

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дориван, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Дориван, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дапаглифлозин.

Дориван, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5 мг дапаглифлозина (в виде 6,15 мг дапаглифлозина пропиленгликоля моногидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3., 4.4.).

Дориван, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10 мг дапаглифлозина (в виде 12,3 мг дапаглифлозина пропиленгликоля моногидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Дориван, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета с гравировкой «Н2» на одной стороне.

Дориван, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой:

Ромбовидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета с гравировкой «Н3» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Дориван показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

Сахарный диабет 2 типа

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

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

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

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

Хроническая сердечная недостаточность

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

Хроническая болезнь почек

Хроническая болезнь почек у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (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 Дориван следует оценить состояние водно-солевого обмена и, при необходимости, восполнить объем циркулирующей крови (ОЦК).

Режим дозирования

Сахарный диабет 2 типа

Монотерапия

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

Комбинированная терапия

Рекомендованная доза препарата Дориван 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 Дориван с инсулином или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производным сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина.

Стартовая комбинированная терапия с метформином

Рекомендованная доза препарата Дориван 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 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

Рекомендованная доза препарата Дориван составляет 10 мг один раз в сутки.

Хроническая сердечная недостаточность

Рекомендованная доза препарата Дориван составляет 10 мг один раз в сутки.

Хроническая болезнь почек

Рекомендованная доза препарата Дориван составляет 10 мг один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы в зависимости от функции почек не требуется.

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

Эффективность дапаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в отношении снижения уровня глюкозы крови 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.

Применение препарата Дориван не рекомендуется для лечения хронической болезни почек у пациентов с поликистозом почек или у пациентов, которым требуется или которые

недавно получали иммуносупрессивную терапию почечной недостаточности. Ожидается, что дапаглифлозин не будет эффективен у этих групп пациентов.

Рекомендации по дозированию препарата в зависимости от показателей рСКФ

рСКФ (мл/мин/1,73 м²)	Рекомендованная доза
рСКФ 45 или выше	Коррекции дозы не требуется.
рСКФ менее 45 до 25	Коррекции дозы не требуется. Применение препарата Дориван не рекомендуется для улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа.
рСКФ менее 25	Противопоказано для начала терапии, однако пациенты могут продолжать терапию для уменьшения риска снижения рСКФ, наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.
Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, требующая проведения диализа	Противопоказано.

Пациенты с нарушением функции печени

При нарушениях функции печени легкой или средней степени тяжести нет необходимости корректировать дозу препарата. Пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. При хорошей переносимости доза может быть увеличена до 10 мг (см. разделы 4.4., 5.2.).

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекции дозы дапаглифлозина не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность дапаглифлозина у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, не разжевывая, независимо от времени приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность или наличие в анамнезе ангионевротического отека к дапаглифлозину и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленным в разделе 6.1.
- Сахарный диабет 1 типа.
- Диабетический кетоацидоз.
- Нарушение функции почек при $\text{pСКФ} < 25 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ (для начала терапии).
- Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, требующая проведения диализа.
- Наследственная непереносимость лактозы, дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности дапаглифлозина в данной возрастной популяции).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Общее указание

Дапаглифлозин противопоказан пациентам с сахарным диабетом 1 типа (см. подраздел «Диабетический кетоацидоз» далее по тексту раздела).

Нарушение функции почек

Из-за ограниченного опыта противопоказано начинать лечение дапаглифлозином у пациентов с $\text{СКФ} < 25 \text{ мл/мин}$.

Эффективность дапаглифлозина в отношении снижения уровня глюкозы зависит от функции почек и уменьшается у пациентов с pСКФ менее $45 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ и, вероятно, отсутствует у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (см. разделы 4.2., 5.1. и 5.2.).

В одном исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с нарушением функции почек средней степени тяжести ($\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) нежелательные реакции в виде повышения концентрации 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. и 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, 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.

При подозрении на диабетический кетоацидоз лечение дапаглифлозином следует немедленно прекратить.

Лечение следует приостановить у пациентов, госпитализированных в связи с обширными хирургическими вмешательствами и 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 сахарным диабетом 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 SGL T2 у таких пациентов.

У пациентов с диабетическим кетоацидозом, возникшим во время лечения ингибитором SGLT2, не рекомендуется возобновление терапии ингибитором SGL T2, 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 противопоказан для лечения пациентов с сахарным диабетом 1 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 потенциально угрожающее жизни заболевание, которое требует неотложного хирургического вмешательства и применения антибиотиков. Пациенту рекомендуется обратиться к врачу в том случае, если у него появились симптомы боли, чувствительности при прикосновении, эритема или отек в области гениталии или области промежности, которые сопровождаются лихорадкой и недомоганием. Известно, что урогенитальная инфекция либо абсцесс промежности могут предшествовать некротизирующему фасцииту. В том случае, если имеется подозрение на гангрену Фурнье, применение дапаглифлозина должно быть прекращено и начато незамедлительное лечение (включая антибиотики и хирургическую обработку).

Инфекции мочевыводящих путей

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

Пациенты пожилого возраста

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 II типа 1. Для пациентов пожилого возраста применимы те же рекомендации в отношении функции почек, что и для других пациентов (см. разделы 4.2. и 4.8.).

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 сахарного диабета 2 типа и альбуминурии отсутствует. Пациенты с альбуминурией могут получить больше пользы от лечения дапаглифлозином.

Повышение гематокрита

При лечении дапаглифлозином наблюдалось повышение гематокрита (см. раздел 4.8). Пациенты с выраженным повышением гематокрита должны находиться под наблюдением и обследоваться на предмет возможного заболевания крови.

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 типа. Неизвестно, является ли это эффектом препаратов класса SGLT2. Пациентам с сахарным диабетом 2 типа важно рекомендовать постоянный профилактический уход за стопами.

Оценки результатов анализа мочи

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

Вспомогательные вещества

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

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 секрецию инсулина (см. разделы 4.2., 4.8.).

Фармакокинетическое взаимодействие

Метаболизм дапаглифлозина в основном осуществляется посредством глюкуронидной конъюгации под действием 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 взаимодействий с участием здоровых добровольцев, преимущественно принимавших однократную дозу препарата, показали, что метформин, пиоглитазон, ситаглиптин, глимепирид, воглибоза, гидрохлоротиазид, буметанид, валсартан или симвастатин не оказывают влияния на фармакокинетику дапаглифлозина.

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

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

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

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

Лактация

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

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

Исследование 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 типа

В клинических исследованиях более 15000 пациентов с сахарным диабетом 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 сахарном диабете 2 типа 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 побочными реакциями, отмеченными в клинических исследованиях, были инфекции половых органов.

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 сахарным диабетом 2 типа и пациенты без диабета, а также пациенты с $\text{pСКФ} \geq 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$. В исследовании сердечно-сосудистых исходов при применении дапаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с фракцией выброса левого желудочка $> 40\%$ (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 сахарным диабетом 2 типа и без диабета, а также пациенты с $\text{pСКФ} \geq 25 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$.

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 сахарным диабетом 2 типа, без сахарного диабета 2 типа, с $\text{pСКФ} \geq 25$ и $\leq 75 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ и альбуминурией (соотношение альбумин/креатинин в моче (А/Кр мочи) ≥ 200 и $\leq 5000 \text{ мг/г}$). Лечение продолжали, если pСКФ снижалась менее $25 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$. 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 классифицировали по системно-органным классам и частоте с использованием следующих категорий: 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 (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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 сахарном диабете 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* – 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* –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 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 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 сахарным диабетом 2 типа (DECLARE). Частота основана на годовом показателе.

* Отмечены у ≥ 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 ($< 0,1$ %) 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 серьезная нежелательная реакция зарегистрирована у 1 пациента. В группе дапаглифлозина у 7 пациентов (0,3 %) были отмечены нежелательные реакции, которые привели к прекращению лечения вследствие развития генитальных инфекций, и ни у одного пациента в группе плацебо. В исследовании DELIVER у 1 пациента ($< 0,1$ %) в каждой группе лечения отмечена серьезная нежелательная реакция в виде генитальных инфекций. В группе дапаглифлозина у 3 пациентов (0,1 %) отмечены нежелательные реакции, приводившие к прекращению лечения ввиду генитальных инфекций, а в группе плацебо пациентов с такими явлениями не было.

В исследовании DAPA-CKD было 3 пациента (0,1 %) с серьезными нежелательными реакциями в виде генитальных инфекций в группе дапаглифлозина и ни одного пациента с такими явлениями в группе плацебо. В группе дапаглифлозина у 3 пациентов (0,1 %) отмечены нежелательные реакции, которые привели к прекращению лечения из-за генитальных инфекций, а в группе плацебо пациентов с такими явлениями не было. О развитии серьезных нежелательных реакций в виде генитальных инфекций и нежелательных реакций в виде генитальных инфекций, приводивших к прекращению лечения, у пациентов без сахарного диабета 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 сахарным диабетом 2 типа и медианой продолжительности терапии 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 типа.

В исследованиях дапаглифлозина в качестве монотерапии, комбинированной терапии с метформином и комбинированной терапии с ситаглиптином (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 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. 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. Тяжелая гипогликемия зарегистрирована у 58 пациентов (0,7 %), получавших дапаглифлозин, и у 83 пациентов (1,0 %), получавших плацебо.

В исследовании DAPA-HF тяжелая гипогликемия зарегистрирована у 4 пациентов (0,2 %) как в группе дапаглифлозина, так и в группе плацебо. В исследовании DELIVER случаи тяжелой гипогликемии зарегистрированы у 6 пациентов (0,2 %) в группе дапаглифлозина и у 7 пациентов (0,2 %) в группе плацебо. Случаи тяжелой гипогликемии наблюдались только у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

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

Снижение ОЦК

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

В исследовании DECLARE количество пациентов с симптомами, указывающими на снижение ОЦК, было сбалансировано между группами лечения: 213 (2,5 %) и 207 (2,4 %) в группах дапаглифлозина и плацебо, соответственно. Серьезные нежелательные реакции были зарегистрированы у 81 (0,9 %) и 70 (0,8 %) пациентов в группе дапаглифлозина и плацебо, соответственно. В целом они были сбалансированы между группами лечения по возрастным категориям, применению диуретиков, АД и применению ингибиторов АПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина II типа 1. Среди пациентов с исходной рСКФ <

60 мл/мин/1,73 м² в группе дапаглифлозина отмечено 19 случаев серьезных нежелательных реакций, указывающих на снижение ОЦК, и 13 – в группе плацебо.

В исследовании DAPA-HF количество пациентов с симптомами, указывающими на снижение ОЦК, было сбалансировано между группами лечения: 170 (7,2 %) и 153 (6,5 %) в группах дапаглифлозина и плацебо, соответственно. В группе дапаглифлозина было меньше пациентов с проявлениями серьезных симптомов, указывающих на снижение ОЦК, по сравнению с группой плацебо: 23 (1,0 %) и 38 (1,6 %) пациентов, соответственно. Результаты были одинаковыми независимо от исходного наличия диабета и исходной рСКФ. В исследовании DELIVER количество пациентов с серьезными нежелательными реакциями 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 симптомами, указывающими на снижение ОЦК, составило 120 (5,6 %) в группе дапаглифлозина и 84 (3,9 %) в группе плацебо. В группе дапаглифлозина у 16 пациентов (0,7 %) отмечены серьезные реакции в виде симптомов, указывающих на снижение ОЦК, и у 15 пациентов (0,7 %) в группе плацебо.

Диабетический кетоацидоз при сахарном диабете 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 симптомы возникали равномерно в течение периода исследования. В группе дапаглифлозина из 27 пациентов с диабетическим кетоацидозом 22 получали сопутствующую инсулинотерапию на момент развития реакции. Предрасполагающие к развитию диабетического кетоацидоза факторы были ожидаемыми для популяции с сахарным диабетом 2 типа (см. раздел 4.4.).

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

Инфекции мочевыводящих путей

В объединенных данных по безопасности 13 исследований инфекции мочевыводящих путей чаще отмечены при применении дапаглифлозина 10 мг, чем при применении плацебо

(4,7 % по сравнению с 3,5 %, соответственно; см. раздел 4.4.). Большинство инфекций были слабо или умеренно выраженными; начальный курс стандартной терапии был эффективен, в связи с чем пациенты редко прекращали применение дапаглифлозина. Эти инфекции чаще развивались у женщин, а у пациентов с такими инфекциями в анамнезе они чаще рецидивировали.

В исследовании DECLARE 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.

В исследовании DAPA-HF серьезные нежелательные реакции в виде инфекции мочевыводящих путей были отмечены у 14 пациентов (0,6 %) в группе дапаглифлозина и 17 пациентов (0,7 %) в группе плацебо. В группе дапаглифлозина и плацебо было по 5 пациентов (0,2 %) с нежелательными реакциями, приведшими к прекращению лечения вследствие развития инфекций мочевыводящих путей. В исследовании DELIVER серьезные нежелательные реакции в виде инфекций мочевыводящих путей были отмечены у 41 пациента (1,3 %) в группе дапаглифлозина и 37 пациентов (1,2 %) в группе плацебо. В группе дапаглифлозина у 13 пациентов (0,4 %) отмечены нежелательные явления, приводившие к прекращению лечения вследствие развития инфекций мочевыводящих путей, а в группе плацебо - у 9 пациентов (0,3%).

В исследовании DAPA-CKD серьезные нежелательные реакции в виде инфекций мочевыводящих путей отмечены у 29 пациентов (1,3 %) в группе дапаглифлозина и у 18 пациентов (0,8 %) в группе плацебо. В группе дапаглифлозина было 8 пациентов (0,4 %) с нежелательными реакциями, приведшие к прекращению лечения из-за инфекций мочевыводящих путей, и 3 пациента (0,1 %) в группе плацебо. Количество пациентов, у которых возникли серьезные нежелательные реакции или нежелательные реакции, приводившие к прекращению лечения из-за инфекций мочевыводящих путей, среди пациентов без диабета было небольшим и схожим между группами лечения (6 (0,9 %) по сравнению с 4 (0,6 %) для серьезных нежелательных реакций; 1 (0,1 %) по сравнению с 0 для нежелательных реакций, 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 скорости клубочковой фильтрации). 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 $\text{pСКФ} \geq 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) 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 $< 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ (18,5 % в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с 9,3 % в группе плацебо).

Дополнительная оценка пациентов с нежелательными реакциями, связанными с функцией почек, показала, что у большинства этих пациентов отмечено изменение концентрации креатинина в сыворотке на $\leq 44 \text{ мкмоль/л}$ ($\leq 0,5 \text{ мг/дл}$) 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 ($\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$), 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 $-4,3 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ в группе дапаглифлозина и $-1,1 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ в группе плацебо. Через 20 месяцев изменение pСКФ относительно исходного значения было схожим между группами лечения: $-5,3 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ в группе дапаглифлозина и $-4,5 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ в группе плацебо. В исследовании DELIVER снижение среднего значения pСКФ через 1 месяц составило $-3,7 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ в группе дапаглифлозина и $-0,4 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ в группе плацебо. Через 24 месяца изменение pСКФ относительно исходного значения было схожим в группах лечения: $-4,2 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ в группе дапаглифлозина и $-3,2 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ в группе плацебо.

В исследовании DAPA-CKD pСКФ снижалась с течением времени как в группе дапаглифлозина, так и в группе плацебо. Первоначальное (на 14 день) снижение средней pСКФ составило $-4,0 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ в группе дапаглифлозина и $-0,8 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ в группе плацебо. Через 28 месяцев изменение pСКФ относительно исходного значения составило $-7,4 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ в группе дапаглифлозина и $-8,6 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ 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

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

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Адрес: 0051 г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Отдел мониторинга безопасности лекарств

Телефон: +374 10 20-05-05, +374 96 22-05-05

Электронная почта: info@ampra.am

Интернет-сайт: <http://www.pharm.am>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037 г. Минск, пер. Товарищеский 2а

Отдел фармаконадзора

Телефон: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: <https://rceth.by>

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000 г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Интернет-сайт: <https://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики
Адрес: 720044 г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25
Телефон: 0800 800-26-26
Электронная почта: pharm@dlsmi.kg
Интернет-сайт: <http://www.dlsmi.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

Дапаглифлозин безопасен и хорошо переносится здоровыми добровольцами при однократном приеме в дозах до 500 мг (в 50 раз выше максимальной рекомендуемой дозы). Глюкоза определялась в моче после приема препарата (как минимум, в течение 5 дней после приема дозы 500 мг), при этом не выявлены случаи обезвоживания, артериальной гипотензии, электролитного дисбаланса, клинически значимого влияния на интервал QTc. Частота развития гипогликемии была схожей с частотой при приеме плацебо. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимавших препарат однократно в дозах до 100 мг (в 10 раз выше максимальной рекомендуемой дозы) в течение 2 недель, частота развития гипогликемии была немного выше, чем при приеме плацебо, и не зависела от дозы. Частота развития нежелательных реакций, 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-ого 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. В клинических исследованиях DAPA-HF, DELIVER и DAPA-CKD было показано, что благоприятное влияние дапаглифлозина на сердце и почки зависит не только от снижения концентрации глюкозы в крови и наблюдается не только у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Другие эффекты включают повышение гематокрита и снижение массы тела.

Дапаглифлозин снижает концентрацию глюкозы в крови натощак и после приема пищи за счет уменьшения реабсорбции глюкозы в почечных канальцах, способствуя выведению глюкозы почками. Выведение глюкозы (глюкозурический эффект) наблюдается уже после приема первой дозы препарата, сохраняется в течение последующих 24 часов и продолжается на протяжении всей терапии. Количество глюкозы, выводимой почками за счет этого механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и от скорости клубочковой фильтрации. Таким образом, у пациентов с нормальной концентрацией глюкозы в крови 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.

Фармакодинамические эффекты

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

дозе 10 мг в 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 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Увеличение объема мочи у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг в сутки, сохранялось в течение 12 недель и составляло примерно 375 мл в сутки. Увеличение объема мочи сопровождалось небольшим и транзиторным повышением выведения натрия почками, что не приводило к изменению концентрации натрия в сыворотке крови.

Кроме того, отмечалось кратковременное (в течение 3–7 дней) увеличение экскреции мочевой кислоты с мочой, сопровождающееся устойчивым снижением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Через 24 недели снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке варьировало от -48,3 до -18,3 мкмоль/л (от -0,87 до -0,33 мг/дл).

Клиническая эффективность и безопасность

Сахарный диабет 2 типа

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

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

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

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

дислипидемия, гипертензия или табакокурение) или с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием.

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

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

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

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

Хроническая сердечная недостаточность

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

Дапаглифлозин снижал частоту первичной комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, госпитализацию по поводу сердечной

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

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

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

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

Терапия дапаглифлозином приводила к статистически и клинически значимым преимуществам по сравнению с плацебо в отношении симптомов сердечной недостаточности, оцениваемых по изменению через 8 месяцев от исходного уровня общего показателя симптомов по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией (KCCQ-TSS) (вероятность преимущества 1,18 (95 % ДИ 1,11, 1,26); $p < 0,0001$). Частота и тяжесть симптомов внесли вклад в результат, полученный по эффективности терапии. Преимущество наблюдалось как в улучшении симптомов сердечной недостаточности, так и в предотвращении ухудшения ее симптомов.

Хроническая болезнь почек

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

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

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь дапаглифлозин быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация дапаглифлозина в плазме крови ($C_{\max}$) обычно достигается в течение 2 часов после приема натощак. Средние геометрические значения $C_{\max}$ и AUC для дапаглифлозина в равновесном состоянии после приема дапаглифлозина 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 ($T_{\max}$) примерно на 1 час, но не влиял на AUC по сравнению с приемом натощак. Эти изменения не являются клинически значимыми. Препарат может приниматься как во время приема пищи, так и вне его.

Распределение

Дапаглифлозин примерно на 91 % связывается с белками. 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 гликемического действия. Дапаглифлозин-3-О- глюкуронид формируется под действием фермента 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 неизмененном виде. После приема 50 мг ^{14}C -дапаглифлозина было обнаружено 96 % радиоактивности – 75 % в моче и 21 % – в фекалиях. Примерно 15 % радиоактивности, обнаруженной в фекалиях, приходилось на неизмененный дапаглифлозин.

Линейность (нелинейность)

Экспозиция дапаглифлозина увеличилась 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 типа и нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени (определяемой по клиренсу йогексола) была на 32 %, 60 % и 87 % выше, чем у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нормальной функцией почек, соответственно. Количество глюкозы, выводимой почками в течение суток при приеме дапаглифлозина в равновесном состоянии, зависело от состояния функции почек. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нормальной функцией почек, и с нарушением с 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 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 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 Чайлд-Пью) средние значения $C_{\max}$ и AUC дапаглифлозина были на 40 % и 67 % выше, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами.

Лица пожилого возраста

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

Пол

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

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 типа в возрасте от 10 до 17 лет были аналогичны соответствующим показателям, наблюдаемым у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 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 непрямое воздействие на поздних сроках беременности (периоды времени, соответствующие второму и третьему триместрам беременности у человека с точки зрения внутриутробного развития почек у человека) 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 1415 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 испытуемая доза), соответствует кратной системной экспозиции у самок, приблизительно в 19 раз превышающей экспозицию, наблюдаемую у человека при применении максимальной рекомендуемой дозы для человека.

В дополнительных исследованиях эмбриофетального развития на крысах и кроликах дапаглифлозин применяли с интервалами, совпадающими с основными периодами органогенеза у каждого вида. Ни при одной из испытуемых доз у кроликов не наблюдалось признаков токсичности для материнского организма или признаков онтогенетической токсичности; наибольшая испытуемая доза соответствует кратной системной экспозиции, приблизительно в 1191 раз превышающей максимальную рекомендуемую дозу для человека. При применении на крысах дапаглифлозин не вызывал эмбриолетального и тератогенного действия при экспозиции, до 1441 раза превышающей максимальную рекомендуемую дозу для человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

целлюлоза микрокристаллическая (тип M200LM),

целлюлоза микрокристаллическая (тип 102),

лактоза,

кросповидон (тип А),

кремния диоксид коллоидный безводный,

магния стеарат.

Пленочная оболочка (5 мг - Опадрай II желтый 85F220243; 10 мг - Опадрай II желтый 85F220244):

поливиниловый спирт, частично гидролизованный (E1203),

титана диоксид (E171),

макрогол-3350/ПЭГ (E1521),

тальк (E553b),

железа оксид желтый (E172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

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 таблеток в блистере из ориентированного полиамида/алюминия/поливинилхлорида (ПА/Ал/ПВХ) и фольги алюминиевой. По 1, 3, 6 и 9 блистеров помещают в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

По 10 таблеток в перфорированном блистере из ориентированного полиамида/алюминия/поливинилхлорида (ПА/Ал/ПВХ) и фольги алюминиевой. По 1, 3, 6 и 9 блистеров помещают в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

По 14 таблеток в блистере из ориентированного полиамида/алюминия/поливинилхлорида (ПА/Ал/ПВХ) и фольги алюминиевой. По 1, 2, 4 и 7 блистеров помещают в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

Для производителя Гедеон Рихтер Румыния А.О., Румыния: По 6 таблеток в блистере из ориентированного полиамида/алюминия/поливинилхлорида (ПА/Ал/ПВХ) и фольги алюминиевой. По 5 блистеров помещают в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21,

Телефон: +36-1-431-4000

Электронная почта: drugsafety@richter.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва

Адрес: 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8

Телефон: +7 495 987-15-55

Электронная почта: drugsafety@g-richter.ru

Республика Армения

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Армения

Адрес: 0010 г. Ереван, ул. Закарян, д. 2

Телефон: +374 10 53-00-71

Электронная почта: drugsafety@gedeonrichter.am

Республика Беларусь

Представительство ОАО «Геден Рихтер» в Республике Беларусь

Адрес: 220004 г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505

Телефон, факс: +375 17 272-64-87

Телефон, факс: +375 17 215-25-21

Электронная почта: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

Республика Казахстан

Представительство ОАО «Геден Рихтер» в Республике Казахстан

Адрес: 050008 г. Алматы, ул. Толе Би 187

Телефон: +7 7272 58-26-23 (претензии по качеству),

+7 7272 58-26-22 (фармаконадзор), +7 701 787-47-01 (фармаконадзор)

Электронная почта: info@richter.kz; pv@richtergedeon.kz

Кыргызская Республика

Представительство ОАО «Геден Рихтер» в Кыргызской Республике

Адрес: 720005 г. Бишкек, ул. Игембердиева, 1 “А”,

бизнес-центр «Аврора», офис 703

Телефон: +996 312 98-81-16

Электронная почта: drugsafety.ky@gedeonrichter.eu

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация: ЛП-№(007141)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

Российская Федерация: 07 октября 2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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