метформином или без него) и в группе, получавшей плацебо, составила -2,22 кг. Через 102 недели разность значений, полученных в группе добавления дапаглифлозина к терапии метформином и в группе, получавшей плацебо, и разность значений, полученных в группе добавления дапаглифлозина к терапии инсулином и в группе, получавшей плацебо, составила -2,14 кг и -2,88 кг соответственно.

При применении в качестве добавления к терапии метформином в исследовании не меньшей эффективности с активным контролем дапаглифлозин приводил к статистически значимому снижению массы тела по сравнению с применением глипизида (на -4,65 кг через 52 недели ($p < 0,0001$, таблица 3)), которое сохранялось через 104 и 208 недель (-5,06 кг и -4,38 кг соответственно).

Применение дапаглифлозина в дозе 10 мг в качестве комбинированной терапии с эксенатидом пролонгированного действия привело к статистически значимо большему снижению массы тела по сравнению с монотерапией каждым препаратом в отдельности (таблица 8).

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

Артериальное давление

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

Комбинированная терапия дапаглифлозином в дозе 10 мг в комбинации с эксенатидом пролонгированного действия приводила к статистически значимо большему снижению САД через 28 недель (-4,3 мм рт. ст.) по сравнению с монотерапией дапаглифлозином (-1,8 мм рт. ст., $p < 0,05$) и монотерапией эксенатидом пролонгированного действия (-1,2 мм рт. ст., $p < 0,01$).

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

САД, скорректированному с учетом плацебо, в среднем на 3,1 и 4,3 мм рт. ст. соответственно.

В специальном исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м² через 24 недели терапия дапаглифлозином привела к снижению САД в положении сидя: -4,8 мм рт. ст. по сравнению с -1,7 мм рт. ст. в группе плацебо ($p < 0,05$).

Контроль гликемии у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (хроническая болезнь почек стадии 3А, рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м²)

Эффективность дапаглифлозина была оценена в специальном исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м² неадекватным контролем гликемии при стандартном лечении. Терапия дапаглифлозином привела к уменьшению уровня HbA1c и массы тела по сравнению с плацебо (таблица 9).

Таблица 9. Результаты, полученные через 24 недели в плацебо-контролируемом исследовании применения дапаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м²

	Дапаглифлозин ¹ 10 мг	Плацебо ¹
N²	159	161
HbA1c (%)		
Исходный уровень (среднее)	8,35	8,03
Изменение относительно исходного уровня ²	-0,37	-0,03
Разность относительно плацебо ²	-0,34 ⁴	
(95 % ДИ)	(-0,53, -0,15)	
Масса тела (кг)		
Исходный уровень (среднее)	92,51	88,30
Изменение (%) относительно исходного уровня ³	-3,42	-2,02
Разность в изменении (%) относительно плацебо ³	-1,43 ⁴	
(95 % ДИ)	(-2,15, -0,69)	

Примечание.

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

² Среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов, скорректированное относительно исходного уровня.

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

⁴ $p < 0,001$.

Пациенты с исходным уровнем $HbA1c \geq 9\%$

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

Сердечно-сосудистые и почечные исходы

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

Из 17 160 рандомизированных пациентов у 6 974 (40,6 %) было диагностировано сердечно-сосудистое заболевание, а у 10 186 (59,4 %) таковое отсутствовало. В общей сложности 8 582 пациента были рандомизированы в группу применения дапаглифлозина в дозе 10 мг, а 8 578 пациентов – в группу плацебо; медиана длительности наблюдения составила 4,2 года.

Средний возраст пациентов исследуемой популяции составил 63,9 года, 37,4 % пациентов были женского пола. В общей сложности 22,4 % пациентов страдали сахарным диабетом 2-го типа на протяжении ≤ 5 лет, средняя продолжительность сахарного диабета 2-го типа составила 11,9 лет. Среднее значение уровня $HbA1c$ составляло 8,3 %, средний ИМТ – 32,1 кг/м².

Исходно у 10,0 % пациентов в анамнезе отмечалась сердечная недостаточность. Средняя рСКФ составила 85,2 мл/мин/1,73 м². У 7,4 % пациентов рСКФ была менее 60 мл/мин/1,73 м². У 30,3 % пациентов наблюдалась микро- или макроальбуминурия (соотношение А/Кр мочи) ≥ 30 и ≤ 300 мг/г или > 300 мг/г соответственно.

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

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

Основные сердечно-сосудистые события

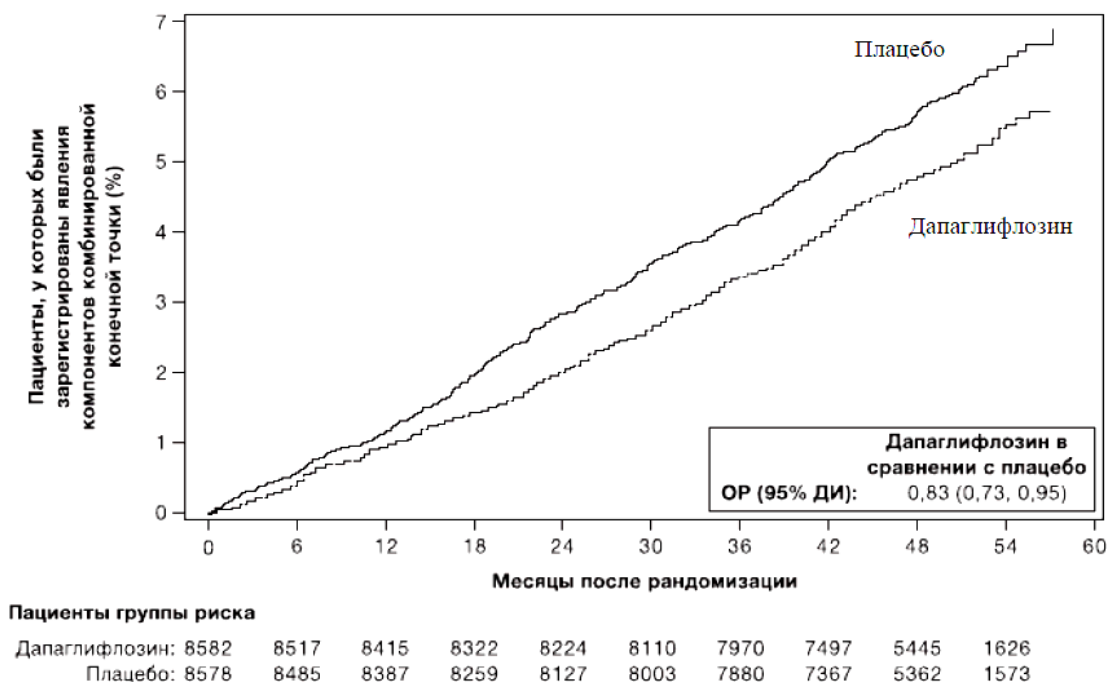
Дапаглифлозин в дозе 10 мг продемонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с плацебо в отношении комбинированной конечной точки, включающей смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда или ишемический инсульт (одностороннее значение $p < 0,001$).

Хроническая сердечная недостаточность или смерть по причине сердечно-сосудистой патологии

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

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 (рСКФ) и регион.

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

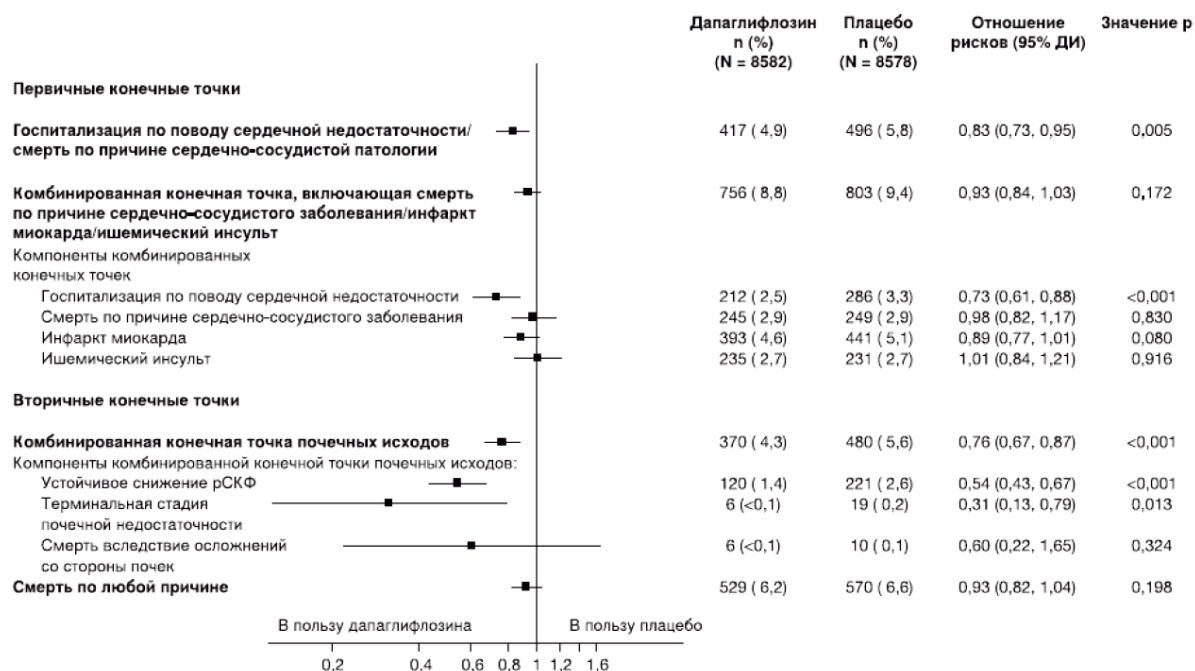


Примечание.

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

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

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



Примечание.

Комбинированная конечная точка почечных исходов включает: устойчивое подтвержденное снижение рСКФ на $\geq 40\%$ до рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и (или) терминальную стадию почечной недостаточности (диализ ≥ 90 дней или трансплантация почки, устойчивый подтвержденный показатель рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м²), и (или) смерть вследствие осложнений со стороны почек или смерть по причине сердечно-сосудистого заболевания.

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

Нефропатия

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

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

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

Дети

Сахарный диабет 2-го типа

В клиническом исследовании у детей и подростков в возрасте от 10 до 24 лет с сахарным диабетом 2-го типа 39 пациентов были рандомизированы в группу дапаглифлозина в дозе 10 мг, а 33 пациента – в группу плацебо в качестве комбинированной терапии с метформином, инсулином или с комбинацией метформина и инсулина. На момент рандомизации 74 % пациентов были младше 18 лет. Скорректированное среднее изменение уровня HbA1c от исходного уровня до 24 недели при применении дапаглифлозина по сравнению с плацебо составило -0,75 % (95 % ДИ: -1,65, 0,15). В возрастной группе младше 18 лет скорректированное среднее изменение уровня HbA1c при применении дапаглифлозина по сравнению с плацебо составило -0,59 % (95 % ДИ: -1,66, 0,48). В возрастной группе от 18 лет и старше среднее изменение уровня HbA1c относительно исходного уровня составило -1,52 % в группе, получавшей дапаглифлозин (n = 9), и 0,17 % в группе, получавшей плацебо (n = 6). Эффективность и безопасность были аналогичны соответствующим показателям, наблюдаемым у взрослых пациентов, получающих дапаглифлозин. Дальнейшее подтверждение безопасности и переносимости было получено в дополнительном периоде исследования, предназначенном для оценки безопасности, продолжительностью 28 недель (см. раздел 4.2.).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь дапаглифлозин быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте; он может приниматься как во время приема пищи, так и вне его. Максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) дапаглифлозина обычно достигается в

течение 2 часов после приема натошак. Средние геометрические значения $C_{\max}$ и AUC для дапаглифлозина в равновесном состоянии после приема его приема в дозе 10 мг один раз в сутки составляли 158 нг/мл и 628 нг·ч/мл соответственно. Абсолютная биодоступность дапаглифлозина при приеме внутрь в дозе 10 мг составляет 78 %. Прием пищи с высоким содержанием жиров снижал $C_{\max}$ дапаглифлозина на 50 %, удлинял время достижения максимальной концентрации в плазме крови ($T_{\max}$) 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 крови. У пациентов с различными заболеваниями, например, с нарушениями функции почек или печени, этот показатель не изменялся. Средний объем распределения дапаглифлозина в равновесном состоянии составил 118 л.

Биотрансформация

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

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

Элиминация

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. Средний общий системный клиренс дапаглифлозина при внутривенном введении составлял 207 мл/мин. Дапаглифлозин и его метаболиты выводятся преимущественно почками, и только менее 2 % выводится в неизменном 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.

Линейность

Экспозиция дапаглифлозина увеличивалась пропорционально увеличению дозы в диапазоне от 0,1 до 500 мг, а фармакокинетические свойства дапаглифлозина не изменялись с течением времени при многократном ежедневном приеме в течение до 24 недель.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Почечная недостаточность

В равновесном состоянии (прием дапаглифлозина в дозе 20 мг в течение 7 дней) системная экспозиция дапаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2-го 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-го 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-го 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. Неизвестно, оказывает ли гемодиализ влияние на экспозицию дапаглифлозина. Влияние снижения функции почек на системную экспозицию препарата оценивали на популяционной фармакокинетической модели. Спрогнозированная моделью AUC была выше у пациентов с хронической болезнью почек по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек и существенно не различалась у пациентов с хронической болезнью почек с сахарным диабетом 2-го типа или без него, что согласуется с ранее полученными данными.

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (классы А и В по шкале Чайлд-Пью) 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 коррекции 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 шкале 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.

Дети

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

5.3. Данные доклинической безопасности

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

Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

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

В исследовании токсичности на неполовозрелых животных при непосредственном применении дапаглифлозина у молодых крыс в возрасте от 21 до 90 дней о расширении почечных лоханок и почечных канальцев сообщалось при применении всех уровней доз; экспозиция у потомства при самой низкой испытываемой дозе превышала максимальную рекомендуемую дозу для человека в ≥ 15 раз. Также при применении всех уровней доз наблюдали дозозависимое увеличение массы почек и макроскопические признаки гипертрофии почек. Расширение почечных лоханок и

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Лактозы моногидрат

Гидроксипропилцеллюлоза

Кросповидон

Натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка

Пленкообразующая смесь:

- поливиниловый спирт

- макрогол 3350

- титана диоксид (E171)

- тальк

Краситель железа оксид желтый (E172)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Лекарственный препарат не требует специальных условий хранения.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 14 или 15 таблеток в блистере из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и алюминиевой фольги.

По 3, 6, 9 или 10 блистеров (по 10 таблеток), или по 1, 2, 4 или 7 блистеров (по 14 таблеток) или по 2, 4 или 6 блистеров (по 15 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

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

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

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

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Республика Беларусь

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

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

Тел.: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

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

Тел.: +7 (727) 311 08 09

Адрес эл. почты: info.kz@krka.biz

Республика Армения

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

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

Тел.: +374 11 560011

Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

Кыргызская Республика

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

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

Тел.: +996 (312) 66 22 50

Адрес эл. почты: info.kg@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001492)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 2 декабря 2022 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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