

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фордап, 5 мг, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дапаглифлозин.

Каждая таблетка содержит 5 мг или 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.

Дозировка 5 мг: круглые таблетки от желтого до светло-желтого цвета, покрытые оболочкой, с одной стороны наносится гравировка «D» и с другой стороны «5».

Дозировка 10 мг: ромбовидные таблетки от желтого до светло-желтого цвета, покрытые оболочкой, с одной стороны наносится гравировка «D» и с другой стороны «10».

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

##### Сахарный диабет 2 типа

Препарат Фордап показан для лечения сахарного диабета 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);
- стартовой комбинированной терапии с метформином.

Препарат Фордап показан к применению для лечения сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов (старше 18 лет) с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания

или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска, такими как: нарушение соотношения липидов в крови (дислипидемия), повышенное артериальное давление (артериальная гипертензия), курение, также, если вы мужчина старше 55 лет или вы женщина старше 60 лет, для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

#### Хроническая сердечная недостаточность

Препарат Фордап показан к применению у взрослых пациентов (старше 18 лет) с хронической недостаточностью, возникающей из-за слабой насосной функции сердца, для снижения риска смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

#### Хроническая болезнь почек

Препарат Фордап показан к применению у взрослых пациентов (старше 18 лет) с хронической болезнью почек (хроническое нарушение функции почек) с риском прогрессирования данного заболевания для уменьшения риска усиления (прогрессирования) данного заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

### **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 типа***

##### ***Монотерапия***

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

##### ***Комбинированная терапия***

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

С целью снижения риска гипогликемии при одновременном назначении препарата Фордап 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***

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

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

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

*Хроническая сердечная недостаточность*

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

*Хроническая болезнь почек*

Рекомендуемая доза препарата Фордап составляет 10 мг 1 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 Фордап и далее при наличии клинических показаний.

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

Применение препарата Фордап 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 расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ)**

<b>рСКФ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)</b>	<b>Рекомендованная доза</b>
рСКФ 45 или выше	Коррекции дозы не требуется.

pСКФ менее 45 до 25	Коррекции дозы не требуется.  Применение препарата Фордап не рекомендуется для улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа.
pСКФ менее 25	Противопоказано для начала терапии, однако пациенты могут продолжать терапию для уменьшения риска снижения pСКФ, 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 тяжести нет необходимости корректировать дозу препарата. Пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени рекомендуется начальная доза препарата 5 мг (1/2 таблетки препарата Фордап 10 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 пациентов младше 18 лет не изучались (см. раздел 4.3.).

Способ применения

Внутрь, независимо от приёма пищи, не разжевывая.

**4.3. Противопоказания**

Гиперчувствительность или наличие в анамнезе ангионевротического отека к дапаглифлозину или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата, перечисленных в разделе 6.1.

Сахарный диабет 1 типа.

Диабетический кетоацидоз.

Нарушение функции почек при расчетной СКФ (рСКФ)  $< 25$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (для начала терапии).

Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, требующая проведения диализа.

Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности дапаглифлозина в данной возрастной популяции). Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

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

##### *Применение у пациентов с нарушением функции почек*

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

В исследования эффективности и безопасности дапаглифлозина не включались пациенты с рСКФ  $< 25$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Применение препарата Фордап противопоказано у пациентов, находящихся на гемодиализе.

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

Применение препарата Фордап не рекомендуется для лечения хронической болезни почек у пациентов с поликистозом почек или у пациентов, которым требуется иммуносупрессивная терапия или которые недавно ее получали по поводу почечной недостаточности. Ожидается, что дапаглифлозин не будет эффективен у этих групп пациентов.

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

##### *Применение у пациентов с нарушением 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.).

### *Снижение ОЦК*

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

### *Применение у пациентов с риском развития артериальной гипотензии*

В соответствии с механизмом действия дапаглифлозин усиливает диурез, что может приводить к небольшому снижению артериального давления (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.

### *Кетоацидоз у пациентов с сахарным диабетом*

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

Принимающие препарат Фордап пациенты с признаками и симптомами, указывающими на кетоацидоз, включая тошноту, рвоту, боль в животе, недомогание и одышку, должны быть обследованы на наличие кетоацидоза, даже при концентрации глюкозы в крови ниже  $14 \text{ ммоль/л}$ . При подозрении на кетоацидоз следует рассмотреть возможность отмены или временного прекращения применения препарата Фордап, и немедленно провести обследование пациента.

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

У данных пациентов препарат Фордап следует применять с осторожностью.  
*Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)*

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

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

#### *Инфекции мочевыводящих путей*

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

#### *Ампутация нижних конечностей*

Увеличение случаев ампутации нижних конечностей (в первую очередь пальцев стопы) наблюдалось у пациентов в продолжающихся в настоящее время длительных клинических исследованиях при сахарном диабете 2 типа с применением другого ингибитора SGLT2. Неизвестно, является ли это эффектом препаратов класса SGLT2. Пациентам с сахарным

диабетом, принимающим ингибиторы SGLT2, важно рекомендовать постоянный профилактический уход за стопами.

#### *Хроническая сердечная недостаточность*

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

#### *Оценки результатов анализа мочи*

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

#### *Влияние на определение 1,5-ангидроглюцитола*

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

#### *Гипогликемия на фоне сопутствующего применения инсулина и стимуляторов секреции инсулина*

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

#### *Грибковые генитальные инфекции*

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

#### 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 (23 мг) натрия на 1 таблетку, т. е. по сути не содержит натрия.

#### 4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

##### 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 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, 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 (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, 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*

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

#### *Другие взаимодействия*

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

### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

#### Беременность

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

#### Лактация

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

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

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

### **4.8. Нежелательные реакции**

#### Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности дапаглифлозина оценивали в клинических исследованиях<sup>1</sup> безопасности и эффективности дапаглифлозина при применении для терапии СД2, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, в период пострегистрационного наблюдения.

Профиль безопасности дапаглифлозина по изучаемым в исследованиях показателям был сопоставим. Тяжелая гипогликемия и диабетический кетоацидоз наблюдались только у пациентов с сахарным диабетом. Нежелательные реакции не были дозозависимыми.

#### Резюме нежелательных реакций

Все НР распределены по системам органов согласно перечню системно-органной классификации (СОК) и частоте развития: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (невозможно определить на основании доступных данных).

#### *Инфекции и инвазии:*

часто\* - вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции<sup>2,3</sup>, инфекции мочевыводящих путей<sup>2,4</sup>;

нечасто\*\* - вульвовагинальный зуд, грибковые инфекционные заболевания;

очень редко - некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье).

#### *Нарушения метаболизма и питания:*

очень часто - гипогликемия (при применении в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином)<sup>2</sup>;

нечасто\*\* - снижение ОЦК<sup>2,5</sup>, жажда;

редко - диабетический кетоацидоз (при применении при сахарном диабете 2 типа)<sup>2,9</sup>.

#### *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 сыпь<sup>10</sup>;

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<sup>6</sup>;

нечасто\*\* - никтурия.

#### *Лабораторные и инструментальные данные:*

часто\* - дислипидемия, повышение значения гематокрита<sup>7</sup>, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии;

нечасто\*\* - повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии<sup>2</sup>.

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

<sup>2</sup> См. соответствующий подраздел ниже (для получения дополнительной информации).

<sup>3</sup> 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.

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

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

<sup>6</sup> Полиурия включает предпочтительные термины: поллакиурия, полиурия и усиление диуреза.

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> 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 %.

<sup>9</sup> Отмечено в исследовании DECLARE. Частота основана на годовом показателе.

<sup>10</sup> НР отмечена при пострегистрационном наблюдении. Сыпь включает следующие предпочтительные термины: сыпь, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, пустулезная сыпь, везикулезная сыпь, эритематозная сыпь. В плацебо-контролируемых и с активным контролем клинических исследованиях (группа, получавшая дапаглифлозин: n = 5936, контрольная группа: n = 3 403) частота развития сыпи

была схожей у пациентов, получавших дапаглифлозин (1,4%), и пациентов в контрольной группе (1,4 %), что соответствует категории частоты «часто».

\* Отмечены у  $\geq 2$  % пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, и на  $\geq 1$  % чаще, чем в группе плацебо.

\*\* 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, вне зависимости от приема дополнительного гипогликемического препарата.

#### 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 ( $< 0,1$  %) в группе дапаглифлозина и группе плацебо.

В исследовании DAPA-HF не было пациентов с серьезными нежелательными явлениями (СНЯ) в виде генитальных инфекций в группе дапаглифлозина, в группе плацебо СНЯ зарегистрировано у 1 пациента. В группе дапаглифлозина у 7 пациентов (0,3 %) были отмечены НЯ, которые привели к прекращению лечения вследствие развития генитальных инфекций, и ни у одного пациента в группе плацебо.

В исследовании DAPA-CRD было 3 пациента (0,1 %) с СНЯ 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 НЯ, которые привели к прекращению лечения из-за генитальных инфекций, а в группе плацебо пациентов с такими явлениями не было. О развитии СНЯ и НЯ, которые привели к прекращению лечения из-за генитальных инфекций, у пациентов без сахарного диабета 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 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 типа.

В исследованиях дапаглифлозина в качестве монотерапии, комбинированной терапии с метформином 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 дапаглифлозина 10 мг, назначаемого одновременно с эксенатидом пролонгированного действия (на фоне применения метформина), не отмечено эпизодов тяжелой или легкой гипогликемии.

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 и наблюдалась только у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

В исследовании DAPA-СКД 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 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. СНЯ 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 ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/блокатора рецепторов ангиотензина. Среди пациентов с исходной рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в группе дапаглифлозина отмечено 19 случаев СНЯ, 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 СНЯ в виде симптомов, указывающих на снижение ОЦК, по сравнению с группой плацебо: 23 (1,0 %) и 38 (1,6 %) пациентов соответственно. Схожие результаты наблюдались при анализе в подгруппах по возрасту, исходно наличию сахарного диабета и исходного значения рСКФ и систолического АД (САД).

В исследовании DAPA-CRD количество пациентов с явлениями, указывающими на снижение ОЦК, составило 120 (5,6%) в группе дапаглифлозина и 84 (3,9%) в группе плацебо. В группе дапаглифлозина у 16 пациентов (0,7 %) отмечены серьезные реакции в виде симптомов, указывающих на снижение ОЦК, и у 15 пациентов (0,7 %) в группе плацебо.

#### *ДКА при сахарном диабете 2 типа*

В исследовании DECLARE с медианой воздействия 48 месяцев симптомы ДКА 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 ДКА 22 человека получали сопутствующую инсулинотерапию на момент развития реакции. Предрасполагающие к развитию ДКА факторы были ожидаемыми для популяции с сахарным диабетом 2 типа (см. раздел 4.4.).

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

В исследовании DAPA-CKD симптомы ДКА 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 эффективным, 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 количество пациентов с серьезными НР инфекции мочевыводящих путей было небольшим и сбалансированным: 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 НР, приведшими к прекращению лечения ввиду инфекций мочевыводящих путей.

В исследовании DAPA-СКД СНЯ 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 НЯ, приведшими к прекращению лечения из-за инфекций мочевыводящих путей, и 3 пациента (0,1 %) в группе плацебо. Количество пациентов, у которых возникли СНЯ или НЯ, приведшие 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 СНЯ; 1 [0,1 %] по сравнению с 0 для НЯ, приведших к прекращению лечения).

#### *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 м<sup>2</sup>) 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 м<sup>2</sup> (18,5 % в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с 9,3 % в группе плацебо).

Дополнительная оценка пациентов с НЯ, связанными с функцией почек, показала, что у большинства этих пациентов отмечено изменение концентрации креатинина в сыворотке

на  $\leq 0,5$  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 м<sup>2</sup>),  $\text{pСКФ}$  снижалась с течением времени в обеих группах лечения. Через 1 год терапии среднее значение  $\text{pСКФ}$  в группе дапаглифлозина было немного ниже, а через 4 года терапии немного выше по сравнению с группой плацебо.

В исследовании DAPA-HF отмечено снижение среднего значения  $\text{pСКФ}$ , которое начально было более выраженным в группе дапаглифлозина по сравнению с группой плацебо. Через 20 месяцев изменение  $\text{pСКФ}$  относительно исходного значения было схожим между группами лечения.

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

#### Сообщения 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*

109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

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

Веб-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

#### **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 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 натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (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

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, поскольку количество фильтруемой глюкозы небольшое и может быть реабсорбировано переносчиком SGLT1 и неблокированным переносчиком SGLT2. Дапаглифлозин не нарушает нормальную продукцию эндогенной глюкозы в ответ на гипогликемию. Действие дапаглифлозина не зависит от секреции инсулина и чувствительности к инсулину. В клинических исследованиях дапаглифлозина отмечалось улучшение функции бета-клеток (тест HOMA, homeostasis model assessment).

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

#### Фармакодинамические эффекты

После приема дапаглифлозина здоровыми добровольцами и пациентами с сахарным диабетом 2 типа наблюдалось увеличение количества выводимой почками глюкозы. При приеме дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут 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/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 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.

#### Клиническая эффективность и безопасность

##### *Сахарный диабет 2 типа*

Анализ результатов 13 плацебо-контролируемых исследований продемонстрировал снижение САД на 3,7 мм рт. ст. и диастолического артериального давления (ДАД) на 1,8 мм рт. ст. на 24 неделе терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг/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  $\geq 55$  лет у мужчин или  $\geq 60$  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-сосудистой смерти (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-сосудистой смерти. 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]  $\leq 40$  %) проводили с целью установить, снижает ли дапаглифлозин риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Дапаглифлозин снижал частоту первичной комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности или экстренное обращение за помощью в связи с ухудшением течения сердечной недостаточности (ОР 0,74 [95 % ДИ 0,65, 0,85];  $p < 0,0001$ ). Все три компонента первичной комбинированной конечной точки по отдельности вносили вклад в эффект

лечения (сердечно-сосудистая смерть: ОР 0,82 [95 % ДИ 0,69, 0,98], госпитализация по поводу сердечной недостаточности: ОР 0,70 [95 % ДИ 0,59, 0,83], экстренное обращение за помощью в связи с ухудшением течения сердечной недостаточности: ОР 0,43 [95 % ДИ 0,20, 0,90]). Зарегистрировано несколько экстренных обращений за помощью в связи с ухудшением течения сердечной недостаточности. Дапаглифлозин также снижал частоту сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,75 [95 % ДИ 0,65, 0,85],  $p < 0,0001$ ).

Дапаглифлозин также снижал общее число случаев госпитализации по поводу сердечной недостаточности (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  $\geq 25$  до  $\leq 75$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и альбуминурией (соотношение альбумин/креатинин в моче (А/Кр мочи)  $\geq 200$  и  $\leq 5000$  мг/г). Дапаглифлозин превосходил плацебо в снижении частоты развития первичной комбинированной конечной точки, включающей устойчивое снижение рСКФ на  $\geq 50$  %, достижение терминальной стадии почечной недостаточности, сердечно-сосудистую смерть

или смерть вследствие осложнений со стороны почек (ОР 0,61 [95 % ДИ 0,51, 0,72];  $p < 0,0001$ ).

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

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

## 5.2. Фармакокинетические свойства

### Абсорбция

После приема внутрь дапаглифлозин быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте и может приниматься как во время приема пищи, так и вне его. Максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) дапаглифлозина обычно достигается в течение 2 часов после приема натощак. Значения  $C_{max}$  и AUC увеличиваются пропорционально дозе дапаглифлозина. Абсолютная биодоступность дапаглифлозина при приеме внутрь в дозе 10 мг составляет 78 %. Прием пищи оказывал умеренное влияние на фармакокинетику дапаглифлозина у здоровых добровольцев. Прием пищи с высоким содержанием жиров снижал  $C_{max}$  дапаглифлозина на 50 %, удлинял время достижения максимальной концентрации в плазме ( $T_{max}$ ) примерно на 1 час, но не влиял на AUC по сравнению с приемом натощак. Эти изменения не являются клинически значимыми.

### Распределение

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

### Биотрансформация

Дапаглифлозин - С-связанный глюкозид, агликон которого связан с глюкозой углерод-углеродной связью, что обеспечивает его устойчивость в отношении глюкозидаз. Средний период полувыведения из плазмы крови ( $T_{1/2}$ ) у здоровых добровольцев составлял 12,9

часов после однократного приема дапаглифлозина внутрь в дозе 10 мг. Дапаглифлозин метаболизируется с образованием, главным образом, неактивного метаболита дапаглифлозин-3-О-глюкуронида.

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

### Элиминация

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

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

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

функцией почек и существенно не различалась у пациентов с хронической болезнью почек с сахарным диабетом 2 типа или без него, что согласуется с ранее полученными данными.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести средние значения Стах 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 Стах и AUC дапаглифлозина были на 40 % и 67 % выше соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами.

#### *Пациенты пожилого возраста ( $\geq 65$ 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.

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

Доклинические данные, основанные на традиционных исследованиях фармакологии безопасности, токсичности многократных доз, генотоксичности, канцерогенном потенциале, репродуктивной токсичности, не указывают на особую опасность для человека.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

- Лактозы моногидрат,
- Целлюлоза микрокристаллическая (тип 101)
- Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)
- Кросповидон,
- Повидон К-30,
- Магния стеарат,

*Пленкообразующая смесь:*

- поливиниловый спирт, частично гидролизованный,
- тальк,
- титана диоксид,
- глицерол,
- натрия лаурилсульфат,
- краситель железа оксид желтый.

#### **6.2. Несовместимость**

Неприменимо.

#### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

#### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

При температуре не выше 25 °С.

#### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из поливинилхлоридной пленки и фольги алюминиевой.

По 3 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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

Особые требования отсутствуют.

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

ООО «Базис-Метигринс»

Адрес: 115172, г.Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Таганский, ул. Большие Каменщики, д. 21/8, помещ. 3/1

Телефон: +7 (499) 390-05-51

Адрес электронной почты: [info@basis-metigrins.ru](mailto:info@basis-metigrins.ru)

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Базис-Метигринс»

Адрес: 115172, г.Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Таганский, ул Большие Каменщики, д. 21/8, помещ. 3/1

Телефон: +7 (499) 444-12-56

Адрес электронной почты: [pv@reglek.ru](mailto:pv@reglek.ru)

### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

### **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

**Дата первой регистрации:**

### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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