

«УТВЕРЖДЕНО»
Фармакологический комитет
Государственного учреждения
«Центр безопасности фармацевтической
продукции» Министерства здравоохранения
Республики Узбекистан
16 июня 2025 г. № 15

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ДАПАФОРС®

Торговое название препарата: Дапафорс®

Действующее вещество (МНН): дапаглифлозин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

активное вещество: 10 мг дапаглифлозина;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 101), целлюлоза микрокристаллическая (тип 102), лактозы моногидрат, гидроксипропилцеллюлоза, кросповидон, натрия стеарил фумарат;

пленочная оболочка: поливиниловый спирт, макрогол 3350, титана диоксид (E171), тальк, краситель железа (II) оксид желтый (E172).

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

Фармакотерапевтическая группа: Гипогликемический препарат для перорального применения - ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа.

Код АТХ: A10BK01

Фармакологические свойства

Механизм действия

Дапаглифлозин является высокоактивным (K_i : 0,55 нМ) селективным и обратимым ингибитором НГЛТ-2.

Ингибирование НГЛТ-2 дапаглифлозином снижает реабсорбцию глюкозы из клубочкового фильтрата в проксимальных почечных канальцах с сопутствующим снижением реабсорбции натрия, что приводит к выведению глюкозы с мочой и осмотическому диурезу. Таким образом, дапаглифлозин увеличивает поставку натрия в дистальные канальцы, что усиливает обратную канальцево-клубочковую связь и снижает внутриклубочковое давление. В сочетании с осмотическим диурезом это приводит к уменьшению волемической перегрузки, снижению артериального давления и снижению пред- и постнагрузки, что может оказать положительное влияние на ремоделирование сердца и диастолическую функцию, а также на сохранение функции почек. Как было показано в исследованиях DAPA-HF, DELIVER и DAPA-CKD, польза применения дапаглифлозина для сердца и почек не связана только с гипогликемическим эффектом и не ограничивается пациентами с сахарным диабетом. Другие эффекты включают повышение уровня гемоглобина и снижение массы тела.

Применение дапаглифлозина снижает уровень глюкозы в плазме крови (как натощак, так и после приема пищи) за счет снижения реабсорбции глюкозы почками, что приводит к выведению глюкозы с мочой. Выведение глюкозы (глюкоуретический эффект) наблюдается после приема первой дозы, и этот эффект непрерывен в течение 24-часового интервала дозирования и сохраняется в течение всего периода лечения. Количество глюкозы, выводимой почками через этот механизм, зависит от концентрации глюкозы в крови и скорости клубочковой фильтрации. Таким образом, у пациентов с нормальным уровнем глюкозы в крови дапаглифлозин обладает

низкой способностью вызывать развитие гипогликемии. Применение дапаглифлозина не нарушает нормальную выработку эндогенной глюкозы в ответ на гипогликемию. Активность дапаглифлозина не зависит от секреции и действия инсулина. В клинических исследованиях дапаглифлозина наблюдалось улучшение оценки функции бета-клеток в модели гомеостаза (НОМА).

НГЛТ-2 селективно экспрессируется в почках. Дапаглифлозин не ингибирует другие транспортеры, важные для транспорта глюкозы в периферические ткани, и более чем в 1400 раз более селективен в отношении НГЛТ-2 по сравнению с НГЛТ-1, основным транспортером, ответственным за всасывание глюкозы в кишечнике.

Фармакодинамика

У здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после приема дапаглифлозина наблюдалось увеличение количества глюкозы, выделяемой с мочой. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа при применении дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут в течение 12 недель выводилось приблизительно 70 г глюкозы в сутки (что соответствует 280 ккал/сут). У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа при применении дапаглифлозина в дозе 10 мг/сут в течение периода до 2 лет выведение глюкозы было стабильным.

У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа выведение глюкозы с мочой при применении дапаглифлозина также приводит к осмотическому диурезу и увеличению объема мочи. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, увеличение объема мочи сохранялось на 12-й неделе и составляло приблизительно 375 мл/сут. Увеличение объема мочи было связано с небольшим и непродолжительным увеличением выведения натрия с мочой, которое не приводило к изменению концентрации натрия в сыворотке крови.

Выделение мочевой кислоты с мочой также временно увеличивалось (в течение 3–7 дней) и сопровождалось стойким снижением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. На 24-й неделе снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови составило от –48,3 до –18,3 мкмоль/л (от –0,87 до –0,33 мг/дл).

Клиническая эффективность и безопасность

Сахарный диабет 2-го типа

Улучшение гликемического контроля и снижение частоты развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и почек, и смертности от них являются неотъемлемой частью лечения сахарного диабета 2-го типа.

Для оценки гликемической эффективности и безопасности применения дапаглифлозина было проведено 14 двойных слепых рандомизированных контролируемых клинических исследований с участием 7056 взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа; в этих исследованиях дапаглифлозин получали 4737 пациентов. В 12 исследованиях длительность лечения составляла 24 недели, в 8 исследованиях был дополнительный длительный период 24–80 недель (общая продолжительность исследования: 104 недели), в 1 исследовании длительность лечения составила 28 недель, а в 1 исследовании длительностью 52 недели был дополнительный длительный период 52–104 недели (общая продолжительность исследования: 208 недель). Средняя продолжительность сахарного диабета составила 1,4–16,9 года. У 50 % пациентов наблюдалось нарушение функции почек легкой степени, а у 11 % пациентов — нарушение функции почек средней степени. В общей сложности 51 % пациентов были мужского пола, 84 % пациентов были представителями европеоидной расы, 8 % пациентов — представителями монголоидной расы, 4 % пациентов — представителями негроидной расы и 4 % пациентов имели другую расовую принадлежность. В общей сложности 81 % пациентов имели индекс массы тела (ИМТ) ≥ 27 . Кроме того, были проведены два плацебо-контролируемых исследования продолжительностью 12 недель у пациентов с недостаточно контролируемым сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией.

В исследовании, направленном на оценку исходов со стороны сердечно-сосудистой системы (DECLARE), сравнивали применение дапаглифлозина в дозе 10 мг и плацебо у 17 160 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием или без него для оценки влияния применения препарата на развитие НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы и почек.

Гликемический контроль

Монотерапия

Было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 24 недели (с дополнительным периодом) для оценки безопасности и эффективности монотерапии дапаглифлозином у пациентов с недостаточно контролируемым сахарным диабетом 2-го типа. Применение дапаглифлозина 1 раз в сутки приводило к статистически значимому ($p < 0,0001$) снижению уровня HbA1c по сравнению с применением плацебо.

В дополнительном периоде снижение уровня HbA1c сохранялось до 102-й недели (изменение скорректированных средних значений относительно исходного уровня при применении дапаглифлозина в дозе 10 мг и плацебо: $-0,61$ и $-0,17$ % соответственно).

Применение дапаглифлозина в качестве дополнительной терапии

В исследовании не меньшей эффективности с активным контролем продолжительностью 52 недели (с дополнительными периодами продолжительностью 52 и 104 недели) оценивали применение дапаглифлозина в качестве дополнения к терапии метформином по сравнению с применением препарата сульфонилмочевины (глипизид) в качестве дополнения к терапии метформином у пациентов с недостаточным контролем гликемии (уровень HbA1c $\geq 6,5$ и ≤ 10 %). Результаты указывали на сопоставимое снижение среднего уровня HbA1c относительно исходного уровня до 52-й недели по сравнению с применением глипизид, что свидетельствует о не меньшей эффективности. На 104-й неделе изменение скорректированного среднего уровня HbA1c относительно исходного уровня составило $-0,32$ % при применении дапаглифлозина и $-0,14$ % при применении глипизид. На 208-й неделе изменение скорректированного среднего уровня HbA1c относительно исходного уровня составило $-0,10$ % при применении дапаглифлозина и $0,20$ % при применении глипизид. На 52-й, 104-й и 208-й неделях доля пациентов в группе применения дапаглифлозина, у которых развилось не менее 1 эпизода гипогликемии, была статистически значимо ниже ($3,5$; $4,3$ и $5,0$ % соответственно), чем в группе применения глипизид ($40,8$; $47,0$ и $50,0$ % соответственно). Доли пациентов, продолжавших исследование на 104-й и 208-й неделях, составили $56,2$ и $39,7$ % в группе применения дапаглифлозина и $50,0$ и $34,6$ % в группе применения глипизид.

Применение дапаглифлозина в качестве дополнения к терапии метформином, глимепиридом, метформином и препаратом сульфонилмочевины, ситаглиптином (с метформином или без него) или инсулином приводило к статистически значимому снижению уровня HbA1c через 24 недели по сравнению с применением плацебо ($p < 0,0001$).

Применение в комбинации с метформином у пациентов, ранее не получавших лечение

В общей сложности 1236 пациентов с недостаточным контролем сахарного диабета 2-го типа (уровень HbA1c $\geq 7,5$ и ≤ 12 %) участвовали в 2 исследованиях с активным контролем продолжительностью 24 недели, направленных на оценку эффективности и безопасности применения дапаглифлозина в комбинации с метформином у пациентов, ранее не получавших лечение, по сравнению с применением отдельных компонентов.

Применение дапаглифлозина в комбинации с метформином (до 2000 мг/сут) обеспечивало статистически значимое улучшение уровня HbA1c по сравнению с применением отдельных компонентов, а также более выраженное снижение уровня глюкозы в плазме крови натощак (ГПН) (по сравнению с применением отдельных компонентов) и массы тела (по сравнению с применением метформина).

Применение дапаглифлозина в сочетании с эксенатидом с пролонгированным высвобождением

В двойном слепом исследовании с активным контролем продолжительностью 28 недель сравнивали применение дапаглифлозина в сочетании с эксенатидом с пролонгированным высвобождением (агонист рецепторов GLP-1) с применением дапаглифлозина и эксенатида с пролонгированным высвобождением по отдельности у пациентов с недостаточным контролем гликемии на фоне монотерапии метформином (уровень HbA1c ≥ 8 и ≤ 12 %). Во всех группах лечения наблюдалось снижение уровня HbA1c относительно исходного уровня. В группе применения дапаглифлозина в дозе 10 мг в комбинации с эксенатидом с пролонгированным высвобождением наблюдалось более выраженное снижение уровня HbA1c по сравнению с применением дапаглифлозина и эксенатида с пролонгированным высвобождением по отдельности.

Уровень глюкозы в плазме крови натощак

Лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг в качестве монотерапии или в качестве дополнения к терапии метформином, глимепиридом, метформином и препаратом сульфонилмочевины, ситаглиптином (с метформином или без него) или инсулином приводило к статистически

значимому снижению ГПН (от -1,90 до -1,20 ммоль/л [от -34,2 до -21,7 мг/дл]) по сравнению с применением плацебо (от -0,33 до 0,21 ммоль/л [от -6,0 до 3,8 мг/дл]). В исследованиях этот эффект наблюдался на 1-й неделе лечения и сохранялся до 104-й недели.

Комбинированная терапия дапаглифлозином в дозе 10 мг и эксенатидом с пролонгированным высвобождением приводила к статистически значимому снижению ГПН на 28-й неделе: -3,66 ммоль/л (-65,8 мг/дл) по сравнению с -2,73 ммоль/л [-49,2 мг/дл] ($p < 0,001$) при монотерапии дапаглифлозином и -2,54 ммоль/л [-45,8 мг/дл] ($p < 0,001$) при монотерапии эксенатидом с пролонгированным высвобождением.

В специальном исследовании у пациентов с сахарным диабетом с рСКФ от ≥ 45 до < 60 мл/мин/1,73 м² применение дапаглифлозина приводило к снижению ГПН на 24-й неделе: -1,19 ммоль/л (-21,46 мг/дл) по сравнению с -0,27 ммоль/л (-4,87 мг/дл) при применении плацебо ($p = 0,001$).

Уровень глюкозы после приема пищи

На 24-й неделе применение дапаглифлозина в дозе 10 мг в качестве дополнения к терапии глимепиридом приводило к статистически значимому снижению уровня глюкозы через 2 часа после приема пищи, которое сохранялось до 48-й недели.

На 24-й неделе применение дапаглифлозина в дозе 10 мг в качестве дополнения к терапии ситаглиптином (с метформином или без него) приводило к снижению уровня глюкозы через 2 часа после приема пищи, которое сохранялось до 48-й недели.

Комбинированная терапия дапаглифлозином в дозе 10 мг и эксенатидом с пролонгированным высвобождением приводила к статистически значимо более выраженному снижению уровня глюкозы в крови через 2 часа после приема пищи на 28-й неделе по сравнению с применением каждого из этих препаратов по отдельности.

Масса тела

Применение дапаглифлозина в дозе 10 мг в качестве дополнения к терапии метформином, глимепиридом, метформином и препаратом сульфонилмочевины, ситаглиптином (с метформином или без него) или инсулином приводило к статистически значимому снижению массы тела на 24-й неделе ($p < 0,0001$, таблицы 4 и 5). В долгосрочных исследованиях эти эффекты сохранялись. На 48-й неделе различие между группами применения дапаглифлозина в качестве дополнения к терапии ситаглиптином (с метформином или без него) и плацебо составило -2,22 кг. На 102-й неделе различие между группами применения дапаглифлозина в качестве дополнения к терапии метформином и плацебо и группами применения дапаглифлозина в качестве дополнения к терапии инсулином и плацебо составило -2,14 и -2,88 кг соответственно. В исследовании не меньшей эффективности с активным контролем применение дапаглифлозина в качестве дополнения к терапии метформином приводило к статистически значимому снижению массы тела по сравнению с терапией глипизидом (на -4,65 кг на 52-й неделе, $p < 0,0001$, таблица 3), которое сохранялось на 104-й и 208-й неделях (-5,06 и -4,38 кг соответственно).

Комбинированная терапия дапаглифлозином в дозе 10 мг и эксенатидом с пролонгированным высвобождением обеспечивала статистически значимо более выраженное снижение массы тела по сравнению с применением каждого из препаратов по отдельности (таблица 8).

В исследовании продолжительностью 24 недели с участием 182 пациентов с сахарным диабетом с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) для анализа композиционного состава тела при применении дапаглифлозина в дозе 10 мг в сочетании с метформином по сравнению с применением плацебо в сочетании с метформином наблюдалось снижение массы тела и массы жировой ткани, а не мышечной ткани или жидкости. В дополнительном исследовании с использованием магнитно-резонансной томографии при применении дапаглифлозина в сочетании с метформином отмечалось количественное снижение содержания висцерального жира по сравнению с применением плацебо в сочетании с метформином.

Артериальное давление

Согласно результатам запланированного анализа данных из 13 плацебо-контролируемых исследований, лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг приводило к изменению систолического артериального давления (САД) на 24-й неделе относительно исходного уровня на -3,7 мм рт. ст. и диастолического артериального давления (ДАД) на -1,8 мм рт. ст. по сравнению с применением плацебо (САД: -0,5 мм рт. ст.; ДАД: -0,5 мм рт. ст.). До 104-й недели сохранялось сопоставимое снижение.

Комбинированная терапия дапаглифлозином в дозе 10 мг и эксенатидом с пролонгированным высвобождением приводила к статистически значимо более выраженному снижению САД на 28-й неделе (–4,3 мм рт. ст.) по сравнению с монотерапией дапаглифлозином (–1,8 мм рт. ст., $p < 0,05$) и монотерапией эксенатидом с пролонгированным высвобождением (–1,2 мм рт. ст., $p < 0,01$).

В 2 плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью 12 недель 1062 пациента с недостаточным контролем сахарного диабета 2-го типа с артериальной гипертензией (несмотря на предшествующую терапию ингибиторами АПФ или БРА в стабильной дозе в одном исследовании и ингибиторами АПФ или БРА в сочетании с 1 дополнительным антигипертензивным препаратом в другом исследовании) получали дапаглифлозин в дозе 10 мг или плацебо. На 12-й неделе в обоих исследованиях применение дапаглифлозина в дозе 10 мг в сочетании с обычной противодиабетической терапией обеспечивало снижение уровня HbA1c и САД с поправкой на плацебо в среднем на 3,1 и 4,3 мм рт. ст. соответственно.

В специальном исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с рСКФ от ≥ 45 до < 60 мл/мин/1,73 м² лечение дапаглифлозином приводило к снижению САД в положении сидя на 24-й неделе на –4,8 мм рт. ст. по сравнению с применением плацебо (–1,7 мм рт. ст., $p < 0,05$).
Гликемический контроль у пациентов с нарушением функции почек средней степени (ХБП стадии 3а) (рСКФ от ≥ 45 до < 60 мл/мин/1,73 м²)

Эффективность применения дапаглифлозина оценивали в специальном исследовании у пациентов с сахарным диабетом и рСКФ от ≥ 45 до < 60 мл/мин/1,73 м² с недостаточным контролем гликемии при применении обычных методов лечения. Лечение дапаглифлозином приводило к снижению уровня HbA1c и массы тела по сравнению с применением плацебо.

Пациенты с исходным уровнем HbA1c ≥ 9 %

Согласно результатам запланированного анализа у пациентов с исходным уровнем HbA1c $\geq 9,0$ %, применение дапаглифлозина в дозе 10 мг приводило к статистически значимому снижению уровня HbA1c на 24-й неделе как в виде монотерапии (изменение скорректированных средних значений относительно исходного уровня при применении дапаглифлозина в дозе 10 мг и плацебо: –2,04 и 0,19 %), так и в качестве дополнения к терапии метформином (изменение скорректированных средних значений относительно исходного уровня при применении дапаглифлозина в дозе 10 мг и плацебо: –1,32 и –0,53 % соответственно).

Исходы со стороны сердечно-сосудистой системы и почек

Исследование DECLARE (исследование для оценки влияния применения дапаглифлозина на осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы) — это международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование, направленное на оценку влияния применения дапаглифлозина по сравнению с применением плацебо на исходы со стороны сердечно-сосудистой системы при добавлении к текущей базисной терапии. У всех пациентов были сахарный диабет 2-го типа и не менее 2 дополнительных факторов риска развития сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) (возраст ≥ 55 лет у пациентов мужского пола или ≥ 60 лет у пациентов женского пола и один или несколько из следующих признаков: дислипидемия, артериальная гипертензия или текущее употребление табачных изделий) или диагностированное ССЗ.

Из 17 160 рандомизированных пациентов у 6974 (40,6 %) пациентов было диагностировано ССЗ, а у 10 186 (59,4 %) пациентов ССЗ отсутствовало. В общей сложности 8582 пациента были рандомизированы в группу применения дапаглифлозина в дозе 10 мг, а 8578 пациентов — в группу применения плацебо; медиана длительности последующего наблюдения составила 4,2 года.

Средний возраст в популяции исследования составил 63,9 года, 37,4 % пациентов были женского пола. В общей сложности 22,4 % пациентов имели сахарный диабет в течение ≤ 5 лет, при этом средняя продолжительность сахарного диабета составляла 11,9 года. Средний уровень HbA1c составил 8,3 %, а средний ИМТ — 32,1 кг/м².

На исходном уровне у 10,0 % пациентов в анамнезе была сердечная недостаточность. Среднее значение рСКФ составило 85,2 мл/мин/1,73 м², у 7,4 % пациентов рСКФ была < 60 мл/мин/1,73 м², а у 30,3 % пациентов наблюдалась микро- или макроальбуминурия (АКМ от ≥ 30 до ≤ 300 мг/г или > 300 мг/г соответственно).

Большинство пациентов (98 %) применяли ≥ 1 противодиабетического препарата на исходном уровне, включая метформин (82 %), инсулин (41 %) и препарат сульфонилмочевины (43 %).

Первичными конечными точками были время до развития первого события из комбинированного исхода, включавшего смерть от осложнений ССЗ, инфаркт миокарда или ишемический инсульт (МАСЕ), и время до развития первого события из комбинированного исхода, включавшего госпитализацию по поводу сердечной недостаточности или смерть от осложнений ССЗ. Дополнительными конечными точками были комбинированная конечная точка, связанная с осложнениями со стороны почек, и смертность от всех причин.

Значительные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы

В отношении предотвращения комбинированного исхода, включавшего смерть от осложнений ССЗ, инфаркт миокарда или ишемический инсульт, применение дапаглифлозина в дозе 10 мг было не менее эффективным, чем применение плацебо (значение $p < 0,001$ для одностороннего критерия).

Сердечная недостаточность или смерть от осложнений ССЗ

В отношении предотвращения комбинированного исхода, включавшего госпитализацию по поводу сердечной недостаточности или смерть от осложнений ССЗ, применение дапаглифлозина в дозе 10 мг было эффективнее, чем применение плацебо. Различия в эффекте лечения было обусловлено снижением частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности, при этом различия в смертности от осложнений ССЗ отсутствовали.

Польза лечения дапаглифлозином по сравнению с применением плацебо наблюдалась как у пациентов с диагностированным ССЗ, так и без него, с сердечной недостаточностью и без нее на исходном уровне и было сопоставимым во всех ключевых подгруппах, включая выделенные по возрасту, полу, функции почек (pСКФ) и региону. В отношении МАСЕ польза лечения дапаглифлозином по сравнению с применением плацебо не была продемонстрирована ($p = 0,172$). Таким образом, комбинированную конечную точку, связанную с осложнениями со стороны почек, и смертность от всех причин в рамках подтверждающего испытания не оценивали.

Нефропатия

Применение дапаглифлозина сопровождалось снижением частоты наступления комбинированного исхода, включающего подтвержденное устойчивое снижение pСКФ, прогрессирование до терминальной стадии болезни почек и смерть от осложнений заболевания почек или ССЗ. Различия между группами было обусловлено снижением частоты развития осложнений со стороны почек (устойчивое снижение pСКФ, прогрессирование до терминальной стадии болезни почек и смерть от осложнений заболевания почек).

Отношение рисков (ОР) для времени до развития нефропатии (устойчивое снижение pСКФ, прогрессирование до терминальной стадии болезни почек и смерть от осложнений заболевания почек) составило 0,53 (95 % ДИ: 0,43–0,66) при применении дапаглифлозина по сравнению с применением плацебо.

Кроме того, по сравнению с применением плацебо, применение дапаглифлозина обусловило снижение частоты развития устойчивой альбуминурии (ОР: 0,79; 95 % ДИ: 0,72–0,87) и более выраженное регрессирование макроальбуминурии (ОР: 1,82; 95 % ДИ: 1,51–2,20).

Сердечная недостаточность

Исследование DAPA-HF: пациенты сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ ≤ 40 %)

Исследование DAPA-HF (исследование применения дапаглифлозина для профилактики нежелательных исходов при сердечной недостаточности) — это международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, направленное на оценку влияния добавления дапаглифлозина к стандартной базисной терапии на частоту смерти от осложнений ССЗ и усугубления сердечной недостаточности у пациентов с сердечной недостаточностью (функциональный класс II–IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов [NYHA]) и сниженной ФВЛЖ (≤ 40 %).

Из 4744 пациентов 2373 пациентов были рандомизированы в группу применения дапаглифлозина в дозе 10 мг, а 2371 пациент — в группу применения плацебо; медиана длительности последующего наблюдения составила 18 месяцев. Средний возраст в популяции исследования составил 66 лет, 77 % пациентов были мужского пола.

На исходном уровне 67,5 % пациентов имели класс II по NYHA, 31,6 % пациентов — класс III и 0,9 % пациентов — класс IV, медиана ФВЛЖ составляла 32 %; у 56 % пациентов сердечная недостаточность была ишемической этиологии, у 36 % пациентов — неишемической этиологии и у 8 % пациентов — неизвестной этиологии. В каждой группе лечения у 42 % пациентов в

анамнезе был сахарный диабет 2-го типа, и еще у 3 % пациентов в каждой группе заболевание было диагностировано на основании уровня HbA1c $\geq 6,5$ % как на момент включения в исследование, так и на момент рандомизации. Пациенты получали стандартную терапию: 94 % пациентов получали иАПФ, БРА или ингибитор рецептора ангиотензина и неприлизина (ИРАН, 11 %), 96 % пациентов — бета-блокатор, 71 % пациентов — антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМР), 93 % пациентов — диуретик, а у 26 % пациентов было имплантированное медицинское изделие (с функцией дефибриллятора).

В исследование были включены пациенты с рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² на момент включения в исследование. Среднее значение рСКФ составило 66 мл/мин/1,73 м², у 41 % пациентов рСКФ была < 60 мл/мин/1,73 м², а у 15 % пациентов — < 45 мл/мин/1,73 м².

Смерть от осложнений ССЗ и усугубление сердечной недостаточности

Применение дапаглифлозина по сравнению с применением плацебо обеспечивало более высокую эффективность в отношении первичной комбинированной конечной точки (смерть от осложнений ССЗ, госпитализация по поводу сердечной недостаточности или обращение за неотложной помощью по поводу сердечной недостаточности) (ОР: 0,74; 95 % ДИ: 0,65–0,85, $p < 0,0001$). Эффект наблюдался на раннем этапе и сохранялся в течение всего периода исследования.

Все 3 компонента первичной комбинированной конечной точки по отдельности вызвали наблюдаемый эффект лечения. Было зарегистрировано лишь несколько обращений за неотложной помощью по поводу сердечной недостаточности.

Применение дапаглифлозина также сопровождалось снижением общего числа случаев госпитализации по поводу сердечной недостаточности (первой и повторных) и смерти от осложнений ССЗ: 567 случаев в группе применения дапаглифлозина и 742 случаев в группе применения плацебо (отношение частот: 0,75; 95 % ДИ: 0,65–0,88; $p = 0,0002$).

Польза применения дапаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2-го типа и без сахарного диабета была сопоставимой. У пациентов с сахарным диабетом и без него применение дапаглифлозина приводило к снижению частоты достижения первичной комбинированной конечной точки (смерть от осложнений ССЗ и усугубление сердечной недостаточности) при ОР 0,75 (95 % ДИ: 0,63–0,90) и 0,73 (95 % ДИ: 0,60–0,88) соответственно.

Польза лечения дапаглифлозином по сравнению с применением плацебо в отношении первичной конечной точки также отмечалось в других ключевых подгруппах, включая выделенные по сопутствующей терапии сердечной недостаточности, функции почек (рСКФ), возрасту, полу и региону.

Результаты, сообщаемые пациентом: симптомы сердечной недостаточности

Влияние применения дапаглифлозина на симптомы сердечной недостаточности оценивали с помощью общей оценки симптомов по Канзасскому опроснику для пациентов с кардиомиопатией (KCCQ-TSS), которая позволяет количественно оценить частоту развития и степень тяжести симптомов сердечной недостаточности, включая утомляемость, периферические отеки, одышку и ортопноэ. Оценка находится в диапазоне от 0 до 100 баллов, при этом более высокие значения соответствуют лучшему состоянию здоровья.

Лечение дапаглифлозином приводило к статистически и клинически значимому преимуществу с точки зрения симптомов сердечной недостаточности (оценка KCCQ-TSS) на 8-м месяце относительно исходного уровня по сравнению с применением плацебо (отношение выигрышей: 1,18, 95 % ДИ: 1,11–1,26; $p < 0,0001$). На результаты оценки оказали влияние как частота развития, так степень тяжести симптомов. Преимущество наблюдалось с точки зрения как уменьшения выраженности симптомов сердечной недостаточности, так и предотвращения их усугубления.

Согласно результатам анализа данных пациентов, ответивших на лечение, доля пациентов с клинически значимым улучшением оценки KCCQ-TSS на 8-м месяце относительно исходного уровня (определяемым как оценка ≥ 5 баллов), была выше в группе применения дапаглифлозина по сравнению с группой применения плацебо. Доля пациентов с клинически значимым ухудшением (определяемым как оценка ≥ 5 баллов) была ниже в группе применения дапаглифлозина по сравнению с группой применения плацебо. Преимущества, наблюдаемые при применении дапаглифлозина, сохранялись при применении более консервативных пороговых значений для клинических более значимых изменений.

Нефропатия

Было зарегистрировано лишь несколько случаев наступления событий из комбинированной конечной точки, связанной с осложнениями со стороны почек (подтвержденное устойчивое снижение рСКФ на $\geq 50\%$, прогрессирование до терминальной стадии болезни почек и смерть от осложнений заболевания почек); частота составила 1,2 % в группе применения дапаглифлозина и 1,6 % в группе применения плацебо.

Исследование DELIVER: сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка $> 40\%$

Исследование DELIVER (исследование для оценки эффективности применения дапаглифлозина в отношении улучшения жизни пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса) — это международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у пациентов с сердечной недостаточностью (класс II–IV по классификации NYHA) с ФВЛЖ $\geq 40\%$ и признаками структурного заболевания сердца, направленное на оценку влияния применения дапаглифлозина по сравнению с применением плацебо на частоту смерти от ССЗ и усугубления сердечной недостаточности.

Из 6263 пациентов 3131 пациент был рандомизирован в группу применения дапаглифлозина в дозе 10 мг, и 3132 пациента — в группу применения плацебо; медиана длительности последующего наблюдения составила 28 месяцев. В исследование были включены 654 пациента (10 %) с подострой сердечной недостаточностью (определяемые как пациенты, рандомизированные во время госпитализации по поводу сердечной недостаточности или в течение 30 дней после выписки). Средний возраст в популяции исследования составил 72 года, и 56 % пациентов были мужского пола.

На исходном уровне 75 % пациентов были классифицированы имели класс II по NYHA, 24 % пациентов — класс III, и 0,3 % пациентов — класс IV. Медиана ФВЛЖ составила 54 %, у 34 % пациентов ФВЛЖ составила $\leq 49\%$, у 36 % пациентов — 50–59 % и у 30 % пациентов — $\geq 60\%$. В каждой группе лечения 45 % пациентов имели в анамнезе сахарный диабет 2-го типа. Применяемые на исходном уровне препараты включали иАПФ/БРА/ИРАН (77 %), бета-блокаторы (83 %), диуретики (98 %) и АМР (43 %).

Среднее значение рСКФ составляло 61 мл/мин/1,73 м², у 49 % пациентов рСКФ была < 60 мл/мин/1,73 м², у 23 % пациентов — < 45 мл/мин/1,73 м², а у 3 % пациентов — < 30 мл/мин/1,73 м².

Применение дапаглифлозина по сравнению с применением плацебо обеспечивало снижение частоты достижения первичной комбинированной конечной точки (смерть от осложнений ССЗ, госпитализация по поводу сердечной недостаточности или обращение за неотложной помощью по поводу сердечной недостаточности) (ОР: 0,82; 95 % ДИ: 0,73–0,92; $p = 0,0008$).

Применение дапаглифлозина по сравнению с применением плацебо приводило к снижению общей частоты развития осложнений сердечной недостаточности (определяемых как первая и повторная госпитализация по поводу сердечной недостаточности или обращение за неотложной помощью по поводу сердечной недостаточности) и смерти от осложнений ССЗ; было зарегистрировано 815 случаев в группе применения дапаглифлозина и 1057 случаев в группе применения плацебо (отношение частот: 0,77; 95 % ДИ: 0,67–0,89; $p = 0,0003$).

Польза лечения дапаглифлозином по сравнению с применением плацебо в отношении первичной конечной точки наблюдалась во всех подгруппах в зависимости от ФВЛЖ $\leq 49\%$, 50–59 % и $\geq 60\%$. Эффекты также были сопоставимы в других ключевых подгруппах, выделенных, например, по возрасту, полу, классу по классификации NYHA, уровню NT-proBNP, наличию подострого заболевания и наличию сахарного диабета 2-го типа.

Результаты, сообщаемые пациентом: симптомы сердечной недостаточности

Лечение дапаглифлозином приводило к статистически значимому преимуществу с точки зрения симптомов сердечной недостаточности (оценка KCCQ-TSS) на 8-м месяце относительно исходного уровня по сравнению с применением плацебо (отношение выигрышей: 1,11; 95 % ДИ: 1,03–1,21; $p = 0,0086$). На результаты оценки оказали влияние как частота развития, так степень тяжести симптомов.

По результатам анализа данных пациентов, ответивших на лечение, доля пациентов с умеренным (≥ 5 баллов) или выраженным (≥ 14 баллов) ухудшением оценки KCCQ-TSS на 8-м месяце относительно исходного уровня была ниже в группе применения дапаглифлозина: у 24,1 % пациентов, получавших дапаглифлозин, и 29,1 % пациентов, получавших плацебо, наблюдалось умеренное ухудшение (отношение шансов: 0,78; 95 % ДИ 0,64–0,95), и у 13,5 % пациентов, получавших дапаглифлозин, и 18,4 % пациентов, получавших плацебо, наблюдалось

выраженное ухудшение (отношение шансов 0,70; 95 % ДИ 0,55–0,88). Доли пациентов со слабым или умеренным улучшением (≥ 13 баллов) или выраженным улучшением (≥ 17 баллов) не различались между группами лечения.

Осложнения сердечной недостаточности в исследованиях DAPA-HF и DELIVER

Согласно результатам анализа объединенных данных из исследований DAPA-HF и DELIVER, ОР для применения дапаглифлозина по сравнению с применением плацебо в отношении достижения комбинированной конечной точки (смерть от осложнений ССЗ, госпитализация по поводу сердечной недостаточности или обращение за неотложной помощью по поводу сердечной недостаточности) составило 0,78 (95 % ДИ: 0,72–0,85), $p < 0,0001$. Эффект лечения был сопоставимым во всем диапазоне ФВЛЖ, без ослабления при более высоких значениях ФВЛЖ.

Результаты запланированного анализа данных пациентов из исследований DAPA-HF и DELIVER свидетельствовали о том, что применение дапаглифлозина сопровождалось снижением риска смерти от осложнений ССЗ по сравнению с применением плацебо (ОР: 0,85; 95 % ДИ 0,75–0,96, $p = 0,0115$). Компоненты, оцениваемые в обоих исследованиях, вызвали наблюдаемый эффект лечения.

Хроническая болезнь почек

Исследование DAPA-СКД (исследование для оценки влияния применения дапаглифлозина на исходы со стороны почек и смертность от осложнений ССЗ у пациентов с хронической болезнью почек) — это международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) с рСКФ от ≥ 25 до ≤ 75 мл/мин/1,73 м² и альбуминурией (АКМ от ≥ 200 до ≤ 5000 мг/г), направленное на оценку влияния добавления дапаглифлозина к стандартной базисной терапии по сравнению с применением плацебо на частоту достижения комбинированной конечной точки (устойчивое (в течение ≥ 28 дней) снижение рСКФ на ≥ 50 %, прогрессирование до терминальной стадии болезни почек (определяемой как стойкое (в течение ≥ 28 дней) снижение рСКФ до значений < 15 мл/мин/1,73 м², длительный диализ или трансплантация почки), смерть от осложнений ССЗ или заболевания почек).

Из 4304 пациентов 2152 пациента были рандомизированы в группу применения дапаглифлозина в дозе 10 мг, а 2152 пациента — в группу применения плацебо; медиана длительности последующего наблюдения составила 28,5 месяца. Лечение продолжалось, если во время исследования рСКФ снижалась до уровня ниже 25 мл/мин/1,73 м², и могло быть продолжено, если требовался диализ.

Средний возраст в популяции исследования составил 61,8 года, 66,9 % пациентов были мужского пола. На исходном уровне среднее значение рСКФ составляло 43,1 мл/мин/1,73 м², а медиана АКМ — 949,3 мг/г; у 44,1 % пациентов рСКФ была < 45 мл/мин/1,73 м², а у 14,5 % пациентов — < 30 мл/мин/1,73 м². В общей сложности 67,5 % пациентов имели сахарный диабет 2-го типа. Пациенты получали стандартную терапию: 97,0 % пациентов получали иАПФ или БРА.

На основании рекомендации независимого комитета по мониторингу данных исследование было прекращено досрочно для оценки эффективности до проведения запланированного анализа. Применение дапаглифлозина по сравнению с применением плацебо предотвращало достижение первичной комбинированной конечной точки (устойчивое снижение рСКФ на ≥ 50 %, прогрессирование до терминальной стадии болезни почек и смерть от осложнений ССЗ или заболевания почек). Согласно графику по методу Каплана — Мейера для времени до достижения первого события первичной комбинированной конечной точки, эффект лечения наблюдался с 4-го месяца и сохранялся до конца исследования.

Все 4 компонента первичной комбинированной конечной точки по отдельности вызвали наблюдаемый эффект лечения. Терапия дапаглифлозином также снижала частоту достижения комбинированной конечной точки, включавшей устойчивое снижение рСКФ на ≥ 50 %, прогрессирование до терминальной стадии болезни почек и смерть от осложнений заболевания почек, и комбинированной конечной точки, включавшей смерти от осложнений ССЗ и госпитализацию по поводу сердечной недостаточности. У пациентов с хронической болезнью почек лечение дапаглифлозином приводило к повышению общей выживаемости при значимом снижении смертности от всех причин.

Польза применения дапаглифлозина у пациентов с хронической болезнью почек с сахарным диабетом 2-го типа и без сахарного диабета была сопоставимой. В исследовании DECLARE у

пациентов с сахарным диабетом 2-го типа применение дапаглифлозина снижало риск достижения первичной комбинированной конечной точки (устойчивое снижение рСКФ на $\geq 50\%$, прогрессирование до терминальной стадии болезни почек и смерть от осложнений ССЗ или заболевания почек) при ОР 0,64 (95 % ДИ: 0,52–0,79) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и 0,50 (95 % ДИ: 0,35–0,72) у пациентов без сахарного диабета.

Полезность лечения дапаглифлозином по сравнению с применением плацебо в отношении первичной конечной точки также отмечалась в других ключевых подгруппах, включая выделенные по рСКФ, возрасту, полу и региону.

Дети

Сахарный диабет 2-го типа

В клиническом исследовании у детей и подростков в возрасте 10–24 лет с сахарным диабетом 2-го типа 39 пациентов были рандомизированы в группу применения дапаглифлозина в дозе 10 мг, а 33 пациента — в группу применения плацебо в качестве дополнения к терапии метформином, инсулином или комбинированной терапии метформином и инсулином. На момент рандомизации 74 % пациентов были в возрасте < 18 лет. Изменение скорректированного среднего уровня HbA_{1c} на 24-й неделе относительно исходного уровня при применении дапаглифлозина и плацебо составило $-0,75\%$ (95 % ДИ: $-1,65; 0,15$). В группе пациентов в возрасте < 18 лет скорректированное изменение скорректированного среднего уровня HbA_{1c} относительно исходного уровня при применении дапаглифлозина и плацебо составило $-0,59\%$ (95 % ДИ: $-1,66; 0,48$). В группе пациентов в возрасте ≥ 18 лет изменение среднего уровня HbA_{1c} относительно исходного уровня составило $-1,52\%$ в группе применения дапаглифлозина ($n = 9$) и $0,17\%$ в группе применения плацебо ($n = 6$). Эффективность и безопасность были сопоставимы с таковыми, наблюдаемыми у взрослых пациентов, получавших дапаглифлозин. Безопасность и переносимость применения препарата были дополнительно подтверждены в 28-недельном дополнительном периоде для оценки безопасности.

Сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек

Европейское агентство лекарственных средств освободило от обязанности предоставлять результаты исследований с использованием референтного препарата, содержащего дапаглифлозин, во всех подгруппах детей для оценки применения в целях профилактики развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при хронической сердечной недостаточности и для лечения хронической болезни почек (для получения информации о применении у детей см. раздел «Способ применения и дозы»)

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь дапаглифлозин быстро и хорошо всасывался. После приема препарата натощак максимальная концентрация дапаглифлозина в плазме крови (C_{max}) обычно достигалась в течение 2 часов.

Средние геометрические значения C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ дапаглифлозина в равновесном состоянии после однократного приема в дозе 10 мг составили 158 нг/мл и 628 нг час/мл соответственно. Абсолютная биодоступность дапаглифлозина после приема внутрь в дозе 10 мг составляет 78 %. Прием препарата с пищей с высоким содержанием жиров приводил к снижению C_{max} дапаглифлозина на 50 % и увеличению T_{max} приблизительно на 1 час, но не оказывал влияния на AUC по сравнению с приемом препарата натощак. Эти изменения не считаются клинически значимыми. Таким образом, дапаглифлозин можно принимать независимо от приема пищи.

Распределение

Дапаглифлозин связывается с белками примерно на 91 %. При разных заболеваниях (например, при нарушении функции почек или печени) степень связывания с белками не изменялась. Средний объем распределения дапаглифлозина в равновесном состоянии составил 118 л.

Биотрансформация

Дапаглифлозин интенсивно метаболизируется, в основном с образованием дапаглифлозина 3-О-глюкуронида, который является неактивным метаболитом. Дапаглифлозина 3-О-глюкуронид и другие метаболиты не оказывают влияния на глюкозолowering эффект препарата. У человека образование дапаглифлозина 3-О-глюкуронида опосредуется ферментом UGT1A9, присутствующим в печени и почках, а CYP-опосредованный метаболизм является второстепенным механизмом клиренса.

Выведение

У здоровых добровольцев после приема внутрь однократной дозы дапаглифлозина 10 мг средний конечный период полувыведения ($t_{1/2}$) дапаглифлозина из плазмы крови составил 12,9 часа. Средний общий системный клиренс дапаглифлозина при внутривенном введении составил 207 мл/мин. Дапаглифлозин и родственные метаболиты выводятся в основном почками, при этом менее 2 % дапаглифлозина выводится в неизменном виде. После введения [^{14}C]-меченого дапаглифлозина в дозе 50 мг, выводилось 96 % препарата, при этом 75 % — с мочой и 21 % — с калом. Примерно 15 % дозы выводилось с калом в виде исходного препарата.

Линейность

Экспозиция дапаглифлозина увеличивалась пропорционально увеличению дозы в диапазоне от 0,1 до 500 мг, и со временем при многократном ежедневном приеме в течение периода до 24 недель фармакокинетика препарата не изменялась.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

При применении дапаглифлозин в дозе 20 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени (определяемым по клиренсу йогексола из плазмы крови) средняя системная экспозиция дапаглифлозина в равновесном состоянии была на 32, 60 и 87 % соответственно выше, чем у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и нормальной функцией почек. Суточное выведение глюкозы в равновесном состоянии в значительной степени зависело от функции почек, и у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с нормальной функцией почек или с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени выводилось 85, 52, 18 и 11 г глюкозы в сутки соответственно. Влияние гемодиализа на экспозицию дапаглифлозина неизвестно. Влияние снижения функции почек на системную экспозицию оценивали с использованием модели популяционной фармакокинетики. Расчетная AUC была выше у пациентов с хронической болезнью почек по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек и статистически значимо не различалось у пациентов с хронической болезнью почек с сахарным диабетом 2-го типа и без сахарного диабета, что согласуется с предыдущими результатами.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени (классы А и В по классификации Чайлд — Пью) средние значения C_{max} и AUC дапаглифлозина были выше на 12 и 36 % соответственно по сравнению с таковыми у подобранных по основным характеристикам здоровых добровольцев из контрольной группы. Эти различия не считались клинически значимыми. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд — Пью) средние значения C_{max} и AUC дапаглифлозина были на 40 и 67 % выше, чем у подобранных по основным характеристикам здоровых добровольцев из контрольной группы.

Пожилые пациенты (в возрасте ≥ 65 лет)

У пациентов в возрасте до 70 лет клинически значимого увеличения экспозиции препарата только в зависимости от возраста не наблюдалось. Однако можно ожидать увеличения экспозиции вследствие возрастного снижения функции почек. Для вывода об экспозиции препарата у пациентов в возрасте > 70 лет данных недостаточно.

Дети

У детей в возрасте 10–17 лет с сахарным диабетом 2-го типа фармакокинетика и фармакодинамика (глюкозурия) препарата были аналогичны таковым у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Пол

Среднее значение AUC_{ss} дапаглифлозина у пациентов женского пола было примерно на 22 % выше, чем у пациентов мужского пола.

Расовая принадлежность

Клинически значимых различий в системной экспозиции между представителями европеоидной, негроидной или монголоидной расы не наблюдалось.

Масса тела

Было установлено, что с увеличением массы тела экспозиция дапаглифлозина снижается. Таким образом, у пациентов с низкой массой тела экспозиция может быть несколько выше, а у пациентов с высокой массой тела — несколько ниже. Однако различия в экспозиции не считались клинически значимыми.

Показания к применению

Сахарный диабет 2-го типа

Дапафорс® показан для лечения сахарного диабета 2-го типа у взрослых и детей в возрасте 10 лет и старше в качестве дополнения к диете и физическим упражнениям

- в виде монотерапии, когда применение метформина считается нецелесообразным из-за непереносимости;
- в дополнение к терапии другими лекарственными препаратами для лечения сахарного диабета 2-го типа.

Результаты исследования в отношении применения в составе комбинированной терапии, влияния на гликемический контроль, развития НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы и почек, и популяций исследований приведены в разделах **«Особые указания»**, **«Лекарственные взаимодействия»** и **«Фармакологические свойства»**

Сердечная недостаточность

Дапафорс® показан для лечения хронической сердечной недостаточности с клиническими проявлениями у взрослых.

Хроническая болезнь почек

Дапафорс® показан для лечения хронической болезни почек у взрослых.

Способ применения и дозы

Дозы

Сахарный диабет 2-го типа

Рекомендуемая доза составляет 10 мг дапаглифлозина 1 раз в сутки.

При применении дапаглифлозина в комбинации с инсулином или стимулятором секреции инсулина, таким как сульфонилмочевина, можно рассмотреть возможность применения инсулина или стимулятора секреции инсулина в более низкой дозе для снижения риска развития гипогликемии (см. разделы **«Лекарственные взаимодействия»** и **«Побочные действия»**).

Сердечная недостаточность

Рекомендуемая доза составляет 10 мг дапаглифлозина 1 раз в сутки.

Хроническая болезнь почек

Рекомендуемая доза составляет 10 мг дапаглифлозина 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек корректировка дозы не требуется.

В связи с ограниченным опытом применения не рекомендуется начинать лечение дапаглифлозином у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) < 25 мл/мин.

У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа эффективность применения дапаглифлозина в отношении снижения уровня глюкозы снижается при СКФ < 45 мл/мин и, вероятно, отсутствует при нарушении функции почек тяжелой степени. Поэтому, если у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа со СКФ < 45 мл/мин требуется дальнейший контроль гликемии, следует рассмотреть возможность применения дополнительных глюкозоснижающих препаратов (см. разделы **«Особые указания»**, **«Побочные действия»**, **«Фармакологические свойства»** и **«Фармакокинетика»**).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени корректировка дозы не требуется. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени рекомендуется применять препарат в начальной дозе 5 мг. При хорошей переносимости дозу можно увеличить до 10 мг (см. разделы **«Особые указания»** и **«Фармакокинетика»**).

Пожилые пациенты (в возрасте ≥ 65 лет)

Корректировка дозы в зависимости от возраста не требуется.

Дети

У детей с сахарным диабетом 2-го типа в возрасте 10 лет и старше корректировка дозы не требуется (см. разделы **«Фармакологические свойства»** и **«Фармакокинетика»**).

Данные о применении у детей младше 10 лет отсутствуют.

Безопасность и эффективность применения дапаглифлозина для лечения сердечной недостаточности или хронической болезни почек у детей младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Дапаглифлозин следует принимать внутрь 1 раз в сутки в любое время суток независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать, запивая половиной стакана воды. Таблетки с дозировкой 10 мг можно разделить на равные дозы или для облегчения глотания.

Побочные действия

Резюме профиля безопасности

Сахарный диабет 2-го типа

В клинических исследованиях у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа дапаглифлозин получали более 15 000 пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях были инфекции половых органов.

Сердечная недостаточность

Общий профиль безопасности применения дапаглифлозина по результатам исследования DAPA-HF, направленного на оценку исходов со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с сердечной недостаточностью, соответствовал известному профилю безопасности применения дапаглифлозина.

Хроническая болезнь почек

В исследовании для оценки применения дапаглифлозина у пациентов с хронической болезнью почек 2149 пациентов получали дапаглифлозин в дозе 10 мг и 2149 пациентов получали плацебо, при этом медиана длительности воздействия составила 27 месяцев. Популяция пациентов включала пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и без сахарного диабета с рСКФ от ≥ 25 до ≤ 75 мл/мин/1,73 м² и альбуминурией (соотношение альбумин/креатинин в моче [АКМ] ≥ 200 и ≤ 5000 мг/г). Лечение продолжалось, если рСКФ снижалась до значений < 25 мл/мин/1,73 м².

Общий профиль безопасности применения дапаглифлозина по результатам исследования DAPA-SKD, направленного на оценку исходов со стороны почек у пациентов с хронической болезнью почек, соответствовал известному профилю безопасности применения дапаглифлозина.

Табличный перечень нежелательных реакций

В ходе плацебо-контролируемых клинических исследований и пострегистрационного наблюдения были выявлены следующие нежелательные реакции. Ни одно из них не было связано с дозой.

Нежелательные реакции были классифицированы по частоте с использованием следующих категорий: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $\leq 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $\leq 1/1000$), очень редко (менее $1/10\,000$) и неизвестно (частота не поддается оценке на основании имеющихся данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Частые^{*}: вульвовагинит, баланит и связанные с ними инфекции половых органов^{*,b,c}, инфекции мочевыводящих путей^{*,b,d}.

Нечасто^{**}: грибковые инфекции^{**}.

Очень редко: некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)^{b,i}.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Очень часто: гипогликемия (при применении в комбинации с препаратом сульфонилмочевины или инсулином)^b.

Нечасто^{**}: снижение объема циркулирующей крови^{b,c}, жажда^{**}.

Редко: диабетический кетоацидоз (при применении у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа)^{b,i,k}.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто^{*}: головокружение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Нечасто^{*}: запор^{**}, сухость во рту^{**}.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто^{*}: сыпь^l.

Очень редко: ангионевротический отек.

Нарушения со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани

Часто^{*}: боль в спине^{*}.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто^{*}: дизурия, полиурия^{*,f}, ноктурия^{**}, тубулоинтерстициальный нефрит.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто^{*}: вульвовагинальный зуд^{**}, генитальный зуд^{**}.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто^{*}: повышение гематокрита^g, снижение почечного клиренса креатинина во время начальной терапии^b, гиперлипидемия^h.

Нечасто^{*}: повышение уровня креатинина в крови во время начальной терапии^{**,b}, повышение уровня мочевины в крови^{**}, снижение массы тела^{**}.

^a В таблице приведены данные за период до 24 недель (краткосрочные), независимо от проведения коррекции гликемии.

^b Дополнительная информация приведена в соответствующем подразделе ниже.

^c Вульвовагинит, баланит и связанные с ними инфекции половых органов включают, например, реакции, закодированные следующими заранее определенными предпочтительными терминами: вульвовагинальный микоз, вагинальная инфекция, баланит, грибковая инфекция половых органов, вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинит, кандидоз половых органов, инфекция половых органов, инфекция половых органов у мужчин, инфекция полового члена, вульвит, бактериальный вагинит, абсцесс вульвы.

^d Инфекции мочевыводящих путей включают реакции, закодированные следующими предпочтительными терминами (перечислены в порядке регистрации): инфекция мочевыводящих путей, цистит, инфекция мочевыводящих путей, вызванная *Escherichia*, инфекция урогенитального тракта, пиелонефрит, тригонит, уретрит, инфекция почек и простатит.

^e Снижение объема циркулирующей крови включает, например, реакции, закодированные следующими заранее определенными предпочтительными терминами: обезвоживание, гиповолемия, артериальная гипотензия.

^f Полиурия включает реакции, закодированные следующими предпочтительными терминами: поллакиурия, полиурия, повышенный диурез.

^g Изменение среднего уровня гематокрита относительно исходного уровня составило 2,30 % в группе применения дапаглифлозина в дозе 10 мг по сравнению с -0,33 % в группе применения плацебо. Уровень гематокрита > 55 % отмечался у 1,3 % пациентов, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, и у 0,4 % пациентов, получавших плацебо.

^h Процентное изменение средних значений показателей относительно исходного уровня при применении дапаглифлозина в дозе 10 мг по сравнению с применением плацебо соответственно составили: общий холестерин — 2,5 и 0,0 %; холестерин ЛПВП — 6,0 и 2,7 %; холестерин ЛНП — 2,9 и -1,0 %; триглицериды — -2,7 и -0,7 %.

ⁱ См. раздел «**Особые указания**».

^j Нежелательная реакция была выявлена в ходе пострегистрационного наблюдения. Полиурия включает реакции, закодированные следующими предпочтительными терминами (перечисленные в порядке частоты развития в клинических исследованиях): сыпь, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, макулярная сыпь, макуло-папулезная сыпь, пустулезная сыпь, везикулярная сыпь и эритематозная сыпь. В клинических исследованиях с активным контролем и плацебо-контролем (дапаглифлозин: N = 5936, все пациенты в контрольных группах: N = 3403) у пациентов, получавших дапаглифлозин, (1,4 %) и всех пациентов в контрольных группах (1,4 %) частота развития сыпи была сопоставимой.

^k Наблюдался в исследовании, направленном на оценку исходов со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (DECLARE). Частота основана на годовых показателях.

^{*} Наблюдались у ≥ 2 % пациентов и у количества пациентов в группе применения дапаглифлозина в дозе 10 мг, на ≥ 1 % и не менее чем на 3 пациента больше, чем в группе применения плацебо.

^{**} Зарегистрировано исследователем как возможно связанное с применением препарата, вероятно связанное с применением препарата или связанное с применением препарата и наблюдалось у $\geq 0,2$ % пациентов и у количества пациентов в группе применения

дапаглифлозина в дозе 10 мг, на $\geq 0,1\%$ и не менее чем на 3 пациента больше, чем в группе применения плацебо.

Описание отдельных нежелательных реакций

Вульвовагинит, баланит и связанные с ним инфекции половых органов

В объединенном наборе данных по безопасности, включавшем данные 13 исследований, вульвовагинит, баланит и связанные с ними инфекции половых органов отмечались у 5,5 и 0,6 % пациентов, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг и плацебо, соответственно. Большинство инфекций были легкой или средней степени и купировались с помощью начального курса стандартной терапии, и в редких случаях развитие инфекций приводило к прекращению лечения дапаглифлозином. Эти инфекции чаще наблюдались у пациентов женского пола (8,4 и 1,2 % в группах применения дапаглифлозина и плацебо соответственно), а у пациентов с инфекцией в анамнезе чаще отмечался рецидив.

В исследовании DECLARE количество пациентов с серьезными нежелательными явлениями (СНЯ) в виде инфекций половых органов было небольшим и сбалансированным между группами (по 2 пациента в группах применения дапаглифлозина и плацебо).

В исследовании DAPA-HF СНЯ в виде инфекций половых органов отсутствовали в группе применения дапаглифлозина и наблюдались у одного пациента в группе применения плацебо. В группе применения дапаглифлозина НЯ в виде инфекции половых органов, приведшие к прекращению лечения, были выявлены у 7 (0,3 %) пациентов, тогда как в группе применения плацебо такие НЯ отсутствовали.

В исследовании DELIVER у одного пациента в каждой группе лечения ($< 0,1\%$) было зарегистрировано СНЯ в виде инфекции половых органов. В группе применения дапаглифлозина НЯ в виде инфекции половых органов, приведшие к прекращению лечения, были выявлены у 3 (0,1 %) пациентов, тогда как в группе применения плацебо такие НЯ отсутствовали.

В исследовании DAPA-HF СНЯ в виде инфекций половых органов наблюдались у 3 (0,1 %) пациентов в группе применения дапаглифлозина и отсутствовали в группе применения плацебо. В группе применения дапаглифлозина НЯ в виде инфекции половых органов, приведшие к прекращению лечения, были выявлены у 3 (0,1 %) пациентов, тогда как в группе применения плацебо такие НЯ отсутствовали. У пациентов без сахарного диабета СНЯ в виде инфекций половых органов или НЯ в виде инфекций половых органов, приведшие к прекращению лечения, отсутствовали.

Были зарегистрированы случаи развития фимоза / приобретенного фимоза на фоне инфекций половых органов, и в некоторых случаях требовалось обрезание.

Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)

В пострегистрационном периоде у пациентов, получавших ингибиторы НГЛТ-2, включая дапаглифлозин, были выявлены случаи развития гангрены Фурнье (см. раздел «**Особые указания**»).

В исследовании DECLARE, в котором принимали участие 17 160 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с медианой длительности воздействия 48 месяцев было зарегистрировано 6 случаев развития гангрены Фурье (1 случай в группе применения дапаглифлозина и 5 случаев в группе применения плацебо).

Гипогликемия

Частота развития гипогликемии зависела от типа базисной терапии, используемой в клинических исследованиях у пациентов со сахарным диабетом.

В исследованиях применения дапаглифлозина в качестве монотерапии, дополнения к терапии метформином или дополнения к терапии ситаглиптином (с метформином или без него) частота развития эпизодов незначительной гипогликемии была сопоставимой ($< 5\%$) между группами лечения, включая плацебо, в течение 102 недель лечения. Во всех исследованиях эпизоды значительной гипогликемии отмечались редко и с сопоставимой частотой между группами применения дапаглифлозина и плацебо. В исследованиях применения дапаглифлозина в качестве дополнения к терапии препаратом сульфонилмочевины и инсулином частота развития гипогликемии была выше (см. раздел «**Лекарственные взаимодействия**»).

В исследовании применения дапаглифлозина в качестве дополнения к терапии глимепиридом на 24-й и 48-й неделях эпизоды незначительной гипогликемии отмечались чаще в группе применения дапаглифлозина в дозе 10 мг в сочетании с глимепиридом (6,0 и 7,9 %

соответственно) по сравнению с группой применения плацебо в сочетании с глимепиридом (2,1 и 2,1 % соответственно).

В исследовании применения дапаглифлозина в качестве дополнения к терапии инсулином эпизоды значительной гипогликемии на 24-й и 104-й неделях соответственно были выявлены у 0,5 и 1,0 % пациентов, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг в сочетании с инсулином, и 0,5 % пациентов, получавших плацебо в сочетании с инсулином. Эпизоды незначительной гипогликемии на 24-й и 104-й неделях соответственно были выявлены у 40,3 и 53,1 % пациентов, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг в сочетании с инсулином, и 34,0 и 41,6 % пациентов, получавших плацебо в сочетании с инсулином.

В исследовании применения дапаглифлозина в качестве дополнения к терапии метформином и препаратом сульфонилмочевины длительностью 24 недели эпизодов значительной гипогликемии зарегистрировано не было. Эпизоды незначительной гипогликемии отмечались у 12,8 % пациентов, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг в сочетании с метформином и препаратом сульфонилмочевины, и у 3,7 % пациентов, получавших плацебо в сочетании с метформином и препаратом сульфонилмочевины.

В исследовании DECLARE не было выявлено повышенного риска развития значительной гипогликемии при лечении дапаглифлозином по сравнению с применением плацебо. Эпизоды значительной гипогликемии наблюдались у 58 (0,7 %) пациентов, получавших дапаглифлозин, и у 83 (1,0 %) пациентов, получавших плацебо.

В исследовании DAPA-HF эпизоды значительной гипогликемии отмечались у 4 (0,2 %) пациентов как в группе применения дапаглифлозина, так и в группе применения плацебо.

В исследовании DELIVE эпизоды значительной гипогликемии были зарегистрированы у 6 (0,2 %) пациентов, получавших дапаглифлозин, и у 7 (0,2 %) пациентов, получавших плацебо. Эпизоды значительной гипогликемии наблюдались только у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

В исследовании DAPA-СКД эпизоды значительной гипогликемии наблюдались у 14 (0,7 %) пациентов, получавших дапаглифлозин, и у 28 (1,3 %) пациентов, получавших плацебо и только у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Снижение объема циркулирующей крови

В объединенном наборе данных по безопасности, включавшем данные 13 исследований, реакции, указывающие на снижение объема циркулирующей крови (включая обезвоживание, гиповолемию или артериальную гипотензию), были зарегистрированы у 1,1 и 0,7 % пациентов, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг и плацебо соответственно; серьезные реакции наблюдались у <0,2 % пациентов, и число пациентов с данными реакциями было сбалансированным между группами применения дапаглифлозина в дозе 10 мг и плацебо (см. раздел «**Особые указания**»).

В исследовании DECLARE количество пациентов с НЯ, указывающими на снижение объема циркулирующей крови, было сбалансировано между группами лечения: 213 (2,5 %) и 207 (2,4 %) в группах применения дапаглифлозина и плацебо соответственно. СНЯ отмечались у 81 (0,9 %) и 70 (0,8 %) пациентов в группах применения дапаглифлозина и плацебо соответственно. В подгруппах, выделенных по возрасту, применению диуретиков, уровню артериального давления и применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) / блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), частота развития НЯ в целом была сбалансирована между группами лечения. У пациентов с рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² на исходном уровне было зарегистрировано 19 и 13 СНЯ, указывающих на снижение объема циркулирующей крови, в группах применения дапаглифлозина и плацебо соответственно.

В исследовании DAPA-HF количество пациентов с НЯ, указывающих на снижение объема циркулирующей крови, составило 170 (7,2 %) в группе применения дапаглифлозина и 153 (6,5 %) в группе применения плацебо. В группе применения дапаглифлозина у меньшего количества пациентов наблюдались СНЯ, указывающие на снижение объема циркулирующей крови, (23 [1,0 %]), по сравнению с группой применения плацебо (38 [1,6 %]). Результаты были сопоставимыми, независимо от наличия сахарного диабета на исходном уровне исходного уровня рСКФ.

В исследовании DELIVER число пациентов с СНЯ, указывающие на снижение объема циркулирующей крови, составило 35 (1,1 %) в группе применения дапаглифлозина и 31 (1,0 %) в группе применения плацебо, а в исследовании DAPA-СКД — 120 (5,6 %) и 84 (3,9 %)

соответственно. В группах применения дапаглифлозина и плацебо было зарегистрировано 16 (0,7 %) и 15 (0,7 %) пациентов с СНЯ, указывающими на снижение объема циркулирующей крови.

Диабетический кетоацидоз при сахарном диабете 2-го типа

В исследовании DECLARE при медиане длительности воздействия 48 месяцев ДКА развился у 27 пациентов в группе применения дапаглифлозина в дозе 10 мг и у 12 пациентов в группе применения плацебо. НЯ были равномерно распределены в течение всего периода исследования. Из 27 пациентов с ДКА в группе применения дапаглифлозина 22 пациента получали сопутствующую терапию инсулином на момент развития НЯ. В популяции пациентов с сахарным диабетом 2-го типа факторы развития ДКА соответствовали ожидаемым (см. раздел «**Особые указания**»).

В исследовании DAPA-HF ДКА был зарегистрирован у 3 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в группе применения дапаглифлозина, но в группе применения плацебо данное НЯ отсутствовало.

В исследовании DELIVER ДКА отмечался у 2 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получавших дапаглифлозин, но в группе применения плацебо данное НЯ отсутствовало.

В исследовании DAPA-СКД в группе применения дапаглифлозина случаев развития ДКА не наблюдалось, но в группе применения плацебо ДКА был выявлен у 2 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Инфекции мочевыводящих путей

В объединенном наборе данных по безопасности, включавшем данные 13 исследований, инфекции мочевыводящих путей наблюдались чаще в группе применения дапаглифлозина в дозе 10 мг по сравнению с группой применения плацебо (4,7 и 3,5 % соответственно; см. раздел «**Особые указания**»). Большинство инфекций были легкой или средней степени и купировались с помощью начального курса стандартной терапии, и в редких случаях развитие инфекций приводило к прекращению лечения дапаглифлозином. Эти инфекции чаще наблюдались у пациентов женского пола, а у пациентов с инфекцией в анамнезе чаще отмечался рецидив.

В исследовании DECLARE частота развития СНЯ в виде инфекций мочевыводящих путей была ниже в группе применения дапаглифлозина в дозе 10 мг по сравнению с группой применения плацебо (79 [0,9 %] и 109 [1,3 %] случаев соответственно).

В исследовании DAPA-HF СНЯ в виде инфекций мочевыводящих путей наблюдались у 14 (0,6 %) пациентов в группе применения дапаглифлозина и 17 (0,7 %) пациентов в группе применения плацебо. В группах применения дапаглифлозина и плацебо НЯ в виде инфекций мочевыводящих путей привели к прекращению лечения у 5 (0,2 %) пациентов в каждой группе.

В исследовании DELIVER СНЯ в виде инфекций мочевыводящих путей наблюдались у 41 (1,3 %) пациента в группе применения дапаглифлозина и 37 (1,2 %) пациентов в группе применения плацебо. В группе применения дапаглифлозина НЯ в виде инфекции мочевыводящих путей, приведшие к прекращению лечения, были выявлены у 13 (0,4 %) пациентов в группе применения дапаглифлозина и 9 (0,3 %) пациентов в группе применения плацебо.

В исследовании DAPA-СКД число пациентов с СНЯ в виде инфекций мочевыводящих путей составило 29 (1,3 %) в группе применения дапаглифлозина и 18 (0,8 %) в группе применения плацебо. В группе применения дапаглифлозина НЯ в виде инфекции мочевыводящих путей, приведшие к прекращению лечения, были выявлены у 8 (0,4 %) пациентов в группе применения дапаглифлозина и 3 (0,1 %) пациентов в группе применения плацебо. Число пациентов без сахарного диабета, у которых были выявлены СНЯ в виде инфекций мочевыводящих путей или НЯ в виде инфекций мочевыводящих путей, приведшие к прекращению лечения, было сопоставимым между группами лечения (в группах применения дапаглифлозина и плацебо соответственно: СНЯ — 6 [0,9 %] по сравнению с 4 [0,6 %]; НЯ, приведшие к прекращению лечения — 1 [0,1 %] по сравнению с 0).

Повышение уровня креатинина

НР, связанные с повышением уровня креатинина (например, снижение почечного клиренса креатинина, нарушение функции почек, повышение уровня креатинина в крови и снижение скорости клубочковой фильтрации), были сгруппированы. В объединенном наборе данных по безопасности, включавшем данные 13 исследований, эта группа реакций отмечалась у 3,2 и 1,8 % пациентов, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг и плацебо соответственно. У пациентов с

нормальной функцией почек или нарушением функции почек легкой степени (исходная рСКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²) эта группа реакций наблюдалась у 1,3 и 0,8 % пациентов, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг и плацебо соответственно. Эти реакции чаще наблюдались у пациентов с исходной рСКФ ≥ 30 и < 60 мл/мин/1,73 м² (18,5 % в группе применения дапаглифлозина 10 мг и 9,3 % в группе применения плацебо).

Результаты дальнейшей оценки пациентов с НЯ со стороны почек показали, что у большинства из них изменение уровня креатинина в сыворотке крови относительно исходного уровня составило ≤ 44 мкмоль/л ($\leq 0,5$ мг/дл). Повышение уровня креатинина, как правило, было непродолжительным во время непрерывного лечения или обратимым после прекращения лечения.

В исследовании DECLARE, включавшем пациентов пожилого возраста и пациентов с нарушением функции почек (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), в обеих группах лечения наблюдалось снижение рСКФ с течением времени. Через 1 год среднее значение рСКФ в группе применения дапаглифлозина было несколько ниже, а через 4 года среднее значение рСКФ — несколько выше по сравнению с группой применения плацебо.

В исследованиях DAPA-HF и DELIVER как в группе применения дапаглифлозина, так и в группе применения плацебо рСКФ снижалась с течением времени. В исследовании DAPA-HF начальное снижение среднего значения рСКФ составило $-4,3$ мл/мин/1,73 м² в группе применения дапаглифлозина и $-1,1$ мл/мин/1,73 м² в группе применения плацебо. Через 20 месяцев изменение рСКФ относительно исходного уровня было сопоставимым в группах лечения и составило $-5,3$ мл/мин/1,73 м² в группе применения дапаглифлозина и $-4,5$ мл/мин/1,73 м² в группе применения плацебо. В исследовании DELIVER снижение средней рСКФ через 1 месяц составило $-3,7$ мл/мин/1,73 м² в группе применения дапаглифлозина и $-0,4$ мл/мин/1,73 м² в группе применения плацебо. Через 24 месяца изменение рСКФ относительно исходного уровня было сопоставимым в группах лечения: $-4,2$ мл/мин/1,73 м² в группе применения дапаглифлозина и $-3,2$ мл/мин/1,73 м² в группе применения плацебо.

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

Дети

Профиль безопасности дапаглифлозина, наблюдаемый в клиническом исследовании у детей в возрасте 10 лет и старше с сахарным диабетом 2-го типа (см. раздел «**Фармакологические свойства**»), был аналогичен таковому, наблюдаемому в исследованиях у взрослых.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «**Состав**».

Лекарственные взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

Диуретики

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

Инсулин и стимуляторы секреции инсулина

Инсулин и стимуляторы секреции инсулина, такие как препараты сульфонилмочевины, вызывают развитие гипогликемии. Таким образом, у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получающих дапаглифлозин в комбинации с инсулином, может потребоваться снижение дозы инсулина или стимулятора секреции инсулина для снижения риска развития гипогликемии (см. разделы «**Способ применения и дозы**» и «**Побочные действия**»).

Фармакокинетические взаимодействия

Дапаглифлозин в основном метаболизируется путем конъюгации с глюкуронами, опосредованной УДФ-глюкуронилтрансферазой 1A9 (UGT1A9).

В исследованиях *in vitro* дапаглифлозин не ингибировал активность изоферментов цитохрома P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 и не индуцировал активность CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4.

Таким образом, не ожидается, что одновременное применение с дапаглифлозином изменит метаболический клиренс лекарственных препаратов, метаболизируемых этими ферментами.

Влияние применения других лекарственных препаратов на фармакокинетику дапаглифлозина

Результаты исследований взаимодействий у здоровых добровольцев, проведенных главным образом с однократным применением, указывают на то, что при совместном применении с метформином, пиоглитазоном, ситаглиптином, глимепиридом, воглибозой, гидрохлоротиазидом, буметанидом, валсартаном или симвастатином фармакокинетика дапаглифлозина не меняется.

После одновременного применения дапаглифлозина с рифампицином (индуктором разных активных транспортеров и ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов) наблюдалось снижение системной экспозиции дапаглифлозина (AUC) на 22 %, но без клинически значимого влияния на суточное выведение глюкозы с мочой. Корректировка дозы не рекомендуется. При применении других индукторов (например, карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала) клинически значимого эффекта не ожидается.

После одновременного применения дапаглифлозина с мефенамовой кислотой (ингибитор UGT1A9) наблюдалось увеличение системной экспозиции дапаглифлозина на 55 %, однако это не оказывало клинически значимого влияния на суточное выведение глюкозы с мочой. Корректировка дозы не рекомендуется.

Влияние применения дапаглифлозина на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Дапаглифлозин может увеличивать выведение лития почками, что может привести к снижению его концентрации в крови. После начала применения дапаглифлозина и в случае изменения дозы необходимо чаще контролировать концентрацию лития в сыворотке крови. Направьте пациента к лечащему врачу, назначившему терапию литием, для контроля концентрации лития в сыворотке крови.

В исследованиях взаимодействий, проведенных у здоровых добровольцев, в основном с однократным применением, терапия дапаглифлозином не оказывала влияния на фармакокинетику метформина, пиоглитазона, ситаглиптина, глимепирида, гидрохлоротиазида, буметанида, валсартана, дигоксина (субстрат P-gp) или варфарина (S-варфарин, субстрат CYP2C9), а также на антикоагулянтные эффекты варфарина (на основании МНО). Однократное применение дапаглифлозина в дозе 20 мг и симвастатина (субстрат CYP3A4) приводило к увеличению AUC симвастатина и симвастатиновой кислоты на 19 и 31 % соответственно. Однако увеличение экспозиции симвастатина и симвастатиновой кислоты не считается клинически значимым.

Влияние на результаты количественного определения 1,5-ангидроглюцитола (1,5-АГ)

Мониторинг гликемического контроля с помощью анализа 1,5-АГ не рекомендуется, поскольку у пациентов, получающих ингибиторы НГЛТ-2, оценка гликемического контроля с помощью измерения уровня 1,5-АГ является ненадежным методом. Рекомендуется использовать альтернативные методы контроля гликемии.

Особые указания

Общие

Дапаглифлозин не следует применять у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (см. раздел «**Особые указания**» «**Диабетический кетоацидоз**»).

Пациенты с нарушением функции почек

В связи с ограниченным опытом применения не рекомендуется начинать лечение дапаглифлозином у пациентов со СКФ < 25 мл/мин.

Поскольку эффективность применения дапаглифлозина в отношении снижения уровня глюкозы зависит от функции почек, она снижается у пациентов со СКФ < 45 мл/мин и, вероятно, отсутствует при нарушении функции почек тяжелой степени (см. разделы «**Способ применения и дозы**», «**Фармакологические свойства**» и «**Фармакокинетика**»).

В одном исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с нарушением функции почек средней степени (СКФ < 60 мл/мин) наблюдались нежелательные реакции в виде повышения уровней креатинина, фосфора, паратиреоидного гормона (ПТГ) и частоты развития

артериальной гипотензии у большего числа пациентов, получавших дапаглифлозин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Пациенты с нарушением функции печени

Опыт применения у пациентов с нарушением функции печени в клинических исследованиях ограничен. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени наблюдается увеличение экспозиции дапаглифлозина (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Применение у пациентов с риском снижения объема циркулирующей крови и (или) развития артериальной гипертензии

Из-за механизма действия дапаглифлозина его применение усиливает диурез, что может привести к умеренному снижению артериального давления, наблюдаемому в клинических исследованиях (см. раздел «Фармакологические свойства»). У пациентов с очень высокой концентрацией глюкозы в крови этот эффект может быть более выраженным.

Следует проявлять осторожность у пациентов, у которых снижение артериального давления, вызванное применением дапаглифлозина, может представлять риск (например, у пациентов, получающие антигипертензивные препараты с артериальной гипотензией в анамнезе или у пациентов пожилого возраста).

В случае развития интеркуррентных заболеваний, которые могут привести к дегидратации (например, заболевание желудочно-кишечного тракта), рекомендуется тщательный мониторинг волемического статуса (например, с помощью физикального обследования, измерения артериального давления, лабораторных анализов, включая гематокрит и уровни электролитов). При снижении объема циркулирующей крови рекомендуется прервать применение дапаглифлозина до ее разрешения (см. раздел «Побочные действия»).

Диабетический кетоацидоз

У пациентов, получавших лечение ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), включая дапаглифлозин, отмечались редкие случаи развития диабетического кетоацидоза (ДКА), включая угрожающие жизни и смертельные случаи. В ряде случаев картина была нетипичной и сопровождалась повышением уровня глюкозы в крови средней степени до значений менее 14 ммоль/л (250 мг/дл).

Риск развития диабетического кетоацидоза следует учитывать в случае развития неспецифических симптомов, таких как тошнота, рвота, анорексия, боль в животе, чрезмерная жажда, затруднение дыхания, спутанность сознания, необычная утомляемость или сонливость. При возникновении этих симптомов пациентам необходимо немедленно обследовать на предмет наличия кетоацидоза, независимо от уровня глюкозы в крови.

У пациентов с предполагаемым или диагностированным ДКА лечение дапаглифлозином следует немедленно прекратить.

У пациентов, госпитализированных в связи с серьезными хирургическими вмешательствами или острыми серьезными заболеваниями, лечение следует прервать. У таких пациентов рекомендуется контролировать уровень кетоновых тел. Измерение уровня кетоновых тел в крови предпочтительнее, чем в моче. Лечение дапаглифлозином может быть возобновлено при нормализации уровня кетоновых тел и стабилизации состояния пациента.

Перед началом лечения дапаглифлозином следует учитывать факторы в анамнезе, которые могут предрасполагать к развитию кетоацидоза.

В группе повышенного риска развития ДКА находятся пациенты с низким резервом функции бета-клеток (например, пациенты с сахарным диабетом 2-го типа с низким уровнем С-пептида или латентным аутоиммунным сахарным диабетом взрослых [LADA] или пациенты с панкреатитом в анамнезе), пациенты с заболеваниями, которые приводят к ограничению приема пищи или тяжелому обезвоживанию, пациенты, у которых снижена доза инсулина, и пациенты с повышенной потребностью в инсулине вследствие острого заболевания, хирургического вмешательства или злоупотребления алкоголем. У таких пациентов применение ингибиторов SGLT2 следует проводить с осторожностью.

У пациентов, у которых во время лечения ингибиторами НГЛТ-2 развился ДКА, возобновление лечения ингибиторами НГЛТ-2 не рекомендуется, если другой очевидный провоцирующий фактор не выявлен и не устранен.

В исследованиях применения дапаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа наблюдалась высокая частота развития ДКА. Дапаглифлозин не следует применять у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)

В пострегистрационном периоде у пациентов обоего пола, получавших лечение ингибиторами НГЛТ-2, были зарегистрированы случаи развития некротизирующего фасциита промежности (также известного как гангрена Фурнье) (см. раздел «**Побочные действия**»). Это редкое, но серьезное и потенциально угрожающее жизни явление, которое требует срочного хирургического вмешательства и терапии антибиотиками.

Пациентам следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью, если у них присутствуют боль, повышенная чувствительность, эритема или припухлость в области гениталий или промежности в сочетании с лихорадкой или недомоганием. Следует помнить, что некротизирующему фасцииту может предшествовать инфекция мочеполовой области или перинеальный абсцесс. При подозрении на гангрену Фурнье применение дапаглифлозина следует отменить и незамедлительно начать лечение (включая терапию антибиотиками и хирургическое вмешательство).

Инфекции мочевыводящих путей

Выведение глюкозы с мочой может быть связано с повышенным риском развития инфекции мочевыводящих путей; поэтому при лечении пиелонефрита или уросепсиса следует рассмотреть возможность прерывания терапии дапаглифлозином.

Пожилые пациенты (в возрасте ≥ 65 лет)

У пожилых пациентов риск снижения объема циркулирующей крови может быть повышен, поскольку они чаще принимают диуретики.

Кроме того, пожилые пациенты более склонны к нарушению функции почек выше и (или) чаще принимают антигипертензивные препараты, которые могут влиять на функцию почек, такие как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА).

К пожилым пациентам применимы те же рекомендации в отношении функции почек, что и к остальным пациентам (см. разделы «**Способ применения дозы**», «**Особые указания**», «**Побочные действия**» и «**Фармакологические свойства**»).

Сердечная недостаточность

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

Инфильтративная кардиомиопатия

Применение у пациентов с инфильтративной кардиомиопатией не изучалось.

Хроническая болезнь почек

Опыт применения дапаглифлозина для лечения хронической болезни почек без альбуминурии у пациентов без сахарного диабета отсутствует. У пациентов с альбуминурией лечение дапаглифлозином может быть более эффективным.

Ампутация нижней конечности

В долгосрочных клинических исследованиях применения ингибиторов НГЛТ-2 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа наблюдалось увеличение числа случаев ампутации нижних конечностей (в основном пальцев стопы). Неизвестно, является ли это класс-специфическим эффектом. Важно консультировать пациентов с сахарным диабетом по поводу профилактики заболеваний ног.

Лабораторные анализы мочи

Из-за механизма действия дапаглифлозина у пациентов будет получен положительный результат анализа на содержание глюкозы в моче.

Вспомогательные вещества

Дапафорс® содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, полной лактазной недостаточности или нарушения всасывания глюкозы-галактозы не следует принимать данный препарат.

Каждая таблетка данного препарата содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, то есть натрий в составе практически отсутствует.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В исследованиях на крысах наблюдалось токсическое воздействие на формирующуюся почку в период времени, соответствующий второму и третьему триместрам беременности у человека. Поэтому применение дапаглифлозина во втором и третьем триместрах беременности не рекомендуется.

При обнаружении беременности лечение дапаглифлозином следует прекратить.

Грудное вскармливание

Согласно имеющимся фармакодинамическим/токсикологическим данным, у животных дапаглифлозин и метаболиты проникают в молоко, а у подсосных детенышей отмечаются фармакологически опосредованные эффекты. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин не следует применять во время грудного вскармливания.

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

Дапаглифлозин не оказывает влияния или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентов необходимо предупредить о риске развития гипогликемии при совместном применении дапаглифлозина и препарата сульфонилмочевины или инсулина.

Передозировка

Симптомы

У здоровых добровольцев однократный прием дапаглифлозина внутрь в дозе до 500 мг (в 50 раз выше максимальной рекомендуемой дозы для человека) не оказывал токсического действия. У этих пациентов после приема препарата определялась глюкоза в моче (как минимум, в течение 5 дней после получения дозы 500 мг), при этом случаев развития обезвоживания, артериальной гипотензии или нарушения баланса электролитов, а также случаев клинически значимого изменения интервала QTc выявлено не было. Частота развития гипогликемии была сопоставима с таковой в группе применения плацебо. В клинических исследованиях с применением препарата один раз в сутки в дозах до 100 мг (в 10 раз выше максимальной рекомендуемой дозы для человека) в течение 2 недель у здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, частота развития гипогликемии была несколько выше таковой в группе применения плацебо и не зависела от дозы. Частота развития НЯ, включая обезвоживание или артериальную гипотензию, была сопоставима с таковой в группе применения плацебо, при этом клинически значимых изменений лабораторных показателей, включая уровень электролитов в сыворотке крови и биомаркеров функции почек, не наблюдалось.

Лечение

В случае передозировки следует начать соответствующее поддерживающее лечение в зависимости от клинического состояния пациента. Выведение дапаглифлозина с помощью гемодиализа не изучалось.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.

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

По 2 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

PI_Text068388_3	13.03.2024 - Updated:	Page 22 of 23
-----------------	-----------------------	---------------

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Узбекской Республики

Представительство «КРКА, д.д., Ново место» в Республике Узбекистан

Республика Узбекистан, 100031, г. Ташкент, ул. Афросиаб, 14

Тел.: +99878 150 2828; +99878 150 2929 Факс: +99878 150 10 44