

## **Состав**

*действующее вещество:* дапаглифлозин;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 6,15 мг 12,30 мг дапаглифлозина пропандиола моногидрата в пересчете на дапаглифлозин 5 мг или 10 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, лактоза, кросповидон, кремния диоксид, магния стеарат, опадрай ИИ желтый.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:*

таблетки по 10 мг: желтые двояковыпуклые ромбовидной формы, покрытые пленочной оболочкой, с гравировкой 10 на одной стороне и 1428 на другой стороне.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства, применяемые при сахарном диабете, ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2 типа (иНЗКТГ2). Код АТХ А10В К01.

## **Фармакодинамика**

*Механизм действия*

Дапаглифлозин - высокомогущный (К и 0,55 нМ), селективный и обратный ингибитор натрийзалежного котранспортера глюкозы 2 типа (иНЗКТГ2).

НЗКТГ2 селективно экспрессируется в почках при отсутствии экспрессии в 70 других тканях, включая печень, скелетные мышцы, жировую ткань, молочную железу, мочевой пузырь и мозг. НЗКТГ2 является основным переносчиком, отвечающий за реабсорбцию глюкозы с клубочкового фильтрата назад в кровотоки. Несмотря на наличие гипергликемии при сахарном диабете 2 типа, реабсорбция отфильтрованной глюкозы продолжается. Дапаглифлозин улучшает уровни глюкозы натощак и после приема пищи в плазме крови с помощью уменьшения реабсорбции глюкозы в почках, что приводит к выводу глюкозы с мочой.

Этот вывод глюкозы (глюкуретичный эффект) наблюдается после первой дозы препарата, продолжается в течение 24-часового интервала дозирования и сохраняется в течение лечения. Количество глюкозы, выводимой почками с помощью этого механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и показателя скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Дапаглифлозин не затрагивает нормальное продуцирование эндогенной глюкозы в ответ на гипогликемию. Дапаглифлозин действует независимо от секреции и действия инсулина. В клинических исследованиях лекарственного средства Форксига наблюдалось улучшение функции бета-клеток (бета-клетки НОМА) при оценке модели гомеостаза.

Вывод глюкозы с мочой (глюкоурез), индуцированное дапаглифлозином, ассоциировано с потерей калорий и снижением массы тела. Угнетение общего транспортировки глюкозы и натрия дапаглифлозином также ассоциируется с незначительным диурезом и временным выделением натрия с мочой.

Дапаглифлозин не угнетает другие переносчики глюкозы, что важно для транспортировки глюкозы в периферические ткани, и в  $> 1400$  раз более селективным относительно НЗКТГ2 сравнению с НЗКТГ1, главного переносчика в кишечнике, отвечающий за абсорбцию глюкозы.

*Фармакодинамические эффекты*

У здоровых участников исследования и пациентов с сахарным диабетом 2 типа после применения дапаглифлозину наблюдалось увеличение количества глюкозы, выводимой с мочой. Примерно 70 г глюкозы в сутки выводилось с мочой (что соответствует 280 ккал / сут) при применении дапаглифлозину в дозе 10 мг в сутки пациентам с сахарным диабетом 2 типа в течение 12 недель. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг / сут в течение периода до 2 лет, наблюдались признаки длительной экскреции глюкозы.

Такая экскреция глюкозы с мочой при применении дапаглифлозину также приводит к осмотического диуреза и увеличение объема мочи у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Увеличение объема мочи у пациентов с сахарным диабетом 2 типа достигает примерно 375 мл в сутки. Увеличение объема мочи было ассоциировано с незначительным и временным увеличением экскреции натрия с мочой, не сопровождалось изменениями концентрации натрия в сыворотке крови.

Экскреция мочевой кислоты с мочой также временно была повышена (в течение 3-7 дней) и сопровождалась устойчивым уменьшением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. На 24 неделе уменьшение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови варьировало от -48,3 до -18,3 мкмоль / л (от -0,87 до -0,33 мг / дл).

### *Клиническая эффективность и безопасность*

#### Сахарный диабет 2 типа

Как улучшения гликемического контроля, так и снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности является неотъемлемой частью лечения диабета 2 типа.

Было проведено четырнадцать двойных слепых рандомизированных контролируемых клинических исследований с участием 7056 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с целью оценки гликемической эффективности и безопасности лекарственного средства Форксига; 4737 пациентов в этих

исследованиях получали лечение дапаглифлозином. В двенадцати исследованиях период лечения составлял 24 недели, в 8 долгосрочных продолжениях - от 24 до 80 недель (до общей продолжительности исследования 104 недели), в одном исследовании период лечения был 28 недель, а еще в одном исследовании продолжительность лечения составляла 52 недели с долгосрочным продолжением продолжительностью 52 и 104 недели (общая продолжительность исследования - 208 недель).

Средняя продолжительность заболевания участников сахарным диабетом составляла от 1,4 до 16,9 года. У 50% наблюдалось легкое нарушение функции почек, а в 11% - нарушение функции почек средней степени. 51% участников составляли мужчины, 84% принадлежали к европеоидной расе, 8% - к монголоидной, 4% - к негроидной и 4% - в другие расовых групп. 81% участников имели индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 27$ . Кроме этого, проведено два 12-недельные плацебо-контролируемые исследования с участием пациентов с недостаточным контролем сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензией.

Було проведено клінічне дослідження з оцінки серцево-судинних подій (DECLARE) з дапагліфлозином у дозуванні 10 мг у порівнянні з плацебо за участю 17160 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу з або без встановлених серцево-судинних захворювань для оцінки впливу на серцево-судинні події та події пов'язані з нирками.

### Гликемический контроль

#### *Монотерапия*

Двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 24 недели (с дополнительным периодом продолжение) проводилось с целью оценки безопасности и эффективности монотерапии препаратом Форсига у пациентов с недостаточным контролем сахарного диабета 2 типа. Прием дапаглифлозину 1 раз в сутки обусловил статистически значимое ( $p < 0,0001$ ) снижение уровня HbA1c по сравнению с плацебо (таблица 1).

В периоде продолжение снижения уровня HbA1c сохранялось до недели 102 включительно (среднее изменение от исходного уровня с поправкой -0,61% и -0,17% для дапаглифлозину 10 мг и плацебо соответственно).

*Таблица 1. Результаты через 24 недели (ПВДОС<sup>а</sup>) плацебо-контролируемого исследования применения дапаглифлозину качестве монотерапии*

| <i>Монотерапия</i>                                               |                                |                |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------|
|                                                                  | <i>Дапаглифлозин<br/>10 мг</i> | <i>Плацебо</i> |
| <i>N<sup>б</sup></i>                                             | 70                             | 75             |
| <i>HbA1c (%)</i>                                                 |                                |                |
| <i>Исходящий уровень (средний)</i>                               | 8,01                           | 7,79           |
| <i>Изменение исходящего уровня<sup>в</sup></i>                   | -0,89                          | -0,23          |
| <i>Разница по сравнению с плацебо<sup>в</sup><br/>(95% ДІ)</i>   | -0,66*<br>(-0,96; -0,36)       |                |
| <i>Пациенты (%), у которых достигнуто:<br/>HbA1c (%) &lt; 7%</i> |                                |                |
| <i>Откорректирован для исходного уровня</i>                      | 50,8 <sup>§</sup>              | 31,6           |
| <i>Масса тела (кг)</i>                                           |                                |                |
| <i>Исходящий уррвень (средний)</i>                               | 94,13                          | 88,77          |
| <i>Изменение исходящего уровня <sup>в</sup></i>                  | -3,16                          | -2,19          |

|                                                         |                        |  |
|---------------------------------------------------------|------------------------|--|
| Разница по сравнению с плацебо <sup>В</sup><br>(95% ДИ) | -0,97<br>(-2,20; 0,25) |  |
|---------------------------------------------------------|------------------------|--|

<sup>а</sup> ПВДОС – переноса вперед данных последнего наблюдения (перед лечением пролеченных пациентов).

<sup>б</sup> Все рандомизированные пациенты, которые получили хотя бы одну дозу лекарственного средства, исследуемого в кратковременном двойном слепом периоде исследования.

<sup>в</sup>Среднее по методу наименьших квадратов скорректированное на начальное значение.

\* р-значение < 0,0001 по сравнению с плацебо.

Не оценивалось по статистической значимости в результате последовательной процедуры тестирования для вторичных конечных точек.

### *Дополнительная комбинированная терапия*

В ходе 52-недельного активно-контролируемого исследования по доведению не ниже эффективности исследуемого препарата (с периодами продолжение 52 и 104 недели) действие лекарственного средства Форксига оценивали при добавлении к метформина по сравнению с сульфонилмочевины (глипизид) при добавлении к метформина у пациентов с недостаточным гликемическим контролем ( $HbA1c > 6,5\%$  и  $\leq 10\%$ ). Результаты свидетельствовали о подобном среднее снижение  $HbA1c$  от исходного уровня через 52 недели по сравнению с глипизидом, что продемонстрировало не ниже эффективность исследуемого препарата. Через 104 недели откорректирована среднее изменение  $HbA1c$  от исходного уровня составляла -0,32% для дапаглифлозину и -0,14% для глипизида.

Через 208 недель откорректирована среднее изменение HbA1c от исходного уровня составляла -0,10% для дапаглифлозину и 0,20% для глипизид. Через 52, 104 и 208 недель в значительно меньшей доли пациентов в группе лечения дапаглифлозином (3,5%, 4,3% и 5,0% соответственно) наблюдался по крайней мере один эпизод гипогликемии по сравнению с группой, получавшей глипизид (40,8 %, 47,0% и 50,0% соответственно). Доля пациентов, продолжавших принимать участие в исследовании на момент 104 и 208 недель, составляла 56,2% и 39,7% для группы лечения дапаглифлозином и 50,0% и 34,6% для группы лечения глипизидом.

Дапаглифлозин как дополнение к метформина, глимепирида, метформина и сульфонилмочевины, ситаглиптину (с метформином или без) или инсулина обусловил статистически значимое уменьшение HbA1c через 24 недели по сравнению с плацебо ( $p < 0,0001$ ).

Уменьшение HbA1c, которое наблюдалось на 24 неделе, сохранялось в исследованиях дополнительной комбинированной терапии (глимепирид и инсулин) до 48 недель (глимепирид) и до 104 недель (инсулин). Через 48 недель при добавлении к ситаглиптину (с метформином или без) откорректирована среднее изменение от исходного уровня для дапаглифлозину в дозе 10 мг и плацебо составляла -0,30% и 0,38% соответственно. В исследовании с добавлением метформина уменьшения HbA1c сохранялось через 102 недели (откорректирована среднее изменение от исходного уровня -0,78% и 0,02% для препарата в дозе 10 мг и плацебо соответственно). Через 104 недели при применении инсулина (с дополнительным применением пероральных сахароснижающих лекарственных средств или без) откорректирована среднее изменение от исходного уровня уменьшения HbA1c составила -0,71% и -0,06% для дапаглифлозину в дозе 10 мг и плацебо соответственно.

Через 48 и 104 недели доза инсулина оставалась стабильной по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг и составила в среднем 76 МЕ / сут. В группе плацебо среднее увеличение дозы составил 10,5 МЕ / сут и 18,3 МЕ / сут от исходного уровня (средняя доза составляла 84 и 92 МЕ / сут) через 48 и 104 недели соответственно. Доля пациентов, продолжавших участие в исследовании через 104 недели, составляла 72,4% в группе лечения дапаглифлозином в дозе 10 мг и 54,8% в группе плацебо.

*Применение комбинации с метформином ранее нелеченным больным*

В общем, 1236 ранее не леченных больных с недостаточно контролируемым диабетом 2 типа ( $HbA_{1c} \geq 7,5\%$  и  $\leq 12\%$ ) принимали участие в двух исследованиях с активным контролем, продолжавшееся 24 недели, для оценки эффективности и безопасности дапаглифлозину (5 мг или 10 мг) в комбинации с метформином для ранее не леченных пациентов по сравнению с терапией монокомпонентными препаратами.

Лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг в комбинации с метформином (до 2000 мг в сутки) обеспечило значительное улучшение  $HbA_{1c}$  по сравнению с лечением отдельными монокомпонентными препаратами (Таблица 2) и повлекло большее снижение уровня глюкозы в плазме крови натощак (ГПН) (по сравнению с лечением отдельными монокомпонентными препаратами) и массы тела (по сравнению с метформином).

*Таблица 2: Результаты на неделе 24 (ПВДОС<sup>a</sup>) в активно-контролируемом исследовании комбинированной терапии дапаглифлозином и метформином в ранее леченных пациентов*

|          | Дапаглифлозин<br>10 мг |                     |                  |
|----------|------------------------|---------------------|------------------|
| Параметр | +                      | Дапаглифлозин 10 мг | Метформин        |
|          | Метформин              |                     |                  |
| $N^b$    | 211 <sup>b</sup>       | 219 <sup>b</sup>    | 208 <sup>b</sup> |

|                                                        |                          |                        |       |
|--------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------|-------|
| <i>HbA1c (%)</i>                                       |                          |                        |       |
| Изначально (среднее)                                   | 9,10                     | 9,03                   |       |
| Изменение от начального <sup>c</sup>                   | -1,98                    | -1,45                  |       |
| Разница по сравнению с<br>дапаглифлозином <sup>c</sup> | -0,53*<br>(-0,74, -0,32) |                        | 9,03  |
| (95% ДИ)                                               |                          |                        | -1,44 |
| Разница по сравнению с<br>метформином <sup>c</sup>     | -0,54*<br>(-0,75, -0,33) | -0,01<br>(-0,22, 0,20) |       |
| (95% ДИ)                                               |                          |                        |       |

<sup>a</sup>ПВДОС – переноса вперед данных последнего наблюдения.

<sup>b</sup> Все рандомизированные пациенты, которые получили хотя бы одну дозу двойного слепого исследования во время кратковременного двойного слепого периода.

<sup>c</sup> Среднее по методу наименьших квадратов скорректированное на начальное значение.

\* р-значение < 0,0001.

### *Комбинированная терапия с эксенатид пролонгированного высвобождения*

В 28-недельном двойном слепом активно-контролируемом исследовании комбинация дапаглифлозину и эксенатида пролонгированного высвобождения (агонист рецептора ГПП-1) сравнивалась с лечением дапаглифлозином отдельно и эксенатид пролонгированного высвобождения отдельно у пациентов с недостаточно контролируемым диабетом на монотерапии метформином (HbA1c  $\geq$  8% и  $\leq$  12 %). Во всех группах лечения уменьшился уровень HbA1c по сравнению

с исходным. Комбинированная терапия дапаглифлозином в дозе 10 мг и эксенатид пролонгированного высвобождения обусловила значительное снижение уровня HbA1c по сравнению с исходным показателем по сравнению с лечением дапаглифлозином и эксенатид пролонгированного высвобождения отдельно (таблица 3).

Таблица 3. Результаты одного 28-недельного исследования дапаглифлозину и эксенатида пролонгированного высвобождения по сравнению с лечением дапаглифлозином отдельно и эксенатид пролонгированного высвобождения отдельно в комбинации с метформином (совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенным лечением)

| Параметр                             | Дапаглифлозин<br>10 мг 1 р/с<br>+<br>Эксенатид<br>пролонгированного<br>высвобождения 2<br>мг<br>1 р/т | Дапаглифлозин<br>10 мг 1 р/с<br>+<br>Плацебо 1 р/т | Эксенатид<br>пролонгированного<br>высвобождения<br>2 мг 1 р/т<br>+<br>Плацебо 1 р/д |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| N                                    | 228                                                                                                   | 230                                                | 227                                                                                 |
| HbA1c (%)                            |                                                                                                       |                                                    |                                                                                     |
| Изначально<br>(среднее)              | 9,29                                                                                                  | 9,25                                               | 9,26                                                                                |
| Изменение<br>от<br>изначального<br>а | -1,98                                                                                                 | -1,39                                              | -1,60                                                                               |

|                                                                                                                           |                    |                               |                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Средняя<br>разница<br>изменения от<br>изначального<br>между<br>комбинацией<br>и<br>отдельными<br>препаратами<br>(95 % ДИ) |                    | -0,59*<br><br>(-0,84, -0,34)  | -0,38**<br><br>(-0,63, -0,13) |
| <i>Пациенты<br/>(%), которые<br/>достигли<br/>HbA1c &lt; 7 %</i>                                                          | 44,7               | 19,1                          | 26,9                          |
| <i>Масса тела<br/>(кг)</i><br><br>Изначально<br>(среднее)<br><br>Изменение<br>от<br>изначального<br>а                     | 92,13<br><br>-3,55 | 90,87<br><br>-2,22            | 89,12<br><br>-1,56            |
| Средняя<br>разница<br>изменения от<br>изначального<br>между<br>комбинацией<br>и<br>отдельными<br>препаратами<br>(95 % ДИ) |                    | -1,33*<br><br>(-2,12, -0,55 ) | -2,00*<br><br>(-2,79, -1,20)  |

1 р / с = один раз в сутки. 1 р / т = один раз в неделю. N = количество пациентов.  
ДИ = доверительный интервал.

аСреднее по методу наименьших квадратов скорректированное на первоначальное значение и разница между группами лечения в изменении от начальных значений на неделе 28 моделируются с помощью смешанной модели с повторяющимися измерениями, включая лечение, регион, начальный уровень HbA1c ( $<9,0\%$  или  $\geq 9,0\%$ ), неделю и понедельно лечения как фиксированные факторы и начальное значение как ковариату.

\*  $p < 0,001$ .

\*\*  $p < 0,01$ .

р-значения – все скорректированы р-значение для множественности.

Анализы исключают измерения после терапии спасения и после досрочного прекращения применения исследуемого препарата.

В специальном исследовании у пациентов, больных диабетом с рШКФ  $\geq 45$  до  $<60$  мл / мин /  $1,73 \text{ м}^2$ , лечение дапаглифлозином продемонстрировало снижение ГПН на 24 неделе:  $-1,19$  ммоль / л ( $-21,46$  мг / дл) по сравнению с  $-0,27$  ммоль / л ( $-4,87$  мг / дл) для плацебо ( $p = 0,001$ ).

*Уровни глюкозы в плазме крови натощак*

Применение дапаглифлозину в дозе 10 мг в виде монотерапии или в качестве дополнения к метформина, глимепирида, метформина и сульфонилмочевины, ситаглиптину (с метформином или без) или инсулина обусловило статистически значимое снижение уровня глюкозы плазмы крови натощак (от  $-1,90$  до  $-1,20$  ммоль / л [от  $-34,2$  до  $-21,7$  мг / дл]) по сравнению с плацебо (от  $-0,33$  до  $0,21$  ммоль / л [от  $-6,0$  до  $3,8$  мг / дл]) . Этот эффект наблюдался в неделю 1 лечения и

сохранялся в исследованиях с продолжением до недели 104 включительно.

Комбинированная терапия дапаглифлозином 10 мг и эксенатид пролонгированного высвобождения привела к существенного снижения уровня глюкозы в плазме натощак на 28 неделе: -3,66 ммоль / л (-65,8 мг / дл), по сравнению -2,73 ммоль / л (- 49,2 мг / дл) в случае применения дапаглифлозину отдельно ( $p < 0,001$ ) и -2,54 ммоль / л (-45,8 мг / дл) в случае применения эксенатида отдельно ( $p < 0,001$ ).

#### *Уровни глюкозы в плазме крови после приема пищи*

Лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг дополнительно к лечению глимепиридом привело статистически значимое снижение уровня глюкозы в плазме крови через 2:00 после приема пищи через 24 недели с сохранением этих показателей до недели 48.

Лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг в виде дополнения к ситаглиптину (с метформином или без) обусловило снижение уровня глюкозы через 2:00 после приема пищи на 24-й неделе, сохранявшееся до недели 48.

Комбинированная терапия дапаглифлозином 10 мг и эксенатидом пролонгированного высвобождения обусловила значимое снижение уровня глюкозы в 2-часовом постпрандиальный тесте на 28 неделе по сравнению с отдельными препаратами.

#### *Масса тела*

Дапаглифлозин в дозе 10 мг в дополнение к метформина, глимепирида, метформина и сульфонилмочевины, ситаглиптину (с метформином или без) или инсулина обусловил статистически значимое уменьшение массы тела через 24 недели ( $p < 0,0001$ ). Эти эффекты сохранялись в долгосрочных исследованиях. Через 48 недель отличие от плацебо в случае применения дапаглифлозину как

дополнение к ситаглиптину (с метформином или без) составила -2,22 кг. Через 102 недели отличие от плацебо в случае применения дапаглифлозину как дополнение к метформина или инсулина составляла -2,14 и -2,88 кг соответственно.

В активно-контролируемом исследовании по доведению не ниже эффективности исследуемого препарата дапаглифлозин как дополнение к метформина обусловил статистически значимое уменьшение массы тела по сравнению с глипизидом: -4,65 кг через 52 недели ( $p < 0,0001$ ), что сохранялось через 104 и 208 недель (-5,06 кг и -4,38 кг соответственно).

Комбинация дапаглифлозину 10 мг и эксенатида пролонгированного высвобождения продемонстрировала существенное снижение массы тела по сравнению с терапией каждым из препаратов в отдельности (таблица 3).

Результаты 24-недельного исследования с участием 182 пациентов с сахарным диабетом, в котором использовали двоенергичную рентгеновскую абсорбциометрию для оценки состава тела, показали большее уменьшение массы тела и жировой массы тела, чем уменьшение безжировой массы тела или потерю жидкости у пациентов в группе лечения дапаглифлозином в дозе 10 мг и метформином по сравнению с группой плацебо и метформина. Лечение препаратом Форксига и метформином обусловило численное уменьшение висцеральной жировой ткани по сравнению с лечением плацебо и метформином, по данным субдослідження с использованием магнитно-резонансной томографии.

### *Артериальное давление*

Согласно данным предварительно запланированного совместного анализа 13 плацебо-контролируемых исследований, лечения дапаглифлозином в дозе 10 мг обусловило изменение систолического артериального давления от исходного уровня -3,7 мм рт. ст. и диастолического артериального давления -1,8 мм рт. ст. по сравнению с 0,5 мм рт. ст. для систолического и 0,5 мм рт. ст. для диастолического артериального давления в группе плацебо в неделю 24.

Подобное снижение наблюдалось в течение всего периода продолжительностью до 104 недель.

Комбинированная терапия дапаглифлозином 10 мг и эксенатид пролонгированного высвобождения привела к существенному снижению систолического давления на 28 неделе (-4,3 мм рт. Ст.) По сравнению с применением дапаглифлозину отдельно (-1,8 мм рт. Ст.,  $P < 0,05$ ) и применением эксенатида пролонгированного высвобождения отдельно (-1,2 мм рт. ст.,  $p < 0,01$ ).

В двух 12-недельных плацебо-контролируемых исследованиях всего 1062 пациентов с недостаточно контролируемым сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией (несмотря на постоянное лечение ингибитором АПФ (ИАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II первого типа (БРА) в одном исследовании и иАПФ или БРА с добавлением одного антигипертензивного препарата в другом исследовании) получали лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг или плацебо.

До недели 12 в обоих исследованиях дапаглифлозин в дозе 10 мг в комбинации с обычным противодиабетическим лечением обеспечил улучшение уровня HbA1c и снижение (с поправкой на плацебо) систолического артериального давления в среднем на 3,1 и 4,3 мм рт. ст. соответственно.

В специальном исследовании у пациентов, больных диабетом, рШКФ от  $\geq 45$  до  $< 60$  мл / мин /  $1,73 \text{ м}^2$  лечения дапаглифлозином продемонстрировало снижение систолического артериального давления на 24 неделе: - 4,8 мм. рт. ст. по сравнению с плацебо -1,7 мм. рт. ст. ( $P < 0,05$ ).

Гликемический контроль у пациентов с нарушением функции почек средней степени (хроническая болезнь почек 3А) (рассчитана скорость клубочковой фильтрации (рШКФ) от  $\geq 45$  до  $< 60$  мл / мин /  $1,73 \text{ м}^2$ )

Эффективность дапаглифлозину оценивали также отдельно в ходе специального исследования с участием пациентов с сахарным диабетом с рШКФ  $\geq 45$  мл / мин /  $1,73\text{м}^2$  до  $<60$  мл / мин /  $1,73\text{м}^2$ , которые имели недостаточный гликемический контроль при обычном лечении. Лечение дапаглифлозином привело к снижению HbA1c и массы тела по сравнению с плацебо (таблица 4).

*Таблица 4. Результаты плацебо-контролируемого исследования дапаглифлозину у пациентов с сахарным диабетом с рШКФ от  $\geq 45$  до  $<60$  мл / мин /  $1,73\text{м}^2$  на 24 неделе*

|                                                         | <b>Дапаглифлозин<sup>а</sup></b><br><b>10 мг</b> | <b>Плацебо<sup>а</sup></b> |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>№<sup>б</sup></b>                                    | <b>159</b>                                       | <b>161</b>                 |
| <b>HbA1c (%)</b>                                        |                                                  |                            |
| Исходящий уровень (средний)                             | 8,35                                             |                            |
| Изменение от исходящего уровня <sup>б</sup>             | -0,37                                            | 8,03                       |
| Разница по сравнению с плацебо <sup>б</sup>             | -0,34*                                           | -0,03                      |
| (95% ДИ)                                                | (-0,53, -0,15)                                   |                            |
| <b>Масса тела (кг)</b>                                  |                                                  |                            |
| Исходящий уровень (средний)                             | 92,51                                            |                            |
| Процентное изменение от исходящего уровня <sup>в</sup>  | -3,42                                            | 88,30                      |
| Разница в процентах по сравнению с плацебо <sup>в</sup> | -1,43*                                           | -2,02                      |
| (95% ДИ)                                                | (-2,15, -0,69)                                   |                            |

<sup>a</sup> Метформин или метформина гидрохлорид были частью обычного лечения в 69,4% и 64,0% пациентов для группы дапаглифлозину и плацебо, соответственно.

<sup>b</sup> Среднее значение по методу наименьших квадратов, скорректированное на начальное значение.

<sup>B</sup> Производные от среднего значения по методу наименьших квадратов, скорректированные на начальное значение.

\*  $p < 0,001$

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

В ходе предварительно запланированного анализа у пациентов с исходным уровнем HbA1c  $\geq 9,0\%$  монотерапия дапаглифлозином в дозе 10 мг (откорректирована среднее изменение от исходного уровня: -2,04% и 0,19% при применении дапаглифлозину в дозе 10 мг и плацебо соответственно ) и применения дапаглифлозину дополнительно к лечению метформином (откорректирована среднее изменение от исходного уровня: -1,32% и -0,53% при применении дапаглифлозину и плацебо соответственно) приводило к статистически значимому снижению уровней HbA1c на неделе 24.

*Сердечно-сосудистые и почечные результаты*

Влияние дапаглифлозина на сердечно-сосудистые события (DECLARE) - это международное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование, проведенное для определения влияния дапаглифлозину по сравнению с плацебо на сердечно-сосудистые результаты, при добавлении к текущей базовой терапии. Все пациенты имели сахарный диабет 2 типа и другие не менее два дополнительных фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний (возраст  $\geq 55$  лет для мужчин или  $\geq 60$  лет для женщин и одно или более из дислипидемия, артериальная гипертензии или текущего употребления табака) или установленных сердечно-сосудистых

заболеваний.

Среди 17160 рандомизированных пациентов, 6974 (40,6%) имели обнаружены сердечно-сосудистые заболевания и 10186 (59,4%) не имели установленного сердечно-сосудистого заболевания. 8582 пациента были рандомизированы в дапаглифлозину в дозировке 10 мг и 8578 плацебо, и за ними наблюдали в течение медианы в 4,2 года.

Средний возраст исследуемой популяции составил 63,9 года, 37,4% были женщинами. В общем 22,4% имели диабет протягом  $\leq 5$  лет, средняя продолжительность диабета была 11,9 лет. Среднее значение HbA1c было 8,3% и среднее значение индекса массы тела 32,1 кг / м<sup>2</sup>.

В начале исследования 10,0% пациентов имели в анамнезе сердечной недостаточности. Среднее значение рШКФ было 85,2 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>, 7,4% пациентов имели рШКФ  $< 60$  мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>, и 30,3% пациентов имели микро- или макроальбуминурия (соотношение альбумин / креатинин в моче [UACR1]  $\geq 30$  до  $\leq 300$  мг / г или  $> 300$  мг / г соответственно).

Большинство пациентов (98%) использовали один или более диабетических препаратов в начале исследования, в частности метформин (82%), инсулин (41%) и сульфонилмочевину (43%).

Первичными комбинированными конечными точками было время до первого возникновения одного из таких последствий как сердечно-сосудистая смерть, инфаркта миокарда или ишемического инсульта (большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE)) и времени до первого события, включающий в себя госпитализацию за сердечной недостаточности или сердечно-сосудистая смерть. Вторичными конечными точками была почечная комбинированная конечная точка и смерть по любой причине.

*Большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события*

Дапаглифлозин в дозировке 10 мг продемонстрировал результат не хуже плацебо для таких последствий как сердечно-сосудистая смерть, инфаркта миокарда или ишемического инсульта (односторонний  $p < 0,001$ ).

### *Сердечная недостаточность или сердечно-сосудистая смерть*

Дапаглифлозин в дозировке 10 мг продемонстрировал преимущество по сравнению с плацебо в предупреждении госпитализации из-за сердечной недостаточности или сердечно-сосудистую смерть. Разница в эффекте лечения была обусловлена госпитализацией за сердечной недостаточности, нет разницы в смерти вследствие сердечно-сосудистой смерти.

Эффективность лечения дапаглифлозином над плацебо наблюдалась как у пациентов с, так и без установленного сердечно-сосудистого заболевания, как с так и без сердечной недостаточности на начальном этапе, и была последовательной в разных подгруппах, в частности возраст, пол, функцию почек (рШКФ) и регион .

Преимущество дапаглифлозину над плацебо не было продемонстрировано для МАСЕ ( $p = 0,172$ ). Почечную комбинированную конечную точку и смерть по любой причине не проверяли как часть процедуры подтверждающего тестирования.

### *Нефропатия*

Дапаглифлозин снижал частоту событий компонентов подтвержденного устойчивого снижения рШКФ, терминальной стадия хронической почечной недостаточности, почечной смерти и смерти от сердечно-сосудистой патологии. Разница между группами была обусловлена снижением событий почечных компонентов; устойчивое снижение рШКФ, терминальная стадия хронической почечной недостаточности и почечной смерти.

Отношение риска к времени возникновения нефропатии (стойкое снижение рШКФ, терминальная стадия хронической почечной недостаточности и почечной смерти было 0,53 (95% ДИ 0,43, 0,66) для дапаглифлозину по сравнению с плацебо.

Кроме того, дапаглифлозин уменьшил новые эпизоды устойчивой альбуминурии (отношение пределов функций риска 0,79 [95% ДИ 0.72, 0,87]) и привел к большей регрессии макроальбуминурии (отношение пределов функций риска 1,82 [[95% ДИ 1,51 , 2,20]) по сравнению с плацебо.

## *Дети*

Европейское агентство по лекарственным средствам отсрочило обязательства по предоставлению результатов исследований дапаглифлозину в одной или нескольких подгруппах детей при лечении диабета 2 типа (о применении детям см. Раздел «Способ применения и дозы»).

## **Фармакокинетика**

### *Всасывание*

Дапаглифлозин быстро и хорошо всасывался после перорального применения. Максимальные концентрации дапаглифлозину в плазме крови (C<sub>max</sub>) обычно достигались в течение 2 часов после применения препарата натощак. Средние геометрические значения C<sub>max</sub> и AUC<sub>t</sub> дапаглифлозину при достижении равновесной концентрации после применения дапаглифлозину в дозах 10 мг один раз в сутки составляли 158 нг / мл и 628 нг ч / мл соответственно. Биодоступность дапаглифлозину после перорального применения препарата в дозе 10 мг составляет 78%. Применение препарата с пищей с высоким содержанием жиров снижало C<sub>max</sub> дапаглифлозину на 50% и удлиняло показатель T<sub>max</sub> примерно на 1 час, но не меняло показатель AUC по сравнению с приемом препарата натощак. Эти изменения не считаются клинически значимыми. Таким образом, препарат Форксига можно применять независимо от приема пищи.

## *Распределение*

Дапаглифлозин связывается с белками примерно на 91%. При различных заболеваниях связывания препарата с белками не менялось (например, при нарушении функции почек или печени). Средний объем распределения дапаглифлозину при достижении равновесной концентрации составлял 118 л.

## *Метаболизм*

Дапаглифлозин широко метаболизируется в первую очередь с образованием дапаглифлозину 3-О-глюкуронида, что является неактивным метаболитом. Дапаглифлозин 3-О-глюкуронид или другие метаболиты не обеспечивают глюкозоснижувальну действие. Образование дапаглифлозину 3-О-глюкуронида опосредованное UGT1A9, ферментом в печени и почках, а метаболизм, опосредованный CYP, у людей не играл значительной роли в клиренсе.

## *Выведение*

Средний конечный период полувыведения из плазмы ( $t_{1/2}$ ) дапаглифлозину у здоровых участников исследования составил 12,9 ч после однократного приема дапаглифлозину в дозе 10 мг. Средний общий системный клиренс дапаглифлозину, введенного внутривенно, составлял 207 мл / мин.

Дапаглифлозин и связанные с ним метаболиты в основном выводятся путем экскреции с мочой, причем менее 2% дапаглифлозину выводится в неизмененном виде. После приема 50 мг [ $^{14}\text{C}$ ] -дапаглифлозину выводилось 96% дозы: 75% - с мочой и 21% - с калом. Примерно 15% дозы выводилось с калом в неизмененном виде.

## *Линейность*

Влияние дапаглифлозину увеличивался пропорционально увеличению дозы дапаглифлозину в диапазоне от 0,1 до 500 мг, а его фармакокинетика не менялась со временем при повторном суточной дозировке в течение до 24 недель.

## *Особые группы пациентов*

### *Нарушение функции почек*

Средняя системная экспозиция дапаглифлозину в равновесном состоянии (20 мг дапаглифлозину один раз в сутки в течение 7 дней) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени (что определяется по плазменным клиренсом йогексолу) была на 32%, 60 % и 87% соответственно выше таковой у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с нормальной функцией почек. Суточная экскреция глюкозы с мочой при равновесной концентрации препарата в значительной степени зависела от функции почек и составила 85, 52, 18 и 11 г глюкозы в сутки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нормальной функцией почек или с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени соответственно. Влияние гемодиализа на экспозицию дапаглифлозину неизвестен.

### *Нарушение функции печени*

У пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени (класс А и класс В по классификации Чайлд-Пью) средние значения  $C_{max}$  и AUC дапаглифлозину были выше на 12% и 36% соответственно по сравнению с соответствующими показателями у здоровых участников исследования в контрольной группе. Такие различия не считаются клинически значимыми. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) средние показатели  $C_{max}$  и AUC дапаглифлозину были на 40% и 67% соответственно выше чем те же показатели у здоровых участников исследования в контрольной группе.

### *Пациенты пожилого возраста ( $\geq 65$ лет)*

У пациентов в возрасте до 70 лет клинически значимого увеличения экспозиции препарата в зависимости только от возраста не наблюдается. Однако можно ожидать повышенной экспозиции препарата в связи со снижением функции почек с возрастом. Недостаточно данных для того, чтобы сделать выводы относительно экспозиции у пациентов в возрасте  $> 70$  лет.

### *Дети*

Фармакокинетика в популяции пациентов детского возраста не изучалось.

### *Пол*

Средний показатель AUC<sub>0-24</sub> дапаглифлозину у женщин, по оценкам, был примерно на 22% выше, чем у мужчин.

### *Расовая принадлежность*

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

### *Масса тела*

Экспозиция дапаглифлозина снижалась при увеличении массы тела. Итак, пациенты с низкой массой тела могут иметь несколько повышенную экспозицию препарата, а пациенты с высокой массой тела - несколько пониженную экспозицию препарата. Однако различия в экспозиции никак не числились клинически значимыми.

## **Показания**

Препарат «Форксига» показан взрослым для лечения:

- недостаточно контролируемого сахарного диабета 2 типа как дополнение к диете и физическим нагрузкам;
- в качестве монотерапии, когда применение метформина считается невозможным из-за непереносимости препарата
- в сочетании с другими лекарственными средствами для лечения диабета 2 типа.

Результаты исследований по изучению сочетание препаратов, влияния на гликемический контроль и сердечно-сосудистые события, а также исследования популяций см. разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакодинамика».

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

### Фармакодинамические взаимодействия

#### *Диуретики*

Применение дапаглифлозину может увеличить диуретический эффект тиазидных и петлевых диуретиков, а также может увеличить риск развития дегидратации и артериальной гипотензии (см. Раздел «Особенности применения»).

#### *Инсулин и средства, усиливающие секрецию инсулина*

Инсулин и средства, усиливающие секрецию инсулина, такие как препараты сульфонилмочевины, вызывают развитие гипогликемии. Таким образом, для снижения риска развития гипогликемии при применении в комбинации с дапаглифлозином может быть целесообразным применение более низких доз инсулина или средств, усиливающих секрецию инсулина (см. Раздел «Способ применения и дозы» и «Побочные реакции»).

### Фармакокинетические взаимодействия

Метаболизм дапаглифлозину проходит в основном путем конъюгации с глюкуронидом, опосредованной УДФ-глюкуронилтрансферазы 1A9 (UGT1A9).

В ходе проведения исследований в условиях *in vitro* дапаглифлозин не подавлял изоферменты цитохрома P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 но не индуцировал CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. Таким образом, ожидается, что дапаглифлозин менять метаболический клиренс одновременно применяемых лекарственных средств, которые метаболизируются этими ферментами.

## Влияние других лекарственных средств на дапаглифлозин

Исследования по изучению взаимодействия, проведенные с участием здоровых добровольцев с использованием в основном одной дозы препарата, свидетельствуют о том, что фармакокинетика дапаглифлозину не меняется под действием метформина, пиоглитазона, ситаглиптину, глимепирида, воглибозу, гидрохлоротиазида, Буметанид, валсартана или симвастатина.

После одновременного применения дапаглифлозину рифампицин (индуктором различных активных переносчиков и ферментов, метаболизируют лекарственные средства) наблюдалось снижение на 22% системной экспозиции (AUC) дапаглифлозину, но без клинически значимого действия на суточную экскрецию глюкозы с мочой. Корректировка дозы не рекомендуется. Клинически значимого эффекта при применении препарата с другими индукторами (например, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом) не ожидается.

После одновременного применения дапаглифлозину с мефенамовая кислотой (ингибитором UGT1A9) наблюдалось увеличение системной экспозиции дапаглифлозину на 55%, но без клинически значимого действия на суточную экскрецию глюкозы с мочой. Корректировка дозы не рекомендуется.

## Влияние дапаглифлозина на другие лекарственные средства

В исследованиях по изучению взаимодействия, проведенных с участием здоровых добровольцев с использованием в основном одной дозы препарата, дапаглифлозин не менял фармакокинетику метформина, пиоглитазона, ситаглиптину, глимепирида, гидрохлоротиазида, Буметанид, валсартана, дигоксина (субстрата P-gp) и варфарина (S-варфарина субстрата CYP2C19) или антикоагулянтные эффекты варфарина, что оценивались по международным нормализованным отношением (МНО). Сочетание разовой дозы дапаглифлозину 20 мг и симвастатина (субстрата CYP3A4) приводило к увеличению AUC симвастатина на 19% и увеличение AUC симвастатиновой кислоты на 31%. Увеличение экспозиции симвастатина и симвастатиновой кислоты не считается клинически значимым.

## *Влияние на результаты анализа на 1,5-ангидроглицитол (1,5-AG)*

Мониторинг гликемического контроля с помощью анализа на 1,5-AG не рекомендуется, так как показатели 1,5-AG являются недостоверными для оценки контроля гликемии у пациентов, принимающих ингибиторы НЗКТГ2. Для мониторинга гликемического контроля рекомендуется воспользоваться альтернативными методами.

## Дети

Исследование взаимодействия проводились только с участием взрослых пациентов.

## **Особенности применения**

### Применение пациентам с нарушением функции почек

Эффективность применения дапаглифлозину зависит от функции почек эффективность препарата снижается у пациентов с нарушением функции почек средней степени и, вероятно, отсутствует у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (см. раздел «Способ применения и дозы»). Среди пациентов с нарушением функции почек средней степени (пациентов с клиренсом креатинина рШКФ <60 мл / мин побочные реакции в виде повышения уровня креатинина, фосфора, паратиреоидного гормона (ПТГ) и появления артериальной гипотензии наблюдались чаще у пациентов, получавших дапаглифлозин, чем у , которые получали плацебо.

Не следует начинать прием Форксигы пациентам с СКФ <60 мл / мин, необходимо прекратить применение при устойчивом снижении СКФ ниже 45 мл / мин.

Применение препарата Форксига не изучали у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (с рШКФ <30 мл / мин) или терминальной стадией почечной болезни.

*Мониторинг почек рекомендуется в следующих случаях:*

- Перед началом лечения дапаглифлозином и по крайней мере один раз в год после начала лечения (см. Разделы «Способ применения и дозы»,

- «Побочные реакции», «Фармакологические» и «Фармакокинетика»);
- Перед началом применения сопутствующих лекарственных средств, которые могут ухудшить функцию почек, а также периодически после начала применения препаратов;
- При почечной функции по СКФ <60 мл / мин, по крайней мере от 2 до 4 раз в год.

### *Применение пациентам с нарушением функции печени*

Опыт применения препарата в клинических исследованиях с участием пациентов с нарушением функции печени ограничен. Экспозиция дапаглифлозину увеличивается у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

### *Применение пациентам с риском развития уменьшения объема межклеточной жидкости и / или артериальной гипотензии.*

Благодаря своему механизму действия дапаглифлозин увеличивает уровень диуреза, что может привести к умеренному снижению артериального давления, наблюдается в клинических исследованиях (см. Раздел «Фармакологические»), это может быть более выражено у пациентов с очень высокими уровнями глюкозы в крови.

Следует соблюдать осторожность пациентам, для которых падение артериального давления, вызванное применением дапаглифлозину, может представлять опасность, например, пациентам с артериальной гипотонией в анамнезе, принимающих антигипертензивные лекарственные средства, или пациентам пожилого возраста.

В случаях сопутствующих заболеваний, которые могут привести к развитию уменьшения объема межклеточной жидкости (например, заболевания желудочно-кишечного тракта), рекомендуется проводить тщательный мониторинг степени уменьшения объема межклеточной жидкости (например, физикальное обследование, измерение артериального давления, лабораторные анализы, включая уровень гематокрита) и уровней электролитов. Пациентам, у которых возникает уменьшение объема межклеточной жидкости, рекомендуется временное прекращение лечения дапаглифлозином до тех пор, пока уменьшение объема межклеточной жидкости не будет устранено (см. Раздел «Побочные

реакции»).

### Диабетический кетоацидоз

Были получены сообщения о редких случаях диабетического кетоацидоза (ДКА), в том числе угрожающего и рокового для жизни, у пациентов, получавших ингибиторы натрийзалежного котранспортера глюкозы 2-го типа (иНЗКТГ2), в том числе дапаглифлозин. В ряде случаев состояние проявлялся атипично, только умеренным повышением уровня глюкозы в крови не более чем до 14 ммоль / л (250 мг / дл). Неизвестно, возникает ДКА чаще при применении более высоких доз дапаглифлозина.

Если у пациента наблюдаются неспецифические симптомы, такие как тошнота, рвота, анорексия, боль в животе, чрезмерная жажда, затрудненное дыхание, спутанность сознания, повышенная утомляемость или сонливость, Должны соблюдаться риск развития диабетического кетоацидоза. При возникновении таких симптомов, независимо от уровня глюкозы крови, необходимо немедленно обследовать пациента на предмет наличия кетоацидоза.

При наличии подозрения на ГКА или при его диагностике лечения дапаглифлозином следует немедленно приостановить.

Пациентам, госпитализированным для проведения крупных хирургических вмешательств или по поводу серьезных острых заболеваний, лечение следует приостановить. В обоих случаях лечение дапаглифлозином можно восстановить после стабилизации состояния пациента.

Перед началом лечения дапаглифлозином следует рассмотреть факторы в анамнезе пациента, которые могут способствовать развитию кетоацидоза.

К пациентам, которые могут иметь повышенный риск развития ДКА, относятся пациенты с низким функциональным резервом бета-клеток (например, пациенты с сахарным диабетом 2 типа с низким уровнем С-пептида или с латентным

аутоиммунным диабетом взрослых (LADA) или пациенты с панкреатитом в анамнезе ), пациенты с состояниями, которые могут приводить к ограниченному еде или тяжелого обезвоживания, пациенты, дозы инсулина для которых снижены, и пациенты с возросшей потребностью в инсулине вследствие острого заболевания, хирургического вмешательства или злоупотребления алкоголем. Применять ингибиторы натрийзалежного котранспортера глюкозы 2-го типа (иНЗКТГ2) таким пациентам следует с осторожностью.

Возобновлять лечение ингибиторами натрийзалежного котранспортера глюкозы 2-го типа (иНЗКТГ2) пациентам с предварительно перенесенным ДКА, возникший во время лечения ингибиторами натрийзалежного котранспортера глюкозы 2-го типа (иНЗКТГ2), не рекомендуется, кроме случаев, когда четко обнаружено и устранено другой фактор развития ДКА.

### *Некротический фасциит промежности (гангрена Фурнье)*

Сообщалось о случаях некротический фасциит промежности (также известного как гангрена Фурнье) у женщин и мужчин, которые получали ингибиторы SGLT2 в послерегистрационный период. Это редкое, но серьезное явление, которое потенциально может угрожать жизни, требует хирургического вмешательства и антибиотикотерапии.

Пациентам нужно рекомендовать обращаться за помощью, если у них возникла комбинация таких симптомов, как боль, чувствительность, эритема или отек в области половых органов или промежности, сопровождающихся лихорадкой или ознобом.

Надо знать, что некротический фасциит может предшествовать урогенитальная инфекция или перинеальный абсцесс. Если подозревают гангрену Фурнье, применение препарата Форксига необходимо отменить и начать лечение (в том числе с антибиотиками и хирургическим удалением некротических масс).

### Сахарный диабет 1 типа

Безопасность и эффективность применения дапаглифлозину пациентам с сахарным диабетом 1 типа установлены не были, а потому не следует применять дапаглифлозин для лечения пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Некоторые данные, полученные в ходе клинических исследований, свидетельствуют о том, что ДКА возникает с общей частотой у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, которые получают ингибиторы натрийзалежного котранспортера глюкозы 2-го типа (иНЗКТГ2).

### Инфекции мочевыводящих путей

Экскреция глюкозы с мочой может быть связана с повышенным риском развития инфекции мочевыводящих путей; таким образом, при лечении пиелонефрита или уросепсиса может быть целесообразным временном прекращении применения дапаглифлозина.

### Пациенты пожилого возраста ( $\geq 65$ лет)

Пациенты пожилого возраста имеют больший риск развития уменьшения объема межклеточной жидкости, а также чаще получают лечение диуретиками.

Пациенты пожилого возраста чаще имеют нарушения функции почек и / или получающих лечение антигипертензивными лекарственными средствами, которые могут вызывать изменения почек, такими как ингибиторы АПФ (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II первого типа (БРА). Для пациентов пожилого возраста предоставляются те же рекомендации по почкам, как и для всех пациентов (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Особенности применения», «Побочные реакции» и «Фармакологические»).

### Сердечная недостаточность

Опыт применения дапаглифлозина в рамках клинических исследований пациентам IV классом сердечной недостаточности по классификации NYHA отсутствует.

### Ампутации нижних конечностей

В долгосрочных текущих клинических исследованиях с другими иНЗКТГ2 наблюдался рост количества случаев ампутации нижних конечностей (главным образом, пальца стопы). Неизвестно, это эффект класса препаратов. Важно советовать пациентам стандартный профилактический уход за стопой, как и всем больным сахарным диабетом.

### Оценка лабораторных анализов мочи

Пациенты, получающие препарат Форксига, будут иметь положительные результаты анализа на глюкозу в моче учитывая механизм действия препарата.

### Лактоза

Таблетки содержат лактозу безводную. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, лактазной недостаточностью или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует применять этот препарат.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Препарат Форксига не влияет или незначительно влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентов следует предупредить о риске развития гипогликемии при применении дапаглифлозина в сочетании с сульфонилмочевины или инсулином.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### Беременность

Данных по применению дапаглифлозину беременными женщинами нет. Исследования на крысах обнаружили токсическое воздействие препарата на почки в ходе их развития в период времени, соответствующий второму и третьему триместру беременности у человека. Таким образом, применение дапаглифлозину не рекомендуется во время второго и третьего триместров беременности.

При установлении факта беременности лечение дапаглифлозином следует прекратить.

### Кормление грудью

Неизвестно, выделяется дапаглифлозин и / или его метаболиты в грудное молоко. Имеющиеся данные, полученные в ходе фармакологических / токсикологических исследований продемонстрировали выведение дапаглифлозину / метаболитов в молоко, а также фармакологически-опосредованные эффекты у потомства во время грудного вскармливания. Риск для новорожденных / младенцев не может быть исключен. Дапаглифлозин не следует применять во время кормления грудью.

### Репродуктивная функция

Влияние дапаглифлозину на репродуктивную функцию у человека не изучалось. У самцов и самок животных применения дапаглифлозину не влияло на фертильность при применении препарата в любой исследуемой дозе.

## **Способ применения и дозы**

### Дозировка

#### *Монотерапия и дополнительная комбинированная терапия*

Рекомендуемая доза дапаглифлозину составляет 10 мг один раз в сутки. При применении дапаглифлозину в комбинации с инсулином или средствами, усиливают секрецию инсулина, такими как сульфонилмочевина, с целью снижения риска развития гипогликемии следует рассмотреть возможность применения низких доз инсулина или средств, усиливающих секрецию инсулина (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »и« Побочные реакции »).

### Особые группы пациентов

### Нарушение функции почек

Не следует назначать пациентам со скоростью клубочковой фильтрации [СКФ] <60 мл / мин, необходимо прекратить применение при устойчивом снижении СКФ ниже 45 мл / мин (см. Разделы «Особенности применения», «Побочные реакции», «Фармакологические» и «Фармакокинетика» ).

Коррекция дозы в зависимости от функции почек не требуется.

### *Нарушение функции печени*

Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени коррекции дозы не требуется. Пациентам с тяжелым нарушением функции печени препарат рекомендуется в начальной дозе 5 мг. Если препарат хорошо переносится, дозу можно увеличить до 10 мг (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

### *Пациенты пожилого возраста ( $\geq 65$ лет)*

В общем, коррекция дозы препарата в связи с возрастом пациента не требуется. Следует учитывать функцию почек и риск развития уменьшения объема межклеточной жидкости (см. Разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

## **Дети**

### *Дети*

Безопасность и эффективность дапаглифлозину для детей от 0 до < 18 лет) в настоящее время еще не установлены. Данные отсутствуют.

## Способ применения

Лекарственное средство Форксига нужно принимать внутрь один раз в сутки в любое время суток, независимо от приема пищи. Таблетки следует глотать целиком.

## **Передозировка**

Дапаглифлозин не продемонстрировал никаких признаков токсичности у здоровых участников исследования при пероральном применении разовых доз до 500 мг (в 50 раз выше максимальной рекомендованной дозы для человека). В этих участников исследования можно было обнаружить глюкозу в моче в течение дозозависимого периода времени (не менее 5 дней для дозы 500 мг) без случаев дегидратации, артериальной гипотензии электролитного дисбаланса, а также без клинически значимого действия на интервал QTc. Частота развития гипогликемии была подобна частоты в группе применения плацебо.

В клинических исследованиях, в которых применялись дозы до 100 мг один раз в сутки (в 10 раз выше максимальной рекомендованной дозы для человека) в течение 2 недель здоровым участникам исследования и пациентам с сахарным диабетом 2 типа, частота гипогликемии была несколько выше, чем в группе применение плацебо, и не была дозозависимым. Частота побочных явлений, включая дегидратации или артериальной гипотензии, была подобной частоты в группе применения плацебо; клинически значимые дозозависимы изменения лабораторных показателей, включая уровни электролитов и биомаркеров функции почек в сыворотке крови, а не отмечались.

В случае передозировки следует начать соответствующее поддерживающее лечение, определяется клиническим состоянием пациента. Вывод дапаглифлозину с помощью гемодиализа не изучали.

## **Побочные реакции**

### Резюме профиля безопасности

#### Сахарный диабет 2 типа

В клинических исследованиях диабета 2 типа более 15000 пациентов получали лечение дапаглифлозином.

Проведения первоначальной оценки безопасности и переносимости в предварительно запланированном объединенном анализе 13 краткосрочных (до

24 недель) плацебо-контролируемых исследованиях с участием 2360 пациентов, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг и 2295, которые получали плацебо.

В клинических исследованиях влияния дапаглифлозину сердечно-сосудистые события оценке результатов вмешательства для сердечно-сосудистой системы (см. Раздел «Фармакологические» 8574 пациентов получали дапаглифлозин в дозе 10 мг и 8569 пациентов получали плацебо для среднего времени экспозиции 48 месяцев. Всего было 30623 пациенто -лет экспозиции дапаглифлозина.

Наиболее частой побочной реакцией в течение клинических исследований были генитальные инфекции.

Приведенные ниже побочные реакции были идентифицированы в плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Установлено, что ни одна из них не была дозозависимым. Побочные реакции классифицируются по частоте и системами органов. Категории частоты определялись согласно следующим критериям: 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 ( $<1/10\ 000$ ) частота неизвестна (невозможно оценить на основе имеющихся данных).

Таблица 5. Побочные реакции в плацебо-контролируемых исследованиях

| <i>Система органов</i> | <i>Очень часто</i> | <i>Часто*</i> | <i>Нечасто**</i> | <i>Очень редко</i> | <i>Редко</i> |
|------------------------|--------------------|---------------|------------------|--------------------|--------------|
|------------------------|--------------------|---------------|------------------|--------------------|--------------|

|                                                           |                                                                |                                                                                                                |                                                           |           |                                |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------|
| Инфекции и инвазии                                        |                                                                | Вульвовагинит, баланит и сопутствующие инфекции половых органов*,б,в<br><br>Инфекция мочевыводящих путей*,б, г | Грибковая инфекция**                                      |           |                                |
| Со стороны обмена веществ и питания                       | Гипогликемия (при применении в комбинации с СС или инсулином)б |                                                                                                                | Уменьшение объема внеклеточной жидкостиб,г<br><br>Жажда** |           | Диабетический кетоацидоз б,ж,и |
| Нарушения со стороны нервной системы                      |                                                                | Головокружения                                                                                                 |                                                           |           |                                |
| Со стороны пищеварительной системы                        |                                                                |                                                                                                                | Запор**<br><br>Сухость во рту**                           |           |                                |
| Со стороны кожи и ее производных                          |                                                                | Сыпь                                                                                                           |                                                           | Ангиодема |                                |
| Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани |                                                                | Боль в спине*                                                                                                  |                                                           |           |                                |

|                                                                        |  |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                  |  |  |
|------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
| Со стороны почек и мочевыводящих путей                                 |  | Дизурия<br>Полиурия <sup>*,д</sup>                                                                                                         | Никтурия <sup>**</sup>                                                                                                                                                           |  |  |
| Со стороны репродуктивной системы и молочных желез                     |  |                                                                                                                                            | Зуд в области вульвы и влагалища <sup>**</sup><br><br>Зуд в области половых органов <sup>**</sup>                                                                                |  |  |
| Отклонение от нормы, выявленные в результате лабораторных исследований |  | Повышенный гематокрит <sup>е</sup><br><br>Снижен почечный клиренс креатинина в течение начального лечения<br><br>Дислипидемия <sup>е</sup> | Повышенный-уровень креатинина крови в течении начального лечения, <sup>б</sup><br><br>Повышенный уровень мочевины крови <sup>**</sup><br><br>Уменьшение массы тела <sup>**</sup> |  |  |

а В таблице представлены данные за период продолжительностью до 24 недель (краткосрочные данные), независимо от оказания неотложной помощи в случае повышения или снижения уровня глюкозы крови.

бДополнительную информацию можно найти в соответствующих подразделениях ниже.

в К вульвовагиниту, баланиту и сопутствующим инфекциям половых органов относятся, например, такие предварительно определены сроки

преимущественного использования: вульвовагинальные грибковая инфекция, вагинальная инфекция, баланит, грибковая инфекция половых органов, вульвовагинальных кандидоз, вульвовагинит, кандидозный баланит, кандидоз половых органов, инфекция половых органов, инфекция мужских половых органов, инфекция пениса, вульвит, бактериальный вагинит, абсцесс вульвы.

г К инфекциям мочевыводящих путей относятся сроки преимущественного использования, приведены в порядке частоты: инфекция мочевыводящих путей, цистит, ешерихиозна инфекция мочевыводящих путей, инфекция мочеполовых путей, пиелонефрит, тригонит, уретрит, инфекция почек и простатит.

г К уменьшению объема внеклеточной жидкости относятся, например, такие предварительно определены сроки преимущественного использования: дегидратация, гиповолемия, артериальная гипотензия.

д К полиурии относятся сроки преимущественного использования: поллакиурия, полиурия, увеличение объема мочеиспускания.

е Среднее изменение в процентах от исходного уровня в случае применения дапаглифлозину в дозе 10 мг по сравнению с плацебо составляла соответственно: общий холестерин 2,5% против 0,0%; холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) 6,0% против 2,7%; холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) 2,9% против 1,0%; триглицериды -2,7% против -0,7%.

жСм. «Особенности применения».

зПобочная реакция была установлена в ходе послерегистрационного наблюдения. Приведенные ниже термины преимущественного применения, касающиеся сыпи, перечисленные в порядке частоты повторяемости в клинических исследованиях сыпь, генерализованная сыпь, сыпь с зудом, макулезно сыпь, макулопапулезная сыпь, пустулезные высыпания, везикулезные сыпь и эритематозная сыпь. В активно-и плацебо-контролируемых клинических исследованиях (дапаглифлозин, N = 5936; все контроле, N = 3403) частота сыпи

была подобной при применении дапаглифлозину (1,4%) и всех контрольных препаратов (1,4%).

и Об этом сообщалось в клиническом исследовании по оценке сердечно-сосудистых событий у пациентов с диабетом 2 типа. Частота основывается на годовом показателе.

\*Наблюдались у  $\geq 2\%$  пациентов и на  $\geq 1\%$  и по крайней мере на 3 случая чаще у пациентов, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг по сравнению с плацебо.

\*\*Оценены исследователем как быть связано или связанные с исследуемым лечением и наблюдались у  $\geq 0,2\%$  пациентов и на  $\geq 0,1\%$  и по крайней мере на 3 случая чаще у пациентов, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг по сравнению с плацебо .

#### Описание отдельных побочных реакций

#### *Клинические исследования сахарного диабета 2 типа*

#### Вульвовагинит, баланит и поьвязани инфекции половых органов

В 13 объединенных исследованиях безопасности, вульвовагинит, баланит и поьвязани инфекции половых органов наблюдались в 5,5% и 0,6% субъектов, получавших дапаглифлозин в дозировке 10 мг и плацебо соответственно. В большинстве случаев инфекции были легкой или средней степени тяжести, у пациентов отмечалась ответ на начальный курс стандартного лечения, и такие явления редко становились причиной прекращения лечения дапаглифлозином. Эти инфекции чаще наблюдались у женщин (8,4% и 1,2% в случае применения дапаглифлозину и плацебо соответственно), а вероятность рецидива инфекции была выше у пациентов с подобными проблемами в анамнезе.

В клиническом исследовании дапаглифлозину по оценке сердечно-сосудистых событий, количество пациентов с серьезными побочными явлениями генитальных инфекций была маленькой и сбалансированной: 2 пациента в каждой группе дапаглифлозину и плацебо.

### *Гипогликемия*

Частота гипогликемии зависела от типа базовой терапии применялась в каждом из исследований.

В исследованиях применения дапаглифлозину качестве монотерапии, как дополнение к метформина или дополнения к ситаглиптину (с метформином или без) частота незначительных эпизодов гипогликемии была сходной (<5%) в различных группах лечения, включая плацебо, в течение периода лечения продолжительностью до 102 недель. Во всех исследованиях значительные эпизоды гипогликемии случались нечасто и с сопоставимой частотой в группах лечения дапаглифлозином и плацебо. В исследованиях комбинаций с сульфонилмочевины и инсулином частота гипогликемии была выше (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

В исследовании комбинации с глимепиридом в недели 24 и 48 незначительные эпизоды гипогликемии чаще наблюдались в группе лечения дапаглифлозином в дозе 10 мг и глимепиридом (6,0% и 7,9% соответственно), чем в группе плацебо и глимепирида (2,1% и 2,1% соответственно).

В исследовании комбинации с инсулином сообщали об эпизодах выраженной гипогликемии у 0,5% и 1,0% пациентов, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг и инсулин в недели 24 и 104 соответственно, и в 0,5% пациентов, получавших плацебо и инсулин, в недели 24 и 104. в недели 24 и 104 незначительные эпизоды гипогликемии наблюдались соответственно в 40,3% и 53,1% пациентов, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг и инсулин, и в 34,0% и 41,6 % пациентов, получавших плацебо и инсулин.

В исследовании комбинации с метформином и сульфонилмочевины продолжительностью до 24 недель эпизодов выраженной гипогликемии не наблюдалось. Незначительные эпизоды гипогликемии наблюдались в 12,8% пациентов, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг и метформин и сульфонилмочевины, и в 3,7% пациентов, получавших плацебо и метформин и сульфонилмочевины.

В клиническом исследовании дапаглифлозину по оценке сердечно-сосудистых событий, не наблюдалось повышения риска тяжелой гипогликемии при терапии дапаглифлозином по сравнению с плацебо. Сообщалось об эпизодах тяжелой гипогликемии у 58 (0,7%) пациентов, получавших дапаглифлозин и 83 (1,0%) пациентов, получавших плацебо.

#### *Уменьшение объема внеклеточной жидкости*

В 13 объединенных исследованиях реакции, свидетельствующие о уменьшении объема внеклеточной жидкости (учитывая сообщения о случаях дегидратации, гиповолемии и артериальной гипотензии), наблюдались в 1,1% и 0,7% пациентов, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг и плацебо соответственно; серьезные реакции возникали в <0,2% пациентов и распределились по частоте поровну между группами лечения дапаглифлозином в дозе 10 мг и плацебо (см. раздел «Особенности применения»).

В клиническом исследовании дапаглифлозину по оценке сердечно-сосудистых событий, количество пациентов с эпизодами, свидетельствующие об уменьшении объема внеклеточной жидкости распределились поровну между группами лечения: 213 (2,5%) и 207 (2,4%) в группах дапаглифлозину и плацебо соответственно. Серьезные побочные реакции наблюдались у 81 (0,9%) и 70 (0,8%) в группах дапаглифлозину и плацебо соответственно. В основном эпизоды распределились поровну между группами лечения в подгруппах по возрасту, использованию диуретиков, уровню артериального давления и использованию ингибиторов АПФ (ИАПФ) / блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА). У пациентов с исходным рассчитанной скоростью клубочковой фильтрации рШКФ <60 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup> наблюдалось 19 эпизодов серьезных побочных реакций, свидетельствующих о уменьшении объема внеклеточной жидкости для группы дапаглифлозину и 13 эпизодов в группе плацебо.

## *Диабетический кетоацидоз*

В клиническом исследовании дапаглифлозину по оценке сердечно-сосудистых событий, со средним временем экспозиции 48 месяцев, эпизоды ДКА наблюдались у 27 пациентов в группе дапаглифлозину в дозировке 10 мг и 12 пациентов в группе плацебо. Наблюдаемые эпизоды равномерно распределились в течение периода исследования. Среди 27 пациентов с эпизодами ДКА в группе дапаглифлозину, 22 имели сопутствующее лечение инсулином во время эпизода. Провоцирующие факторы для ДКА были такими, как ожидалось, в популяции сахарного диабета 2 типа (см. Раздел «Особенности применения»).

## *Инфекции мочевыводящих путей*

В 13 объединенных исследованиях безопасности инфекции мочевыводящих путей чаще наблюдались у пациентов, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, по сравнению с теми, кто получал плацебо (4,7% против 3,5% соответственно; см. Раздел «Особенности применения»). В большинстве случаев инфекции были легкой или средней степени тяжести, у пациентов отмечалась ответ на начальный курс стандартного лечения, и такие явления редко становились причиной досрочного прекращения лечения дапаглифлозином. Эти инфекции чаще наблюдались у женщин, а вероятность рецидива инфекции была выше у пациентов с подобными проблемами в анамнезе.

В клиническом исследовании дапаглифлозину по оценке сердечно-сосудистых событий, серьезные эпизоды инфекций мочевыводящих путей наблюдались реже для дапаглифлозину в дозировке 10 мг, чем для плацебо, 79 (0,9%) эпизодов по сравнению с 109 (1,3%) эпизодов соответственно .

## *Повышение уровня креатинина*

Побочные реакции на препарат, связанные с повышением уровня креатинина, были сгруппированы (например, снижение почечного клиренса креатинина, нарушение функции почек, повышение уровня креатинина крови и снижение скорости клубочковой фильтрации). Реакции этой группы наблюдались в 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 (начальная рШКФ  $\geq 60$  мл / мин / 1,73м<sup>2</sup>) реакции этой группы наблюдались в 1,3% и 0,8% пациентов, получавших

дапаглифлозин в дозе 10 мг и плацебо соответственно. Эти реакции чаще наблюдались у пациентов с исходной рШКФ  $\geq 30$  и  $<60$  мл / мин /  $1,73\text{м}^2$  (18,5% в случае применения дапаглифлозину в дозе 10 мг и 9,3% в случае применения плацебо).

Дополнительное обследование пациентов с побочными явлениями со стороны почек показало, что у большинства из них изменение уровня креатинина сыворотки крови по сравнению с исходным значением составляло  $\leq 0,5$  мг / дл. Повышение уровня креатинина в большинстве случаев было преходящим на фоне продолжения лечения или проходило после его отмены.

В клиническом исследовании дапаглифлозину по оценке сердечно-сосудистых событий, в частности пациентов пожилого возраста и пациентов с нарушением функции почек (рШКФ менее 60 мл / мин /  $1,73 \text{ м}^2$ ), рШКФ снижается со временем в обеих группах лечения.

Через 1 год среднее значение рШКФ было несколько ниже, а через 4 года среднее значение рШКФ было несколько выше в группе дапаглифлозину по сравнению с группой плацебо.

#### Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства. Это позволяет контролировать соотношением польза / риск применения лекарственного средства. Просьба к медицинским работникам сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях.

#### **Срок годности**

3 года.

#### **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте при температуре до  $25^\circ \text{C}$ .

**Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

АстраЗенека ЮК Лимитед.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Силк Роуд Бизнес Парк, Макклсфилд, SK10 2NA, Великобритания.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).