ЛП-002596 от 30.06.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ФОРСИГА

Регистрационный номер: ЛП-002596

Торговое наименование: Форсига

Международное непатентованное наименование: дапаглифлозин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая плёночной оболочкой, 5 мг содержит:

Действующее вещество: дапаглифлозина пропандиола моногидрат 6,150 мг, в пересчёте на дапаглифлозин 5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 85,725 мг, лактоза безводная 25,000 мг, кросповидон 5,000 мг, кремния диоксид 1,875 мг, магния стеарат 1,250 мг; *оболочка таблетки:* Опадрай® II жёлтый 5,000 мг (поливиниловый спирт частично гидролизованный 2,000 мг, титана диоксид 1,177 мг, макрогол 3350 1,010 мг, тальк 0,740 мг, краситель оксид железа жёлтый 0,073 мг).

1 таблетка, покрытая плёночной оболочкой, 10 мг содержит:

Действующее вещество: дапаглифлозина пропандиола моногидрат 12,30 мг, в пересчёте на дапаглифлозин 10 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 171,45 мг, лактоза безводная 50,00 мг, кросповидон 10,00 мг, кремния диоксид 3,75 мг, магния стеарат 2,50 мг; *оболочка таблетки:* Опадрай® II жёлтый 10,00 мг (поливиниловый спирт частично гидролизованный 4,00 мг, титана диоксид 2,35 мг, макрогол 3350 2,02 мг, тальк 1,48 мг, краситель оксид железа жёлтый 0,15 мг).

Описание

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 5 мг:

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой жёлтого цвета, с гравировкой «5» на одной стороне и «1427» на другой стороне.

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг:

Ромбовидные двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой жёлтого цвета, с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

гравировкой «10» на одной стороне и «1428» на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа

Код АТХ: A10BK01

Фармакологические свойства

Механизм действия

Дапаглифлозин – мощный (константа ингибирования (K_i) 0,55 нМ), селективный и обратимый ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2).

Ингибирование SGLT2 дапаглифлозином вызывает снижение реабсорбции глюкозы из клубочкового фильтрата в проксимальных почечных канальцах с сопутствующим снижением реабсорбции натрия, приводя к выведению глюкозы почками и осмотическому диурезу. Таким образом дапаглифлозин увеличивает доставку натрия к дистальным канальцам, что усиливает канальцево-клубочковую обратную связь и снижает внутриклубочковое давление. Это в сочетании с осмотическим диурезом приводит к уменьшению перегрузки объемом, снижению артериального давления и уменьшению преднагрузки и постнагрузки, что может оказывать благоприятное влияние на ремоделирование сердца и диастолическую функцию, а также сохранять функцию почек.

В клинических исследованиях DAPA-HF, DELIVER и DAPA-CKD было показано, что благоприятное влияние дапаглифлозина на сердце и почки зависит не только от снижения концентрации глюкозы в крови и наблюдается не только у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа). Другие эффекты включают повышение гематокрита и снижение массы тела.

Дапаглифлозин снижает концентрацию глюкозы плазмы крови натощак и после приема пищи за счет уменьшения реабсорбции глюкозы в почечных канальцах, способствуя выведению глюкозы почками. Выведение глюкозы (глюкозурический эффект) наблюдается уже после приема первой дозы препарата, сохраняется в течение последующих 24 часов и продолжается на протяжении всей терапии. Количество глюкозы, выводимой почками за счет этого механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Таким образом, у пациентов с нормальной концентрацией глюкозы в крови на фоне применения дапаглифлозина отмечается низкая склонность к развитию гипогликемии. Дапаглифлозин не нарушает нормальную продукцию эндогенной глюкозы в ответ на гипогликемию. Действие дапаглифлозина не зависит от секреции инсулина и чувствительности к инсулину. В клинических исследованиях дапаглифлозина отмечалось

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

улучшение функции бета-клеток (тест HOMA, homeostasis model assessment).

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

Фармакодинамика

После приема дапаглифлозина здоровыми добровольцами и пациентами с СД 2 типа наблюдалось увеличение количества выводимой почками глюкозы. При приеме дапаглифлозина в дозе 10 мг/сутки в течение 12 недель пациентами с СД 2 типа примерно 70 г глюкозы в сутки выделялось почками (что соответствует 280 ккал/сутки). У пациентов с СД 2 типа, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг/сутки длительно (до 2 лет), выведение глюкозы поддерживалось на протяжении всего курса терапии.

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

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

Клиническая эффективность и безопасность

СД 2 типа

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

Для оценки эффективности контроля гликемии и безопасности препарата Форсига было проведено 14 двойных слепых рандомизированных контролируемых клинических исследований с участием 7056 взрослых пациентов с СД 2 типа, в которых 4737 пациентов получали дапаглифлозин. 12 исследований предусматривали период лечения продолжительностью 24 недели, 8 исследований – дополнительный период долгосрочного лечения от 24 до 80 недель (общая продолжительность исследований – 104 недели), 1 исследование предусматривало период лечения продолжительностью 28 недель, и еще 1

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

исследование – период лечения продолжительностью 52 недели с дополнительными периодами долгосрочного лечения продолжительностью 52 и 104 недели (общая продолжительность исследования – 208 недель). Средняя продолжительность СД 2 типа у пациентов варьировала от 1,4 до 16,9 лет. У 50% пациентов было нарушение функции почек легкой степени тяжести, 11% пациентов – нарушение функции почек средней степени тяжести. 51% пациентов были мужского пола, 84% принадлежали к европеоидной расе, 8% – к монголоидной расе, 4% – к негроидной расе, а 4% – к другим расовым группам. У 81% пациентов значение индекса массы тела (ИМТ) составило ≥ 27. Кроме того, было проведено два плацебо-контролируемых исследования продолжительностью 12 недель у пациентов с СД 2 типа с неадекватным контролем гликемии и артериальной гипертензии.
Для оценки эффекта дапаглифлозина в дозе 10 мг по сравнению с плацебо в отношении сердечно-сосудистых и почечных исходов было проведено исследование сердечно-сосудистых исходов DECLARE, в котором приняли участие 17160 пациентов с СД 2 типа с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием или без него.

Контроль гликемии

Монотерапия

Для оценки безопасности и эффективности препарата Форсига в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным контролем СД 2 типа было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование продолжительностью 24 недели (с дополнительным периодом лечения). При приеме дапаглифлозина 1 раз в сутки было отмечено статистически значимое ($p < 0,0001$) уменьшение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) по сравнению с приемом плацебо (таблица 1).
В дополнительном периоде лечения снижение уровня HbA1c сохранялось вплоть до 102 недели (скорректированное среднее изменение относительно исходного уровня:
–0,61% и –0,17% для дапаглифлозина 10 мг и плацебо соответственно).

Таблица 1. Результаты, полученные через 24 недели (LOCF[1]) в плацебо-контролируемом исследовании применения дапаглифлозина в качестве монотерапии

	Монотерапия	
	Дапаглифлозин 10 мг	**Плацебо**
N[2]	70	75

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

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

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

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

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

4 $p < 0,0001$ для различия с плацебо.

5 Ввиду выполнения последовательного статистического анализа вторичных конечных точек оценку статистической значимости не проводили.

Комбинированная терапия

В исследовании не меньшей эффективности с активным контролем продолжительностью 52 недели (с дополнительными периодами лечения продолжительностью 52 и 104 недели) проводили оценку препарата Форсига в качестве добавления к терапии метформином по сравнению с производным сульфонилмочевины (глипизид) в качестве добавления к терапии метформином у пациентов с неадекватным контролем гликемии (HbA1c > 6,5% и ≤ 10%). По результатам исследования было показано сходное среднее уменьшение уровня HbA1c относительно исходного уровня вплоть до 52 недели по сравнению с терапией глипизидом, что свидетельствует о не меньшей эффективности терапии дапаглифлозином (таблица 2). Через 104 недели скорректированное среднее изменение уровня HbA1c относительно исходного уровня составило –0,32% для дапаглифлозина и –0,14% для глипизида. Через 208 недель скорректированное среднее изменение уровня HbA1c относительно исходного уровня составило –0,10% для дапаглифлозина и 0,20% для глипизида. Через 52, 104 и 208 недель статистически значимо меньшая доля пациентов в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

группе дапаглифлозина (3,5%, 4,3% и 5,0% соответственно), перенесла по крайней мере один эпизод гипогликемии по сравнению с группой глипизида (40,8%, 47,0% и 50,0% соответственно). Доля пациентов, оставшихся в исследовании через 104 и 208 недель, составила 56,2% и 39,7% в группе дапаглифлозина, и 50,0% и 34,6% в группе глипизида.

Таблица 2. Результаты, полученные через 52 недели (LOCF[1]) в сравнительном исследовании с активным контролем по оценке добавления дапаглифлозина и глипизида к терапии с метформином

Показатель	Дапаглифлозин в добавление к метформину	Глипизид в добавление к метформину
N[2]	400	401
HbA1c (%)		
Исходный уровень (среднее)	7,69	7,74
Изменение относительно исходного уровня[3]	–0,52	–0,52
Разность относительно терапии глипизидом в сочетании с метформином[3] (95% ДИ)	0,00[4] (–0,11, 0,11)	
Масса тела (кг)		
Исходный уровень (среднее)	88,44	87,60
Изменение относительно исходного уровня[3]	–3,22	1,44
Разность относительно терапии глипизидом в сочетании с метформином[3] (95% ДИ)	–4,65[5] (–5,14, –4,17)	

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

Применение дапаглифлозина в качестве добавления к терапии метформином, глимепиридом, метформином и производным сульфонилмочевины, ситаглиптином (с метформином или без него) или препаратом инсулина привело к статистически значимому уменьшению уровня HbA1c через 24 недели по сравнению с приемом плацебо ($p < 0,0001$; таблицы 3, 4 и 5).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

Уменьшение уровня HbA1c, наблюдаемое через 24 недели, носило устойчивый характер в исследованиях добавления дапаглифлозина (к глимепириду или препарату инсулина) согласно данным, полученным вплоть до 48 недель терапии (глимепирид) и 104 недель терапии (препарат инсулина). Через 48 недель применения дапаглифлозина в качестве добавления к терапии ситаглиптином (с метформином или без него) скорректированное среднее изменение относительно исходного уровня для дапаглифлозина в дозе 10 мг и плацебо составило –0,30% и 0,38% соответственно. В исследовании дапаглифлозина в качестве добавления к терапии метформином уменьшение уровня HbA1c сохранялось вплоть до 102 недели (скорректированное среднее изменение относительно исходного уровня: –0,78% и 0,02% для дапаглифлозина 10 мг и плацебо соответственно). Через 104 недели исследования дапаглифлозина в качестве добавления к терапии препаратом инсулина (в комбинации с дополнительными гипогликемическими препаратами или без них) скорректированное среднее уменьшение уровня HbA1c относительно исходного уровня составило –0,71 % и –0,06 % для дапаглифлозина 10 мг и плацебо соответственно. Через 48 и 104 недели у пациентов, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, доза препарата инсулина оставалась стабильной по сравнению с исходным уровнем и в среднем составляла 76 ЕД/сутки. В группе, получавшей плацебо, наблюдалось среднее увеличение дозы препарата инсулина на 10,5 ЕД/сутки и 18,3 ЕД/сутки относительно исходного уровня (средняя доза: 84 ЕД/сутки и 92 ЕД/сутки) через 48 и 104 недели соответственно. Доля пациентов, оставшихся в исследовании через 104 недели, составила 72,4% в группе, получавшей дапаглифлозин 10 мг, и 54,8% в группе, получавшей плацебо.

Таблица 3. Результаты плацебо-контролируемых исследований дапаглифлозина в качестве добавления к терапии метформином или ситаглиптином (с метформином или без него) продолжительностью 24 недели (LOCF[3])

	Комбинированная терапия (добавление)			
	Метформин[1]		**Ингибитор ДПП-4 (ситаглиптин[2]) ± метформин[1]**	
	Дапаглифлозин 10 мг	**Плацебо**	**Дапаглифлозин 10 мг**	**Плацебо**
N[4]	135	137	223	224

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

HbA1c (%)				
Исходный уровень (среднее)	7,92	8,11	7,90	7,97
Изменение относительно исходного уровня[5]	–0,84	–0,30	–0,45	0,04
Разность относительно плацебо[5]	–0,54[6]		–0,48[6]	
(95% ДИ)	(–0,74, –0,34)		(–0,62, –0,34)	
% пациентов, достигших уровня HbA1c < 7%				
Значение, скорректированное относительно исходного уровня	40,6[7]	25,9		
Масса тела (кг)				
Исходный уровень (среднее)	86,28	87,74	91,02	89,23
Изменение относительно исходного уровня[5]	–2,86	–0,89	–2,14	–0,26
Разность относительно плацебо[5]	–1,97[6]		–1,89[6]	
(95% ДИ)	(–2,63, –1,31)		(–2,37, –1,40)	

ДПП 4 – дипептидилпептидаза 4.

[1] Метформин ≥ 1500 мг/сутки.

[2] Ситаглиптин 100 мг/сутки.

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

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

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

[6] $p < 0,0001$ для различия относительно терапии плацебо в сочетании с пероральным

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

гипогликемическим препаратом.

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

Таблица 4. Результаты плацебо-контролируемых исследований дапаглифлозина в качестве добавления к терапии производным сульфонилмочевины (глимепирид) или метформином и производным сульфонилмочевины продолжительностью 24 недели

	Комбинированная терапия (добавление)			
	Производное сульфонилмочевины (глимепирид[1])		**Производное сульфонилмочевины в сочетании с метформином[2]**	
	Дапаглифлозин 10 мг	**Плацебо**	**Дапаглифлозин 10 мг**	**Плацебо**
N[3]	151	145	108	108
HbA1c (%)[4]				
Исходный уровень (среднее)	8,07	8,15	8,08	8,24
Изменение относительно исходного уровня[5]	–0,82	–0,13	–0,86	–0,17
Разность относительно плацебо[5]	–0,68[8]		–0,69[8]	
(95% ДИ)	(–0,86, –0,51)		(–0,89, –0,49)	
% пациентов, достигших уровня HbA1c < 7% (LOCF)[6]				
Значение, скорректированное относительно исходного уровня	31,7[8]	13,0	31,8[8]	11,1

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

Масса тела (кг) (LOCF)[6]				
Исходный уровень (среднее)	80,56	80,94	88,57	90,07
Изменение относительно исходного уровня[5]	–2,26	–0,72	–2,65	–0,58
Разность относительно плацебо[5] (95% ДИ)	–1,54[8] (–2,17, –0,92)		–2,07[8] (–2,79, –1,35)	

1 Глимепирид 4 мг/сутки.

2 Метформин (лекарственные формы с немедленным или пролонгированным высвобождением) в дозе ≥ 1500 мг/сутки в сочетании с максимальной переносимой дозой (должна составлять не менее половины максимальной дозы) производного сульфонилмочевины в течение как минимум 8 недель до включения в исследование.

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

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

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

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

7 LRM: продольный анализ повторных измерений.

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

Таблица 5. Результаты, полученные через 24 недели (LOCF[1]) в плацебо-контролируемом исследовании дапаглифлозина в качестве комбинированной терапии с инсулином (в качестве монотерапии или в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами)

Показатель	**Дапаглифлозин 10 мг в комбинации с инсулином ± пероральные гипогликемические препараты[7]**	**Плацебо в комбинации с инсулином ± пероральные гипогликемические препараты[7]**
N[2]	194	193

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

HbA1c (%)		
Исходный уровень (среднее)	8,58	8,46
Изменение относительно исходного уровня[3]	–0,90	–0,30
Разность относительно плацебо[3]	–0,60[4]	
(95% ДИ)	(–0,74, –0,45)	
Масса тела (кг)		
Исходный уровень (среднее)	94,63	
Изменение относительно исходного уровня[3]	–1,67	94,21
Разность относительно плацебо[3]	–1,68[4]	0,02
(95% ДИ)	(–2,19, –1,18)	
Средняя суточная доза инсулина (ЕД)[6]		
Исходный уровень (среднее)	77,96	73,96
Изменение относительно исходного уровня[3]	–1,16	5,08
Разность относительно плацебо[3]	–6,23[4]	11,0
(95% ДИ)	(–8,84, –3,63)	
Пациенты со снижением средней суточной дозы инсулина не менее чем на 10% (%)	19,7[5]	

1 LOCF: перенос данных последнего (до или в дату первого повышения дозы инсулина, при необходимости) наблюдения вперед.

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

3 Среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов, скорректированное относительно исходного уровня и наличия перорального гипогликемического препарата.

4 $p < 0,0001$ для различия относительно терапии плацебо в сочетании с инсулином ± пероральный гипогликемический препарат.

5 $p < 0,05$ для различия относительно терапии плацебо в сочетании с инсулином ± пероральный гипогликемический препарат.

6 Повышение дозы препарата инсулина (включая инсулин короткого действия, инсулин средней продолжительности действия и базальный инсулин) допускалось только в случае соответствия пациентов предварительно заданным критериям концентрации глюкозы в плазме натощак.

7 Исходно 50% пациентов получали монотерапию препаратом инсулина; 50% пациентов в дополнение к терапии инсулином принимали 1 или 2 пероральных гипогликемических препарата: из этой группы 80% принимали только метформин, 12%

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

принимали метформин в комбинации с производным сульфонилмочевины, а остальные пациенты принимали другие пероральные гипогликемические препараты.

Комбинированная терапия с метформином у пациентов, ранее не получавших терапию

В общей сложности 1236 пациентов с неадекватным контролем СД 2 типа (HbA1c ≥ 7,5% и ≤ 12%), ранее не получавших терапию, приняли участие в 2 исследованиях с активным контролем продолжительностью 24 недели для оценки эффективности и безопасности комбинированной терапии дапаглифлозином (5 мг или 10 мг) в сочетании с метформином у пациентов, ранее не получавших терапию, по сравнению с монотерапией.

Лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг в комбинации с метформином (в дозе до 2000 мг в сутки) обеспечило статистически значимое улучшение уровня HbA1c по сравнению с монотерапией (таблица 6) и привело к более выраженному снижению концентрации глюкозы в плазме натощак (ГПН) (по сравнению с монотерапией) и массы тела (по сравнению с терапией метформином).

Таблица 6. Результаты, полученные через 24 недели (LOCF[1]) в сравнительном исследовании с активным контролем по оценке комбинированной терапии дапаглифлозином и метформином у пациентов, ранее не получавших терапию

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

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

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

3 Среднее значение, рассчитанное методом наименьших квадратов, скорректированное

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

относительно исходного уровня.
[4] $p < 0,0001$.

Комбинированная терапия с эксенатидом пролонгированного высвобождения

В двойном слепом исследовании с активным контролем продолжительностью 28 недель сравнивали комбинированную терапию дапаглифлозином и эксенатидом пролонгированного высвобождения (агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1)) с монотерапией дапаглифлозином и монотерапией эксенатидом пролонгированного высвобождения у пациентов с неадекватным контролем гликемии при монотерапии метформином (HbA1c ≥ 8% и ≤ 12%). Во всех группах лечения было отмечено снижение уровня HbA1c по сравнению с исходным уровнем. В группе комбинированной терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг и эксенатидом пролонгированного высвобождения было показано более выраженное снижение уровня HbA1c относительно исходного уровня по сравнению с монотерапией дапаглифлозином и монотерапией эксенатидом пролонгированного высвобождения (таблица 7).

Таблица 7. Результаты исследования терапии дапаглифлозином и эксенатидом пролонгированного высвобождения по сравнению с монотерапией дапаглифлозином и монотерапией эксенатидом пролонгированного высвобождения (пациенты популяции с назначенным лечением (ITT)) в комбинации с метформином продолжительностью 28 недель

Показатель	Дапаглифлозин 10 мг 1 раз сутки в комбинации с эксенатидом пролонгированного высвобождения 2 мг 1 раз в неделю	Дапаглифлозин 10 мг 1 раз сутки в комбинации с плацебо 1 раз в неделю	Эксенатид пролонгированного высвобождения 2 мг 1 раз в неделю в комбинации с плацебо 1 раз в сутки
N	228	230	227

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

HbA1c (%)			
Исходный уровень	9,29	9,25	9,26
(среднее)	–1,98	–1,39	–1,60
Изменение относительно исходного уровня[1]		–0,59[2]	–0,38[3]
Средняя разность в изменении относительно исходного уровня между комбинированной терапией и терапией одним препаратом (95% ДИ)		(–0,84, –0,34)	(–0,63, –0,13)
% пациентов, достигших уровня HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Масса тела (кг)			
Исходный уровень	92,13	90,87	89,12
(среднее)	–3,55	–2,22	–1,56
Изменение относительно исходного уровня[1]		–1,33[2]	–2,00[2]
Средняя разность в изменении относительно исходного уровня между комбинированной терапией и терапией одним препаратом (95% ДИ)		(–2,12, –0,55)	(–2,79, –1,20)

N – количество пациентов, ДИ – доверительный интервал.

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

[2] $p < 0,001$.

[3] $p < 0,01$.

Все значения p скорректированы с поправкой на множественность.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

Концентрация глюкозы в плазме натощак

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

Комбинированная терапия дапаглифлозином в дозе 10 мг и эксенатидом пролонгированного высвобождения приводила к статистически значимо большему снижению ГПН через 28 недель лечения: –3,66 ммоль/л (–65,8 мг/дл) по сравнению с –2,73 ммоль/л (–49,2 мг/дл) в группе монотерапии дапаглифлозином ($p < 0,001$) и –2,54 ммоль/л (–45,8 мг/дл) в группе монотерапии эксенатидом ($p < 0,001$).

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

Концентрация глюкозы в плазме после приема пищи

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

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

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

Масса тела

Применение дапаглифлозина в дозе 10 мг в качестве добавления к терапии метформином, глимепиридом, метформином и производным сульфонилмочевины, ситаглиптином (с метформином или без него) или препаратами инсулина приводило к статистически значимому снижению массы тела через 24 недели ($p < 0,0001$, таблицы 3 и 4). Эти эффекты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

носили устойчивый характер в долгосрочных исследованиях. Через 48 недель разность значений, полученных в группе добавления дапаглифлозина к терапии ситаглиптином (с метформином или без него) и в группе, получавшей плацебо, составила –2,22 кг. Через 102 недели разность значений, полученных в группе добавления дапаглифлозина к терапии метформином и в группе, получавшей плацебо, и разность значений, полученных в группе добавления дапаглифлозина к терапии инсулином и в группе, получавшей плацебо, составила –2,14 кг и –2,88 кг соответственно.

При применении в качестве добавления к терапии метформином в исследовании не меньшей эффективности с активным контролем дапаглифлозин приводил к статистически значимому снижению массы тела по сравнению с применением глипизида (на –4,65 кг через 52 недели [$p < 0,0001$, таблица 2], которое сохранялось через 104 и 208 недель (–5,06 кг и –4,38 кг соответственно).

Применение дапаглифлозина в дозе 10 мг в качестве комбинированной терапии с эксенатидом пролонгированного высвобождения привело к статистически значимо большему снижению массы тела по сравнению с монотерапией каждым препаратом в отдельности (таблица 7).

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

Артериальное давление

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

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

В 2 плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью по 12 недель, в общей сложности, 1062 пациента с неадекватным контролем СД 2 типа и артериальной гипертензии (несмотря на предшествующую стабильную терапию ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в одном исследовании и ингибитором АПФ или БРА в сочетании с еще одним антигипертензивным препаратом в другом исследовании) получали терапию дапаглифлозином в дозе 10 мг или плацебо. Через 12 недель в обоих исследованиях применение дапаглифлозина в дозе 10 мг в сочетании со стандартной противодиабетической терапией привело к улучшению уровня HbA1c и снижению САД, скорректированному с учетом плацебо, в среднем на 3,1 и 4,3 мм рт. ст. соответственно.

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

Контроль гликемии у пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (хроническая болезнь почек стадии 3А, рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м^2)

Эффективность дапаглифлозина была оценена в специальном исследовании у пациентов с СД 2 типа с рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м^2 с неадекватным контролем гликемии при стандартном лечении. Терапия дапаглифлозином привела к уменьшению уровня HbA1c и массы тела по сравнению с плацебо (таблица 8).

Таблица 8. Результаты, полученные через 24 недели в плацебо-контролируемом исследовании применения дапаглифлозина у пациентов с СД 2 типа с рСКФ ≥ 45 и < 60 мл/мин/1,73 м^2

	Дапаглифлозин[1] 10 мг	**Плацебо[1]**
N[2]	**159**	**161**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

HbA1c (%)		
Исходный уровень (среднее)	8,35	8,03
Изменение относительно исходного уровня[2]	–0,37	–0,03
Разность относительно плацебо[2]	–0,34[4]	
(95% ДИ)	(–0,53, –0,15)	
Масса тела (кг)		
Исходный уровень (среднее)	92,51	88,30
Изменение (%) относительно исходного уровня[3]	–3,42	–2,02
Разность в изменении (%) относительно плацебо[3]	–1,43[4]	
(95% ДИ)	(–2,15, –0,69)	

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

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

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

[4] $p < 0,001$.

Пациенты с исходным уровнем HbA1c ≥ 9%

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

Сердечно-сосудистые и почечные исходы

Исследование влияния дапаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы (DECLARE) – международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование для определения влияния дапаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы при его добавлении к текущей базовой терапии по сравнению с плацебо. У всех пациентов был СД 2 типа и либо два и более дополнительных факторов риска развития сердечно-сосудистого заболевания (возраст ≥ 55 лет у мужчин или ≥ 60 лет

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

у женщин и один или более из следующих факторов: дислипидемия, артериальная гипертензия или табакокурение), либо диагностированное сердечно-сосудистое заболевание.

Из 17160 рандомизированных пациентов у 6974 (40,6%) было диагностировано сердечно-сосудистое заболевание, а у 10186 (59,4%) таковое отсутствовало. В общей сложности 8582 пациента были рандомизированы в группу применения дапаглифлозина в дозе 10 мг, а 8578 пациентов – в группу плацебо; медиана длительности наблюдения составила 4,2 года.

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

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

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

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

Основные сердечно-сосудистые события

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

Хроническая сердечная недостаточность или смерть по причине сердечно-сосудистой

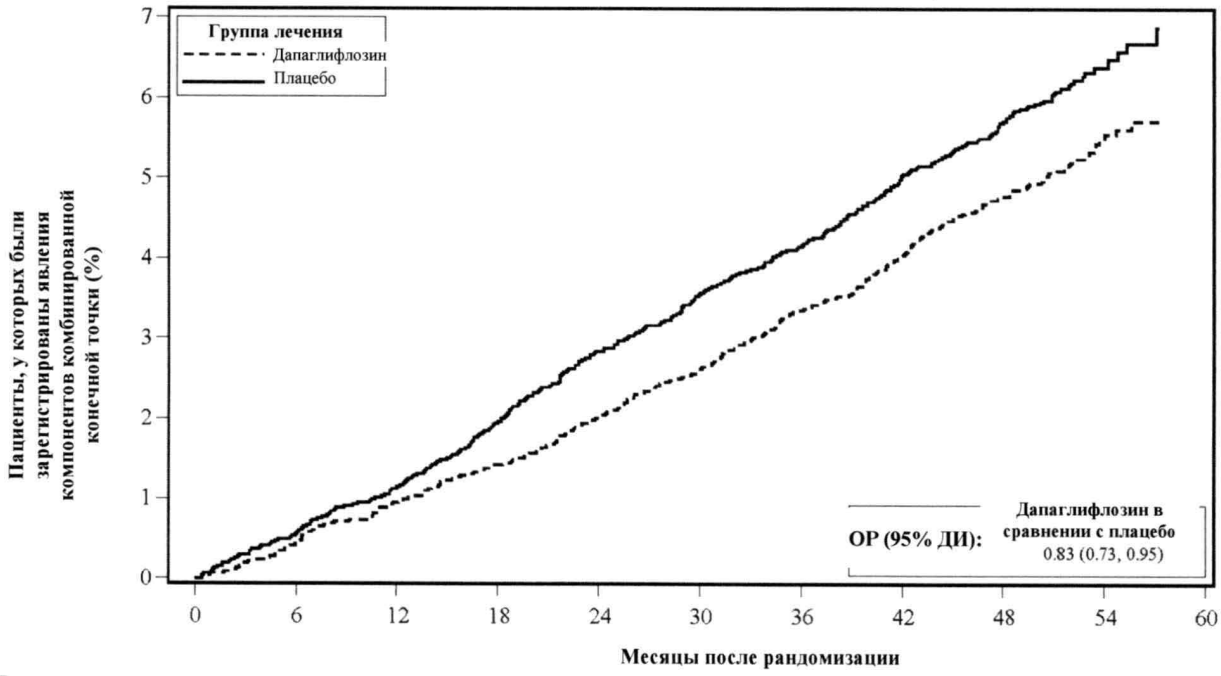
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

патологии

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

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

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



Пациенты группы риска

Дапаглифлозин:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Плацебо:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

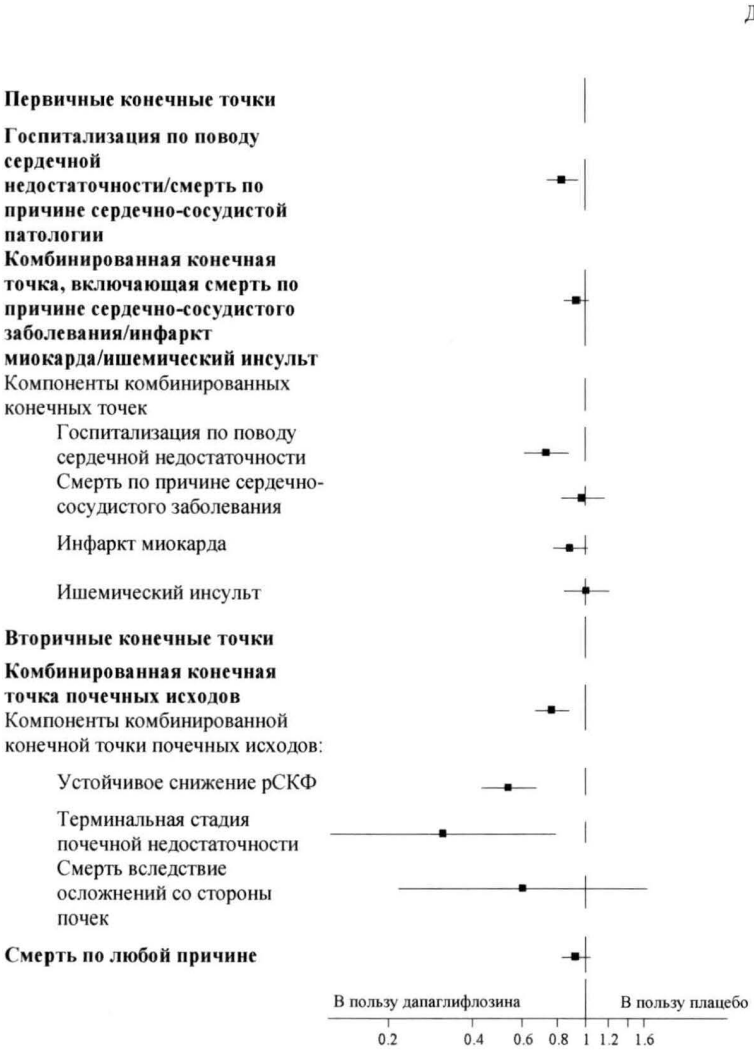
«Пациенты группы риска» означает количество пациентов группы риска в начале периода.
ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал.

Результаты, полученные для первичных и вторичных конечных точек, показаны на рисунке 2. Преимущество терапии дапаглифлозином по сравнению с плацебо в отношении основных сердечно-сосудистых событий показано не было (p = 0,172), в связи с чем

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

согласно методике проведения подтверждающих испытаний исследования комбинированной конечной точки почечных исходов и смерти по любой причине не выполняли.

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



	Дапаглифлозин n (%) (N = 8582)	Плацебо n (%) (N = 8578)	Отношение рисков (95% ДИ)	Значение p
Первичные конечные точки				
Госпитализация по поводу сердечной недостаточности/смерть по причине сердечно-сосудистой патологии	417 (4,9)	496 (5,8)	0,83 (0,73, 0,95)	0,005
Комбинированная конечная точка, включающая смерть по причине сердечно-сосудистого заболевания/инфаркт миокарда/ишемический инсульт	756 (8,8)	803 (9,4)	0,93 (0,84, 1,03)	0,172
Компоненты комбинированных конечных точек				
Госпитализация по поводу сердечной недостаточности	212 (2,5)	286 (3,3)	0,73 (0,61, 0,88)	< 0,001
Смерть по причине сердечно-сосудистого заболевания	245 (2,9)	249 (2,9)	0,98 (0,82, 1,17)	0,830
Инфаркт миокарда	393 (4,6)	441 (5,1)	0,89 (0,77, 1,01)	0,080
Ишемический инсульт	235 (2,7)	231 (2,7)	1,01 (0,84, 1,21)	0,916
Вторичные конечные точки				
Комбинированная конечная точка почечных исходов	370 (4,3)	480 (5,6)	0,76 (0,67, 0,87)	< 0,001
Компоненты комбинированной конечной точки почечных исходов:				
Устойчивое снижение рСКФ	120 (1,4)	221 (2,6)	0,54 (0,43, 0,67)	< 0,001
Терминальная стадия почечной недостаточности	6 (< 0,1)	19 (0,2)	0,31 (0,13, 0,79)	0,013
Смерть вследствие осложнений со стороны почек	6 (< 0,1)	10 (0,1)	0,60 (0,22, 1,65)	0,324
Смерть по любой причине	529 (6,2)	570 (6,6)	0,93 (0,82, 1,04)	0,198

Комбинированная конечная точка почечных исходов включает: устойчивое подтвержденное снижение рСКФ на ≥ 40% до рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2, и (или) терминальную стадию почечной недостаточности (диализ ≥ 90 дней или трансплантация почки, устойчивый подтвержденный уровень рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м^2), и (или) смерть вследствие осложнений со стороны почек или смерть по причине сердечно-сосудистого заболевания.

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

ДИ – доверительный интервал.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

Нефропатия

Терапия дапаглифлозином приводила к снижению частоты явлений комбинированной конечной точки, включающей подтвержденное устойчивое снижение рСКФ, терминальную стадию почечной недостаточности, смерть вследствие осложнений со стороны почек или смерть по причине сердечно-сосудистого заболевания. Разница между группами была обусловлена снижением числа явлений компонентов комбинированной конечной точки почечных исходов, включающей устойчивое снижение рСКФ, терминальную стадию почечной недостаточности и смерть вследствие осложнений со стороны почек (рисунок 2). Отношение рисков (ОР) по времени до развития нефропатии (устойчивое снижение рСКФ, терминальная стадия почечной недостаточности или смерть вследствие осложнений со стороны почек) составило 0,53 (95% ДИ: 0,43, 0,66) для дапаглифлозина по сравнению с плацебо.

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

Хроническая сердечная недостаточность

Исследование DAPA-HF: хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ ≤ 40%)

Исследование дапаглифлозина и предотвращения неблагоприятных исходов при сердечной недостаточности (DAPA-HF) – международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II–IV функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов [NYHA]) со сниженной фракцией выброса (фракция выброса левого желудочка [ФВЛЖ] ≤ 40 %) – проводили с целью установить эффективность дапаглифлозина по сравнению с плацебо в отношении снижения риска смерти по причине сердечно-сосудистого заболевания и ухудшения течения сердечной недостаточности при добавлении дапаглифлозина к стандартной терапии.

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

Исходно 67,5% пациентов были отнесены ко II классу по NYHA, 31,6% – к III классу и 0,9% – к IV классу. Медиана ФВЛЖ составила 32%; в 56% случаев сердечная недостаточность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

имела ишемическую этиологию, в 36 % – неишемическую этиологию и в 8 % – неизвестную этиологию. В каждой группе лечения 42% пациентов имели в анамнезе СД 2 типа, еще 3% пациентов в каждой группе лечения были отнесены к пациентам с СД 2 типа на основании уровня HbA1c ≥ 6,5%, зарегистрированного как при включении в исследование, так и при рандомизации. Пациенты получали стандартную терапию: 94% пациентов с СД 2 типа получали терапию ингибиторами АПФ, БРА или ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитором (11%), 96% получали бета-адреноблокаторы, 71% – блокаторы минералокортикоидных рецепторов, 93% – диуретики; у 26% пациентов был имплантированный кардиовертер-дефибриллятор.

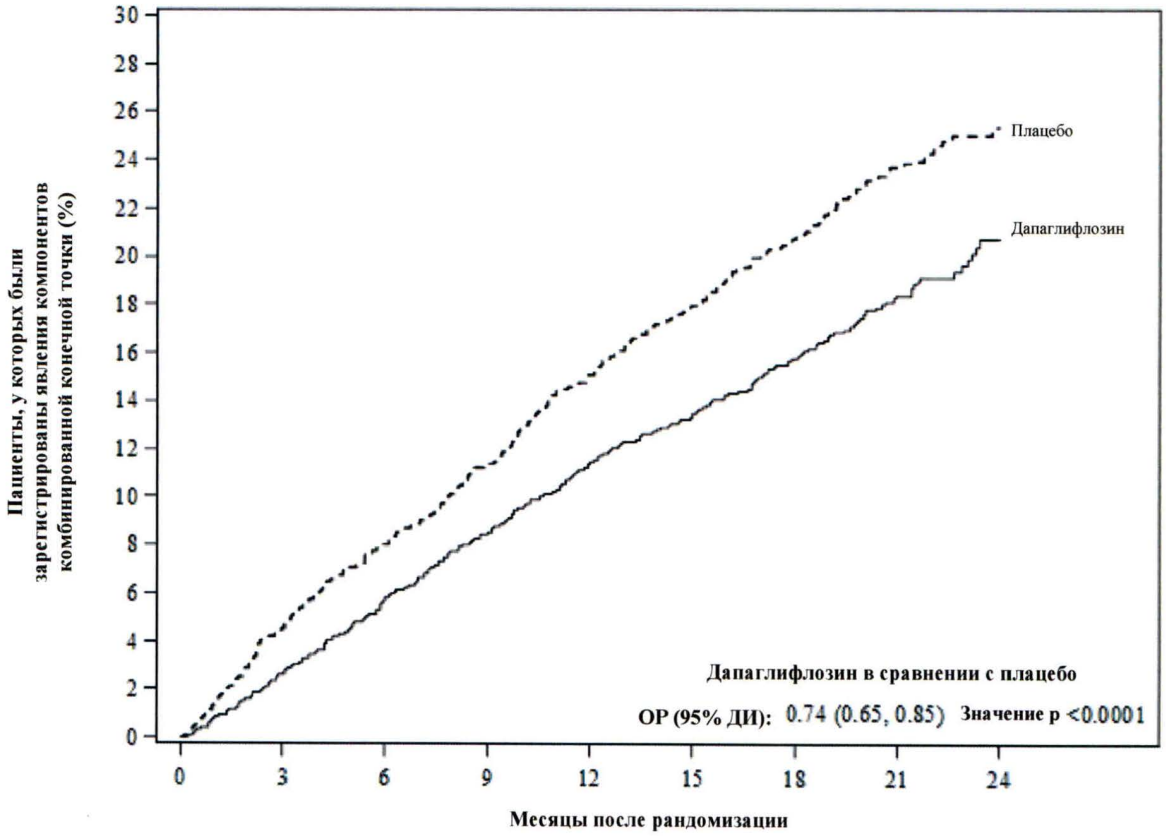
В исследование были включены пациенты с рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м^2 на момент включения. Средняя рСКФ составила 66 мл/мин/1,73 м^2. У 41% пациентов рСКФ была менее 60 мл/мин/1,73 м^2, у 15% пациентов – менее 45 мл/мин/1,73 м^2.

Смерть по причине сердечно-сосудистого заболевания и ухудшение течения хронической сердечной недостаточности

Дапаглифлозин продемонстрировал превосходство по сравнению с плацебо в предотвращении первичной комбинированной конечной точки, включающей смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности или экстренное обращение за помощью в связи с ухудшением течения сердечной недостаточности (ОР: 0,74 [95% ДИ: 0,65, 0,85]; p < 0,0001). Эффект наблюдался в самом начале и сохранялся на протяжении всего исследования (рисунок 3).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

Рисунок 3. Время до первого достижения комбинированной конечной точки, включающей смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности или экстренное обращение за помощью в связи с ухудшением течения сердечной недостаточности



Пациенты группы риска

Дапаглифлозин:	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Плацебо:	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

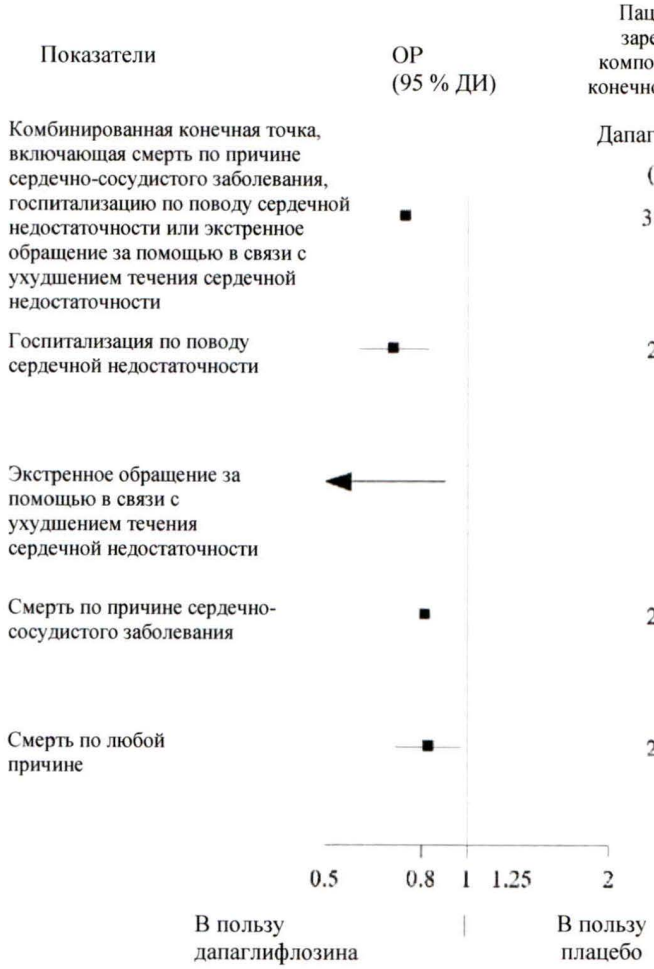
Экстренное обращение за помощью в связи с ухудшением течения сердечной недостаточности было определено как срочное, внеплановое обследование врачом, например в отделении неотложной помощи, вызванное ухудшением течения сердечной недостаточности, которое требует лечения (помимо только повышения дозы пероральных диуретиков).

«Пациенты группы риска» означает число пациентов группы риска в начале периода.

Все три компонента первичной комбинированной конечной точки по отдельности вносили вклад в эффект лечения (рисунок 4). Зарегистрировано несколько экстренных обращений за помощью в связи с ухудшением течения сердечной недостаточности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

Рисунок 4. Эффект лечения в отношении первичной комбинированной конечной точки, ее компонентов, а также смерти по любой причине



Экстренное обращение за помощью в связи с ухудшением течения сердечной недостаточности было определено как срочное, внеплановое обследование врачом, например в отделении неотложной помощи, вызванное ухудшением течения сердечной недостаточности, которое требует лечения (помимо только повышения дозы пероральных диуретиков).

Количество первых явлений по отдельным компонентам комбинированной конечной точки является фактическим количеством первых явлений каждого компонента и не суммируется с количеством явлений в комбинированной конечной точке.

Частота возникновения явлений представлена как число участников, у которых было зарегистрировано явление компонентов комбинированной конечной точки, на 100 пациенто-лет последующего наблюдения.

Значения p для отдельных компонентов комбинированной конечной точки и смерти по любой причине являются номинальными.

Применение дапаглифлозина также приводило к снижению общего количества случаев госпитализации по поводу сердечной недостаточности (первичной и повторной) и смерти по причине сердечно-сосудистой патологии: 567 случаев в группе дапаглифлозина по сравнению с 742 случаями в группе плацебо (относительная частота: 0,75 [95% ДИ: 0,65–0,88]; p = 0,0002).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

Преимущество терапии дапаглифлозином наблюдалось у пациентов с сердечной недостаточностью с СД 2 типа и без такового. Применение дапаглифлозина приводило к снижению частоты первичной комбинированной конечной точки, включающей смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности или экстренное обращение за помощью в связи с ухудшением течения сердечной недостаточности у пациентов с СД 2 типа (ОР: 0,75 [95% ДИ: 0,63, 0,90]) и без такового (ОР: 0,73 [95% ДИ: 0,60, 0,88]).

Преимущество терапии дапаглифлозином по сравнению с плацебо в отношении первичной конечной точки было сопоставимым в других ключевых подгруппах, включая сопутствующую терапию сердечной недостаточности, функцию почек (рСКФ), возраст, пол и регион.

Исход, сообщаемый пациентами: симптомы хронической сердечной недостаточности

Эффект лечения дапаглифлозином в отношении симптомов сердечной недостаточности оценивали с помощью общего показателя симптомов по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией (KCCQ-TSS), который позволяет проводить количественную оценку частоты и тяжести симптомов сердечной недостаточности, включая утомляемость, периферические отеки, одышку и ортопноэ. Значения показателя варьируют от 0 до 100, причем более высокий балл соответствует лучшему состоянию здоровья.

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

При анализе данных респондентов доля пациентов с клинически значимым улучшением KCCQ-TSS через 8 месяцев по сравнению с исходным уровнем (которое определялось как 5 и более баллов) была выше в группе лечения дапаглифлозином по сравнению с группой, получавшей плацебо. Доля пациентов с клинически значимым ухудшением (которое определялось как 5 и более баллов) была ниже в группе лечения дапаглифлозином по сравнению с группой, получавшей плацебо. Преимущества терапии дапаглифлозином сохранялись при применении более жестких пороговых значений для больших клинически значимых изменений (таблица 9).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

Таблица 9. Количество и доля пациентов с клинически значимым улучшением или ухудшением общего показателя симптомов по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией (KCCQ-TSS) через 8 месяцев

Изменение относительно исходного уровня через 8 месяцев	**Дапаглифлозин 10 мг n[1] = 2086**	**Плацебо n[1] = 2062**		
Улучшение	**n (%) с улучшением[2]**	**n (%) с улучшением[2]**	**Отношение шансов[3] (95% ДИ)**	**Значение p[6]**
≥ 5 баллов	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06, 1,22)	0,0002
≥ 10 баллов	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05, 1,22)	0,0018
≥ 15 баллов	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01, 1,19)	0,0300
Ухудшение	**n (%) с ухудшением[4]**	**n (%) с ухудшением[4]**	**Отношение шансов[5] (95% ДИ)**	**Значение p[6]**
≥ 5 баллов	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78, 0,89)	< 0,0001
≥ 10 баллов	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79, 0,92)	< 0,0001

1 Число пациентов с зарегистрированным значением KCCQ-TSS или пациентов со смертельным исходом до окончания 8 месяцев лечения.

2 Число пациентов, у которых наблюдалось улучшение не менее чем на 5, 10 или 15 баллов по сравнению с исходным уровнем. Значения для пациентов со смертельным исходом до окончания указанного периода времени соответствуют отсутствию улучшения.

3 При улучшении отношение шансов > 1 означает преимущество терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг.

4 Число пациентов, у которых наблюдалось ухудшение не менее чем на 5 или 10 баллов по сравнению с исходным уровнем. Значения для пациентов со смертельным исходом до окончания указанного периода времени соответствуют ухудшению.

5 При ухудшении отношение шансов < 1 означает преимущество терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг.

6 Значения p являются номинальными.

Нефропатия

Было зарегистрировано несколько явлений компонентов комбинированной конечной точки почечных исходов (подтвержденное устойчивое снижение рСКФ ≥ 50%, терминальная стадия почечной недостаточности или смерть вследствие осложнений со стороны почек); частота явлений составила 1,2% в группе, получавшей дапаглифлозин, и 1,6% в группе, получавшей плацебо.

Исследование DELIVER: хроническая сердечная недостаточность с ФВЛЖ > 40 %

Оценка дапаглифлозина для улучшения качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (DELIVER) — международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

контролируемое исследование у пациентов в возрасте ≥ 40 лет с хронической сердечной недостаточностью (класс II–IV по NYHA) с ФВЛЖ > 40 % и признаками структурного заболевания сердца, которое провели для определения влияния дапаглифлозина по сравнению с плацебо на частоту случаев смерти по причине сердечно-сосудистой патологии и ухудшение течения сердечной недостаточности.

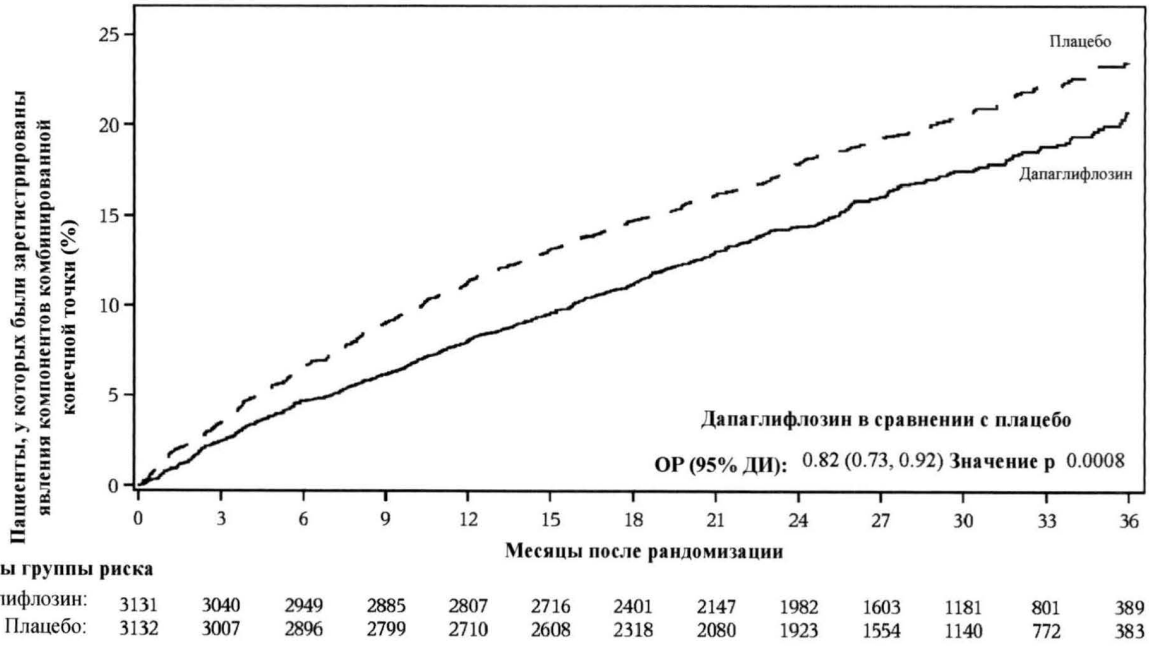
Из 6263 пациентов 3131 пациент был рандомизирован в группу дапаглифлозина 10 мг, а 3132 пациента – в группу плацебо; медиана продолжительности наблюдения составила 28 месяцев. В исследование включили 654 (10%) пациента с подострой сердечной недостаточностью (т.е. рандомизированные во время госпитализации по поводу сердечной недостаточности или в течение 30 дней после выписки из стационара). Средний возраст пациентов исследуемой популяции составил 72 года, 56% пациентов были мужского пола. Исходно 75% пациентов были отнесены относились ко II классу по NYHA, 24% – к III классу и 0,3% – к IV классу. Медиана ФВЛЖ составила 54%. У 34% пациентов ФВЛЖ составила ≤ 49%, у 36% – 50–59% и у 30% – ≥ 60%. В каждой группе лечения у 45% пациентов в анамнезе был СД 2 типа. Базовая терапия включала ингибиторы АПФ/БРА/ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, бета-адреноблокаторы (83%), диуретики (98%) и блокаторы минералокортикоидных рецепторов (43%).

Средняя рСКФ составила 61 мл/мин/1,73 м^2. У 49% пациентов рСКФ составила < 60 мл/мин/1,73 м^2, у 23% – < 45 мл/мин/1,73 м^2 и у 3% – < 30 мл/мин/1,73 м^2.

Дапаглифлозин продемонстрировал превосходство по сравнению с плацебо в снижении частоты достижения комбинированной конечной точки, включающей смерть по причине сердечно-сосудистого заболевания, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности или экстренное обращение за помощью в связи с ухудшением течения сердечной недостаточности (ОР: 0,82 [95% ДИ: 0,73, 0,92]; p = 0,0008) (рисунок 5).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

Рисунок 5. Время до первого достижения комбинированной конечной точки, включающей смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности или экстренное обращение за помощью в связи с ухудшением течения сердечной недостаточности



Пациенты группы риска

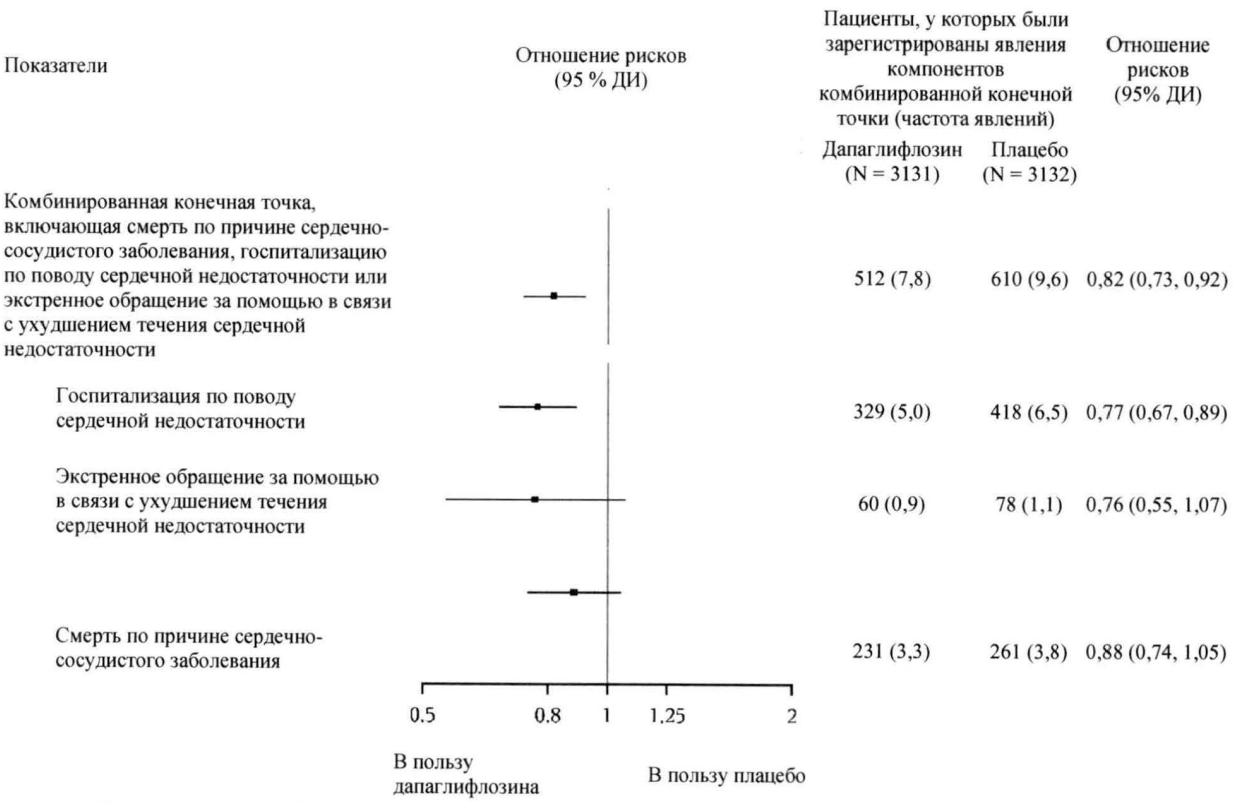
Дапаглифлозин:	3131	3040	2949	2885	2807	2716	2401	2147	1982	1603	1181	801	389
Плацебо:	3132	3007	2896	2799	2710	2608	2318	2080	1923	1554	1140	772	383

Экстренное обращение за помощью в связи с ухудшением течения сердечной недостаточности было определено как срочное, внеплановое обследование врачом, например в отделении неотложной помощи, вызванное ухудшением течения сердечной недостаточности, которое требует лечения (помимо только повышения дозы пероральных диуретиков).
«Пациенты группы риска» означает количество пациентов группы риска в начале периода.

На рисунке 6 представлен вклад трех компонентов первичной комбинированной конечной точки в эффект лечения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

Рисунок 6. Эффект лечения в отношении первичной комбинированной конечной точки и ее компонентов



Экстренное обращение за помощью в связи с ухудшением течения сердечной недостаточности было определено как срочное, внеплановое обследование врачом, например в отделении неотложной помощи, вызванное ухудшением течения сердечной недостаточности, которое требует лечения (помимо только повышения дозы пероральных диуретиков).

Количество первых явлений по отдельным компонентам комбинированной конечной точки является фактическим количеством первых явлений каждого компонента и не суммируется с количеством явлений в комбинированной конечной точке.

Частота возникновения явлений представлена как число участников, у которых было зарегистрировано явление компонентов комбинированной конечной точки, на 100 пациенто-лет последующего наблюдения.

Анализ смерти по причине сердечно-сосудистого заболевания, представленной здесь в качестве компонента первичной конечной точки, также провели при формальном контроле ошибок первого рода, где она выступала в качестве вторичной конечной точки.

Дапаглифлозин продемонстрировал превосходство по сравнению с плацебо в снижении общего числа событий сердечной недостаточности (определяемого как первичная и повторная госпитализация по поводу сердечной недостаточности или экстренные обращения за помощью в связи с ухудшением течения сердечной недостаточности) и смерти по причине сердечно-сосудистого заболевания: 815 случаев в группе, получавшей дапаглифлозин, по сравнению с 1057 случаями в группе, получавшей плацебо (относительная частота: 0,77 [95% ДИ: 0,67, 0,89]; p = 0,0003).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

Преимущество терапии дапаглифлозином по сравнению с плацебо в отношении первичной конечной точки наблюдалось в подгруппах пациентов с ФВЛЖ ≤ 49%, 50–59% и ≥ 60%. Эффект терапии также был сопоставим в других ключевых подгруппах, классифицированных, например, по возрасту, полу, классу NYHA, уровню NT-proBNP, подострого статуса сердечной недостаточности и наличию СД 2 типа.

Исход, сообщаемый пациентами: симптомы хронической сердечной недостаточности

Терапия дапаглифлозином приводила к статистически значимому преимуществу по сравнению с плацебо в отношении симптомов сердечной недостаточности, оцениваемых по изменению через 8 месяцев от исходного уровня KCCQ-TSS (вероятность преимущества: 1,11 [95% ДИ: 1,03, 1,21]; p = 0,0086). Частота и тяжесть симптомов внесли вклад в результат, полученный по эффективности терапии.

При анализе респондентов доля пациентов со средним (≥ 5 баллов) или сильным (≥ 14 баллов) ухудшением значения KCCQ-TSS через 8 месяцев по сравнению с исходным уровнем была ниже в группе лечения дапаглифлозином: среднее ухудшение наблюдалось у 24,1% пациентов, принимавших дапаглифлозин, по сравнению с 29,1% пациентов, принимавших плацебо (отношение шансов: 0,78 [95% ДИ: 0,64, 0,95]); сильное ухудшение наблюдалось у 13,5% пациентов, принимавших дапаглифлозин, по сравнению с 18,4% пациентов, принимавших плацебо (отношение шансов: 0,70 [95] % ДИ: 0,55, 0,88]). Доля пациентов со слабым или средним улучшением (≥ 13 баллов) или сильным улучшением (≥ 17 баллов) не отличалась между группами лечения.

Хроническая сердечная недостаточность в исследованиях DAPA-HF и DELIVER

В анализе объединенных данных исследований DAPA-HF и DELIVER отношение рисков для дапаглифлозина по сравнению с плацебо в отношении комбинированной конечной точки, включающей смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности или экстренное обращение за помощью в связи с ухудшением течения сердечной недостаточности, составило 0,78 (95% ДИ: 0,72, 0,85), p < 0,0001. Эффект лечения был сопоставим для всего диапазона значений ФВЛЖ без ослабления эффекта в зависимости от значения ФВЛЖ.

На основании анализа объединенных данных исследований DAPA-HF и DELIVER по заранее предусмотренным переменным на уровне пациентов применение дапаглифлозина приводило к снижению риска смерти по причине сердечно-сосудистой патологии по сравнению с плацебо (ОР: 0,85 [95% ДИ: 0,75, 0,96], p = 0,0115). Положительный эффект лечения был продемонстрирован в обоих исследованиях.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

Хроническая болезнь почек

Исследование по оценке влияния дапаглифлозина на почечные исходы и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хронической болезнью почек (DAPA-CKD) – международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование у пациентов с хронической болезнью почек с рСКФ ≥ 25 и ≤ 75 мл/мин/1,73 м^2 и альбуминурией (А/Кр мочи) ≥ 200 и ≤ 5000 мг/г) – проводили для определения влияния, которое оказывает дапаглифлозин по сравнению с плацебо при добавлении к стандартной базовой терапии на частоту достижения комбинированной конечной точки, включающей устойчивое снижение рСКФ на ≥ 50%, терминальную стадию почечной недостаточности (определяемую как стойкое значение рСКФ < 15 мл/мин/ 1,73 м^2, долгосрочное лечение диализом или трансплантация почки), смерть по причине сердечно-сосудистого заболевания или смерть вследствие осложнений со стороны почек.

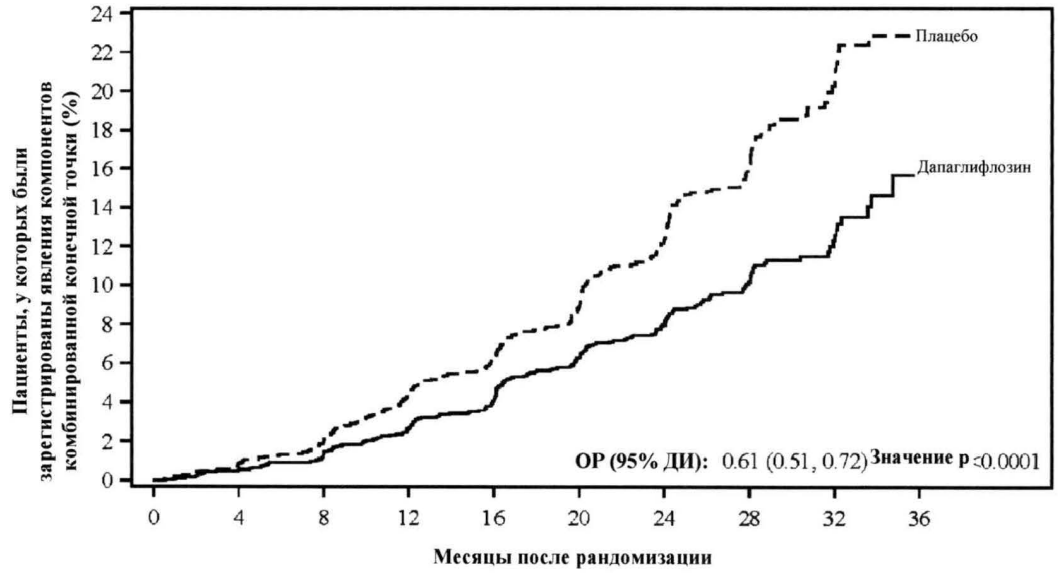
Из 4304 пациентов 2152 пациента были рандомизированы в группу дапаглифлозина 10 мг, а 2152 пациента – в группу плацебо; медиана периода наблюдения составила 28,5 месяца. Лечение продолжали, если во время исследования значение рСКФ снижалось до уровня ниже 25 мл/мин/1,73 м^2, и могли продолжать в случаях, когда был необходим диализ.

Средний возраст пациентов исследуемой популяции составил 61,8 года, 66,9% пациентов были мужского пола. Исходно среднее значение рСКФ составило 43,1 мл/мин/1,73 м^2, а медиана А/Кр мочи – 949,3 мг/г. У 44,1% пациентов значение рСКФ составляло от 30 до < 45 мл/мин/1,73 м^2, у 14,5% пациентов — < 30 мл/мин/1,73 м^2. У 67,5% пациентов был СД 2 типа. Пациенты получали стандартную терапию; 97,0% пациентов получали ингибиторы АПФ или БРА.

На основании рекомендации независимого комитета по мониторингу данных исследование завершили досрочно по причине выявления эффективности лечения, установленной до проведения запланированного анализа. Дапаглифлозин продемонстрировал превосходство по сравнению с плацебо в предотвращении первичной комбинированной конечной точки, включающей устойчивое снижение рСКФ на ≥ 50%, терминальную стадию почечной недостаточности, смерть по причине сердечно-сосудистого заболевания или смерть вследствие осложнений со стороны почек. На основании графика, построенного с помощью метода Каплана–Мейера для времени до первого достижения комбинированной конечной точки, эффект терапии был продемонстрирован начиная с 4 месяцев лечения и сохранялся до конца исследования (рисунок 7).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

Рисунок 7. Время до первого достижения комбинированной конечной точки, включающей устойчивое снижение рСКФ на ≥ 50%, терминальную стадию почечной недостаточности, смерть по причине сердечно-сосудистого заболевания или смерть вследствие осложнений со стороны почек



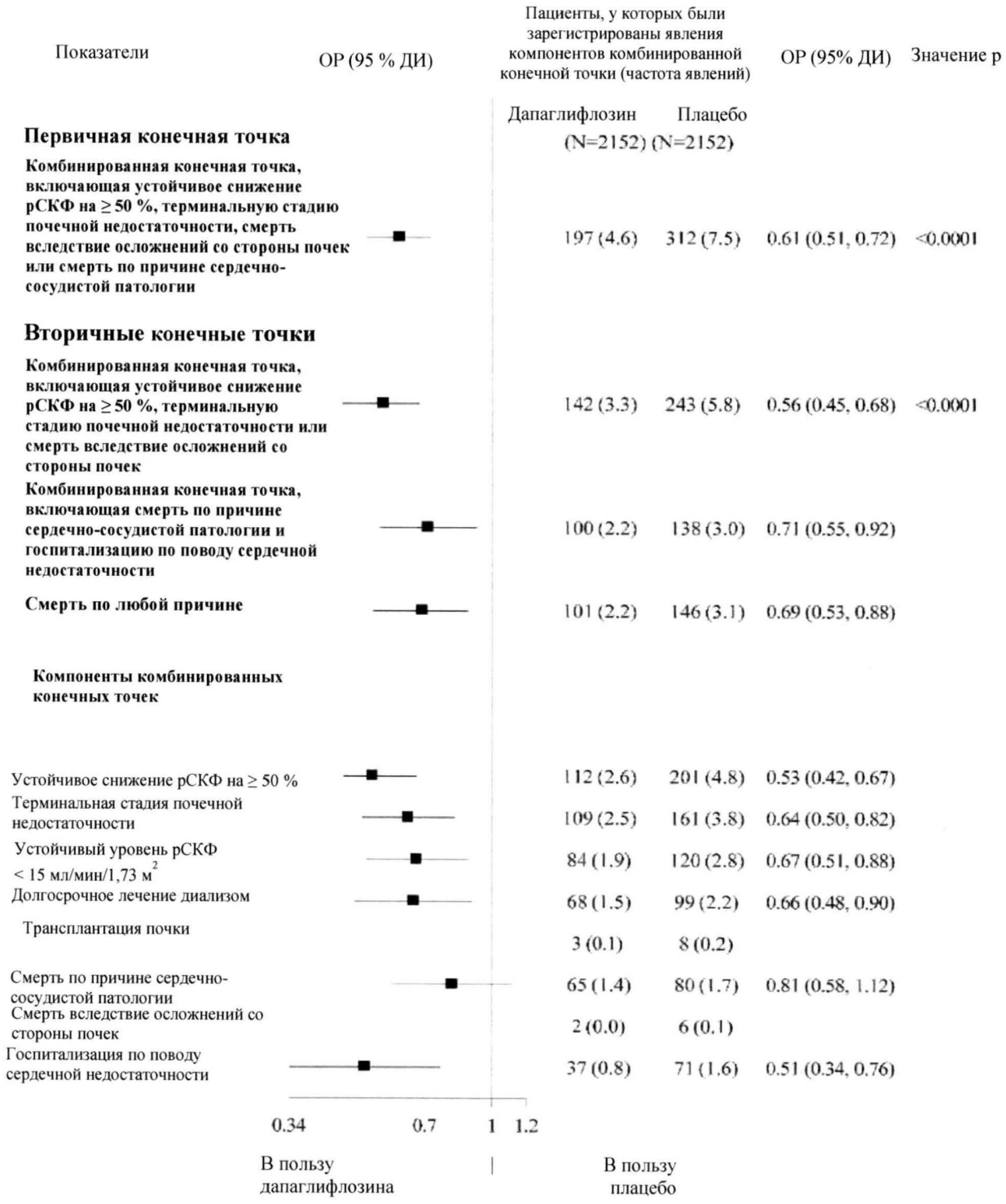
Пациенты группы риска										
Дапаглифлозин:	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309	31
Плацебо:	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270	24

«Пациенты группы риска» означает количество пациентов группы риска в начале периода.

Все четыре компонента первичной комбинированной конечной точки по отдельности вносили вклад в эффект лечения. Терапия дапаглифлозином также приводила к снижению частоты явлений комбинированной конечной точки, включающей устойчивое снижение рСКФ на ≥ 50 %, терминальную стадию почечной недостаточности, смерть вследствие осложнений со стороны почек, а также частоты явлений комбинированной конечной точки, включающей смерть по причине сердечно-сосудистого заболевания и госпитализацию по поводу сердечной недостаточности. Лечение дапаглифлозином привело к улучшению общей выживаемости у пациентов с хронической болезнью почек и статистически значимому снижению смерти по любой причине (рисунок 8).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

Рисунок 8. Эффект лечения в отношении первичной и вторичных комбинированных конечных точек, их отдельных компонентов, а также смерти по любой причине



Количество первых явлений по отдельным компонентам комбинированной конечной точки является фактическим количеством первых явлений каждого компонента и не суммируется с количеством явлений в комбинированной конечной точке.

Частота возникновения явлений представлена как число участников, у которых было зарегистрировано явление компонентов комбинированной конечной точки, на 100 пациенто-лет последующего наблюдения.

Оценки отношения рисков не представлены для подгрупп с общим числом явлений,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

составляющим менее 15 в обеих группах исследования.

Преимущество терапии дапаглифлозином было сопоставимым у пациентов с хронической болезнью почек с СД 2 типа и без такового. Применение дапаглифлозина приводило к снижению частоты достижения первичной комбинированной конечной точки, включающей устойчивое снижение рСКФ на ≥ 50%, терминальную стадию почечной недостаточности, смерть по причине сердечно-сосудистой патологии или смерть вследствие осложнений со стороны почек: отношение рисков – 0,64 (95% ДИ: 0,52, 0,79) для пациентов с СД 2 типа и 0,50 (95% ДИ: 0,35, 0,72) для больных без СД 2 типа.
Преимущество терапии дапаглифлозином по сравнению с плацебо в отношении первичной конечной точки было сопоставимым в других ключевых подгруппах, включая рСКФ, возраст, пол и регион.

Дети

СД 2 типа

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

Фармакокинетика

Абсорбция

После приема внутрь дапаглифлозин быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация дапаглифлозина в плазме крови (C_{max})

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

обычно достигается в течение 2 часов после приема натощак. Средние геометрические значения C_{max} и AUC для дапаглифлозина в равновесном состоянии после приема дапаглифлозина в дозе 10 мг один раз в сутки составляли 158 нг/мл и 628 нг·ч/мл соответственно. Абсолютная биодоступность дапаглифлозина при приеме внутрь в дозе 10 мг составляет 78%. Прием пищи с высоким содержанием жиров снижал C_{max} дапаглифлозина на 50%, удлинял T_{max} (время достижения максимальной концентрации в плазме) примерно на 1 час, но не влиял на AUC по сравнению с приемом натощак. Эти изменения не являются клинически значимыми. Препарат Форсига может приниматься как во время приема пищи, так и вне его.

Распределение

Дапаглифлозин примерно на 91% связывается с белками. У пациентов с различными заболеваниями, например, с нарушениями функции почек или печени, этот показатель не изменялся. Средний объем распределения дапаглифлозина в равновесном состоянии составил 118 л.

Метаболизм

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

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

Выведение

Средний период полувыведения из плазмы крови ($T_{1/2}$) у здоровых добровольцев составлял 12,9 часов после однократного приема дапаглифлозина внутрь в дозе 10 мг. Средний общий системный клиренс дапаглифлозина при внутривенном введении составлял 207 мл/мин. Дапаглифлозин и его метаболиты выводятся, преимущественно, почками, и только менее 2% выводится в неизмененном виде. После приема 50 мг ^{14}С-дапаглифлозина было обнаружено 96% радиоактивности – 75% в моче и 21% – в фекалиях. Примерно 15% радиоактивности, обнаруженной в фекалиях, приходилось на неизмененный дапаглифлозин.

Линейность

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

В равновесном состоянии (прием дапаглифлозина в дозе 20 мг в течение 7 дней) системная экспозиция дапаглифлозина у пациентов с СД 2 типа и нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени (определяемой по клиренсу йогексола) была на 32%, 60% и 87% выше, чем у пациентов с СД 2 типа и нормальной функцией почек, соответственно. Количество глюкозы, выводимой почками в течение суток при приеме дапаглифлозина в равновесном состоянии, зависело от состояния функции почек. У пациентов с СД 2 типа и нормальной функцией почек, и с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени в сутки выводилось 85, 52, 18 и 11 г глюкозы, соответственно. Неизвестно, оказывает ли гемодиализ влияние на экспозицию дапаглифлозина. Влияние снижения функции почек на системную экспозицию препарата оценивали на популяционной фармакокинетической модели. Спрогнозированная моделью AUC была выше у пациентов с хронической болезнью почек по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек и существенно не различалась у пациентов с хронической болезнью почек с СД 2 типа или без него, что согласуется с ранее полученными данными.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (классы А и В по Чайлд-Пью) средние значения C_{max} и AUC дапаглифлозина были, соответственно, на 12% и 36% выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Данные различия не являются клинически значимыми, поэтому корректировки дозы дапаглифлозина при печеночной недостаточности легкой и средней степени тяжести не требуется (см. раздел «Способ применения и дозы»). У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью) средние значения C_{max} и AUC дапаглифлозина были на 40% и 67% выше, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

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

Дети

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

Пол

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

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

Расовая принадлежность

Клинически значимых различий системной экспозиции у представителей европеоидной, негроидной и монголоидной рас не выявлено.

Масса тела

Отмечены более низкие значения экспозиции при повышенной массе тела. Поэтому у пациентов с низкой массой тела может отмечаться некоторое повышение экспозиции, а у пациентов с повышенной массой тела – снижение экспозиции дапаглифлозина. Однако данные различия не являются клинически значимыми.

Доклинические данные по безопасности

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

Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

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

В исследовании токсичности на неполовозрелых животных при непосредственном применении дапаглифлозина у молодых крыс в возрасте от 21 до 90 дней о расширении почечных лоханок и почечных канальцев сообщалось при применении всех уровней доз; экспозиция у потомства при самой низкой испытуемой дозе превышала максимальную рекомендуемую дозу для человека в ≥ 15 раз. Также при применении всех уровней доз наблюдали дозозависимое увеличение массы почек и макроскопические признаки гипертрофии почек. Расширение почечных лоханок и почечных канальцев, наблюдаемое у молодых животных, не было полностью обратимым в течение периода восстановления, составлявшего приблизительно 1 месяц.

В отдельном исследовании пренатального и постнатального развития препарат применяли

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

у беременных самок крыс в период с 6 дня гестации до 21 дня постнатального периода, таким образом, потомство подвергали влиянию препарата как внутриутробно, так и во время лактации. (Оценку экспозиции дапаглифлозина в молоке и у потомства проводили в рамках дополнительного исследования.) Отмечалось увеличение частоты и тяжести расширения почечных лоханок у взрослого потомства самок, получавших препарат, но только в самой высокой испытуемой дозе (соответствующие экспозиции дапаглифлозина у самок и потомства превышали экспозицию, наблюдаемую у человека при применении максимальной рекомендуемой дозы для человека, соответственно в 1415 и 137 раз). Дополнительные признаки онтогенетической токсичности ограничивались снижением массы тела потомства и наблюдались только при применении доз ≥ 15 мг/кг/сутки (что соответствовало экспозиции у потомства, в ≥ 29 раз превышающей экспозицию, наблюдаемую у человека при применении препарата в максимальной рекомендуемой дозе). Появление признаков токсичности для материнского организма отмечалось только при самой высокой испытуемой дозе и ограничивалось временным снижением массы тела и потребления пищи. Максимальная доза, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL), в отношении онтогенетической токсичности (наименьшая испытуемая доза), соответствует кратной системной экспозиции у самок, приблизительно в 19 раз превышающей экспозицию, наблюдаемую у человека при применении максимальной рекомендуемой дозы для человека.

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

Показания к применению

Сахарный диабет 2 типа

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

- монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

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

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

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

Хроническая сердечная недостаточность

Симптоматическая хроническая сердечная недостаточность у взрослых пациентов.

Хроническая болезнь почек

Хроническая болезнь почек у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения рСКФ, наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Противопоказания

- Гиперчувствительность или наличие в анамнезе ангионевротического отека к дапаглифлозину и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата.
- Сахарный диабет 1 типа.
- Диабетический кетоацидоз.
- Нарушение функции почек при расчетной СКФ (рСКФ) < 25 мл/мин/1,73 м^2 (для начала терапии).
- Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, требующая проведения диализа.
- Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Беременность и период грудного вскармливания.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

- Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности дапаглифлозина в данной возрастной популяции).

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

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Беременность

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

Период грудного вскармливания

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

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приёма пищи, не разжевывая.

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

СД 2 типа

Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки.

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

С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производным сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препаратов инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина.

Стартовая комбинированная терапия с метформином: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки, доза метформина – 500 мг 1 раз в сутки. В случае

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить.

СД 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки.

Хроническая сердечная недостаточность

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

Хроническая болезнь почек

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

Применение у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

При печеночной недостаточности легкой или средней степени тяжести нет необходимости корректировать дозу препарата. Пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. При хорошей переносимости доза может быть увеличена до 10 мг (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы в зависимости от функции почек не требуется.

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

Эффективность дапаглифлозина у пациентов с СД 2 типа в отношении снижения уровня глюкозы крови зависит от функции почек и уменьшается у пациентов с рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 $м^2$ и, вероятно, отсутствует у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Применение препарата Форсига не рекомендуется для лечения хронической болезни почек у пациентов с поликистозом почек или у пациентов, которым требуется или которые недавно получали иммуносупрессивную терапию почечной недостаточности. Ожидается, что дапаглифлозин не будет эффективен у этих групп пациентов.

Рекомендации по дозированию препарата в зависимости от показателей расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ)

рСКФ (мл/мин/1,73 $м^2$)	**Рекомендуемая доза**
рСКФ 45 или выше	Коррекции дозы не требуется.
рСКФ менее 45 до 25	Коррекции дозы не требуется. Применение препарата Форсига не рекомендуется

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

	для улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа.
рСКФ менее 25	Противопоказано для начала терапии, однако пациенты могут продолжать терапию для уменьшения риска снижения рСКФ, наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.
Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, требующая проведения диализа	Противопоказано.

Дети и подростки до 18 лет

Безопасность и эффективность дапаглифлозина у пациентов младше 18 лет не изучались (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекции дозы дапаглифлозина не требуется.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

СД 2 типа

В клинических исследованиях более 15000 пациентов с СД 2 типа получали терапию дапаглифлозином.

Первичная оценка безопасности и переносимости была проведена в предварительно заданном объединенном анализе 13 краткосрочных (до 24 недель) плацебо-контролируемых исследований с участием 2360 пациентов, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, и 2295 пациентов, получавших плацебо.

В исследовании сердечно-сосудистых исходов дапаглифлозина при СД 2 типа (исследование DECLARE, см. раздел «Фармакодинамика») 8574 пациента получали дапаглифлозин в дозе 10 мг, и 8569 пациентов получали плацебо при средней продолжительности терапии 48 месяцев. В целом, средняя экспозиция дапаглифлозина составила 30623 пациенто-года.

Наиболее частыми побочными реакциями, отмеченными в клинических исследованиях,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

были генитальные инфекции.

Хроническая сердечная недостаточность

В исследовании сердечно-сосудистых исходов при применении дапаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (исследование DAPA-HF) 2368 пациентов получали дапаглифлозин в дозе 10 мг, и 2368 пациентов получали плацебо при средней продолжительности терапии 18 месяцев. В исследуемую популяцию вошли пациенты с СД 2 типа и пациенты без диабета, а также пациенты с рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м^2. В исследовании сердечно-сосудистых исходов при применении дапаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с фракцией выброса левого желудочка > 40% (DELIVER) 3126 пациентов получали дапаглифлозин в дозе 10 мг, и 3127 пациентов получали плацебо при средней продолжительности терапии 27 месяцев. В популяцию пациентов входили пациенты с СД 2 типа и без диабета, а также пациенты с рСКФ ≥ 25 мл/мин/1,73 м^2.

Общий профиль безопасности дапаглифлозина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью соответствовал известному профилю безопасности дапаглифлозина.

Хроническая болезнь почек

В исследовании по оценке эффективности дапаглифлозина в отношении почечных исходов у пациентов с хронической болезнью почек (DAPA-CKD) 2149 пациентов получали дапаглифлозин в дозе 10 мг, и 2149 пациентов получали плацебо при средней продолжительности терапии 27 месяцев. В исследуемую популяцию входили пациенты с СД 2 типа, без СД 2 типа, с рСКФ ≥ 25 и ≤ 75 мл/мин/1,73 м^2 и альбуминурией (А/Кр мочи ≥ 200 и ≤ 5000 мг/г). Лечение продолжали, если рСКФ снижалась менее 25 мл/мин/1,73 м^2.

Общий профиль безопасности дапаглифлозина у пациентов с хронической болезнью почек соответствовал известному профилю безопасности дапаглифлозина.

Перечень нежелательных реакций

Нежелательные реакции, отмеченные в плацебо-контролируемых исследованиях[1] дапаглифлозина и при пострегистрационном наблюдении, приведены далее по тексту. Нежелательные реакции не были дозозависимыми. Нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто* – вульвовагинит, баланит и связанные с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

ними генитальные инфекции[*,2,3], инфекция мочевыводящих путей[*,2,4]; нечасто[**] – грибковые инфекционные заболевания[**]; очень редко – некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)[2,9].

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипогликемия (при применении в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином)[2]; нечасто[**] – снижение ОЦК[2,5], жажда[**]; редко – диабетический кетоацидоз (при применении при СД 2 типа)[2,9,11].

Нарушения со стороны нервной системы: часто[*] – головокружение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто[**] – запор[**], сухость во рту[**].

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто[*] – сыпь[10]; очень редко – ангионевротический отек.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто[*] – боль в спине[*].

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто[*] – дизурия, полиурия[*,6]; нечасто[**] – никтурия[**]; очень редко – тубулоинтерстициальный нефрит.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто[**] – вульвовагинальный зуд[**], генитальный зуд[**].

Лабораторные и инструментальные данные: часто[*] – повышение значения гематокрита[7], снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии[2], дислипидемия[8]; нечасто[**] – повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии[**,2], повышение концентрации мочевины в крови[**], уменьшение массы тела[**].

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

2 См. соответствующий подраздел ниже для получения дополнительной информации.

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

4 Инфекция мочевыводящих путей включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке убывания частоты: инфекция мочевыводящих путей, цистит,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

инфекция мочевыводящих путей, вызванная бактериями рода Escherichia, инфекция мочеполового тракта, пиелонефрит, тригонит, уретрит, инфекция почек и простатит.

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

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

7 Средние изменения значения гематокрита от исходных значений составили 2,30% в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с -0,33% в группе плацебо. Значения гематокрита > 55% отмечены у 1,3% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг, по сравнению с 0,4% пациентов, получавших плацебо.

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

9 См. раздел «Особые указания».

10 Нежелательная реакция отмечена при пострегистрационном наблюдении. Сыпь включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, макулёзная сыпь, макулопапулезная сыпь, пустулёзная сыпь, везикулёзная сыпь, эритематозная сыпь. В плацебо-контролируемых клинических исследованиях и исследованиях с активным контролем (группа, получавшая дапаглифлозин: n = 5936, контрольная группа: n = 3403) частота развития сыпи была схожей у пациентов, получавших дапаглифлозин (1,4%), и пациентов в контрольной группе (1,4%).

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

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

** Оценены исследователем как возможно связанные, вероятно связанные или связанные с исследуемой терапией и отмечены у ≥ 0,2% пациентов и на ≥ 0,1% чаще и у большего количества пациентов (как минимум, на 3) в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо.

Описание отдельных нежелательных реакций

Вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции

В объединенных данных по безопасности 13 исследований вульвовагинит, баланит и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

связанные с ними генитальные инфекции отмечены у 5,5% и 0,6% пациентов, принимавших дапаглифлозин 10 мг и плацебо, соответственно. Большинство инфекций были слабо или умеренно выраженными; начальный курс стандартной терапии был эффективен, в связи с чем пациенты редко прекращали прием дапаглифлозина. Эти инфекции чаще развивались у женщин (8,4% и 1,2% при применении дапаглифлозина и плацебо соответственно), а у пациентов с такими инфекциями в анамнезе они чаще рецидивировали.

В исследовании DECLARE количество пациентов с серьезными нежелательными явлениями в виде генитальных инфекций было небольшим и сбалансированным: по 2 пациента в группе дапаглифлозина и группе плацебо.

В исследовании DAPA-HF не было пациентов с серьезными нежелательными явлениями в виде генитальных инфекций в группе дапаглифлозина, в группе плацебо серьезное нежелательное явление зарегистрировано у 1 пациента. В группе дапаглифлозина у 7 (0,3%) пациентов были отмечены нежелательные явления, приводившие к прекращению лечения ввиду генитальных инфекций, и ни у одного пациента в группе плацебо. В исследовании DELIVER у 1 (< 0,1%) пациента в каждой группе лечения отмечено серьезное нежелательное явление в виде генитальных инфекций. В группе дапаглифлозина у 3 (0,1%) пациентов отмечены нежелательные явления, приводившие к прекращению лечения ввиду генитальных инфекций, а в группе плацебо пациентов с такими явлениями не было.

В исследовании DAPA-CKD было 3 (0,1%) пациента с серьезными нежелательными явлениями в виде генитальных инфекций в группе дапаглифлозина и ни одного пациента с такими явлениями в группе плацебо. В группе дапаглифлозина у 3 (0,1%) пациентов отмечены нежелательные явления, приводившие к прекращению лечения из-за генитальных инфекций, а в группе плацебо пациентов с такими явлениями не было. О развитии серьезных нежелательных явлений в виде генитальных инфекций и нежелательных явлений в виде генитальных инфекций, приводивших к прекращению лечения, у пациентов без СД 2 типа не сообщалось.

Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)

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

В исследовании DECLARE у 17160 пациентов с СД 2 типа и медианой продолжительности терапии 48 месяцев всего было зарегистрировано 6 случаев гангрены Фурнье: один в группе, получавшей дапаглифлозин, и 5 в группе плацебо.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

Гипогликемия

Частота развития гипогликемии зависела от типа базовой терапии, используемой в клинических исследованиях у пациентов с СД 2 типа.

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

В исследованиях дапаглифлозина в качестве добавления к препарату сульфонилмочевины или препарату инсулина отмечена более высокая частота гипогликемии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

В исследовании добавления дапаглифлозина к глимепириду на 24 и 48 неделе незначительные эпизоды гипогликемии регистрировались чаще в группе дапаглифлозина 10 мг и глимепирида (6,0% и 7,9% соответственно), чем в группе плацебо и глимепирида (2,1% и 2,1% соответственно).

В исследовании добавления дапаглифлозина к препаратам инсулина эпизоды выраженной гипогликемии были зарегистрированы у 0,5% и 1,0% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг и препараты инсулина на 24 и 104 неделях соответственно, и у 0,5% пациентов, получавших плацебо и препараты инсулина на 24 и 104 неделях. На 24 и 104 неделях незначительные эпизоды гипогликемии были зарегистрированы, соответственно, у 40,3% и 53,1% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг и препараты инсулина, и у 34,0% и 41,6% пациентов, получавших плацебо и препараты инсулина.

В исследовании добавления дапаглифлозина к метформину и препарату сульфонилмочевины до 24 недель не было зарегистрировано ни одного эпизода тяжелой гипогликемии. Незначительные эпизоды гипогликемии были зарегистрированы у 12,8% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг в сочетании с метформином и препаратами сульфонилмочевины, и у 3,7% пациентов, получавших плацебо в сочетании с метформином и производными сульфонилмочевины.

В исследовании DECLARE не отмечено повышенного риска развития тяжелой гипогликемии при терапии дапаглифлозином по сравнению с плацебо. Случаи тяжелой гипогликемии зарегистрированы у 58 (0,7%) пациентов, получавших дапаглифлозин, и у 83 (1,0%) пациентов, получавших плацебо.

В исследовании DAPA-HF случаи тяжелой гипогликемии зарегистрированы у 4 (0,2%) пациентов как в группе дапаглифлозина, так и в группе плацебо. В исследовании DELIVER

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

случаи тяжелой гипогликемии зарегистрированы у 6 (0,2%) пациентов в группе дапаглифлозина и у 7 (0,2%) пациентов в группе плацебо. Случаи тяжелой гипогликемии наблюдались только у пациентов с СД 2 типа.

В исследовании DAPA-CKD случаи тяжелой гипогликемии зарегистрированы у 14 (0,7%) пациентов в группе дапаглифлозина и у 28 (1,3%) пациентов в группе плацебо и наблюдалась только у пациентов с СД 2 типа.

Снижение ОЦК

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

В исследовании DECLARE количество пациентов с явлениями, указывающими на снижение ОЦК, было сбалансировано между группами лечения: 213 (2,5%) и 207 (2,4%) в группах дапаглифлозина и плацебо, соответственно. Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 81 (0,9%) и 70 (0,8%) пациентов в группе дапаглифлозина и плацебо, соответственно. Явления в целом были сбалансированы между группами лечения по возрастным категориям, применению диуретиков, артериальному давлению и применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента/блокаторов рецепторов ангиотензина II типа 1. У пациентов с исходной рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2 в группе дапаглифлозина отмечено 19 случаев серьезных нежелательных явлений, указывающих на снижение ОЦК, и 13 – в группе плацебо.

В исследовании DAPA-HF явления, указывающие на снижение ОЦК, были отмечены у 170 (7,2%) пациентов в группе дапаглифлозина и 153 (6,5%) в группе плацебо. В группе дапаглифлозина было меньше пациентов (23 [1,0%] пациентов) с серьезными нежелательными явлениями в виде симптомов, указывающих на снижение ОЦК, по сравнению с группой плацебо (38 [1,6%] пациентов). Результаты были одинаковыми независимо от исходного наличия диабета и исходной рСКФ. В исследовании DELIVER количество пациентов с серьезными нежелательными явлениями в виде симптомов, указывающих на снижение ОЦК, составило 35 (1,1%) в группе дапаглифлозина и 31 (1,0%) в группе плацебо.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

виде симптомов, указывающих на снижение ОЦК, и у 15 (0,7%) пациентов в группе плацебо.

Диабетический кетоацидоз при СД 2 типа

В исследовании DECLARE с медианой продолжительности терапии 48 месяцев случаи диабетического кетоацидоза были зарегистрированы у 27 пациентов в группе дапаглифлозина 10 мг и 12 пациентов в группе плацебо. Данные явления возникали равномерно в течение периода исследования. В группе дапаглифлозина из 27 пациентов с диабетическим кетоацидозом 22 получали сопутствующую инсулинотерапию на момент развития явления. Предрасполагающие к развитию диабетического кетоацидоза факторы были ожидаемыми для популяции с СД 2 типа (см. раздел «Особые указания»).

В исследовании DAPA-HF случаи диабетического кетоацидоза были зарегистрированы у 3 пациентов с СД 2 типа в группе дапаглифлозина, в группе плацебо случаев диабетического кетоацидоза не было. В исследовании DELIVER случаи диабетического кетоацидоза были зарегистрированы у 2 пациентов с СД 2 типа в группе дапаглифлозина, а в группе плацебо случаев диабетического кетоацидоза не отмечалось.

В исследовании DAPA-CKD случаи диабетического кетоацидоза не зарегистрированы ни у одного пациента в группе дапаглифлозина, но отмечались у 2 пациентов с СД 2 типа в группе плацебо.

Инфекции мочевыводящих путей

В объединенных данных по безопасности 13 исследований инфекции мочевыводящих путей чаще были отмечены при применении дапаглифлозина 10 мг, чем при применении плацебо (4,7% по сравнению с 3,5%, соответственно; см. раздел «Особые указания»). Большинство инфекций были слабо или умеренно выраженными; начальный курс стандартной терапии был эффективен, в связи с чем пациенты редко прекращали применение дапаглифлозина. Эти инфекции чаще развивались у женщин, а у пациентов с такими инфекциями в анамнезе они чаще рецидивировали.

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

В исследовании DAPA-HF серьезные нежелательные явления в виде инфекций мочевыводящих путей были отмечены у 14 (0,6%) пациентов в группе дапаглифлозина и 17 (0,7%) пациентов в группе плацебо. В группе дапаглифлозина и плацебо было по 5 (0,2%) пациентов с нежелательными явлениями, приводившими к прекращению лечения вследствие развития инфекций мочевыводящих путей. В исследовании DELIVER серьезные нежелательные явления в виде инфекций мочевыводящих путей были отмечены

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

у 41 (1,3%) пациентов в группе дапаглифлозина и 37 (1,2%) пациентов в группе плацебо. В группе дапаглифлозина у 13 (0,4%) пациентов отмечены нежелательные явления, приводившие к прекращению лечения вследствие развития инфекций мочевыводящих путей, а в группе плацебо – у 9 (0,3%) пациентов.

В исследовании DAPA-CKD серьезные нежелательные явления в виде инфекций мочевыводящих путей отмечены у 29 (1,3%) пациентов в группе дапаглифлозина и у 18 (0,8%) пациентов в группе плацебо. В группе дапаглифлозина было 8 (0,4%) пациентов с нежелательными явлениями, приводившими к прекращению лечения из-за инфекций мочевыводящих путей, и 3 (0,1%) пациента в группе плацебо. Количество пациентов без СД 2 типа, у которых возникли серьезные нежелательные явления или нежелательные явления, приводившие к прекращению лечения из-за инфекций мочевыводящих путей, было схожим между группами лечения (6 [0,9%] по сравнению с 4 [0,6%] для серьезных нежелательных явлений; 1 [0,1%] по сравнению с 0 для нежелательных явлений, приводивших к прекращению лечения).

Повышение концентрации креатинина

Нежелательные реакции, связанные с повышением концентрации креатинина, были сгруппированы (например, снижение почечного клиренса креатинина, нарушение функции почек, повышение концентрации креатинина в крови и снижение СКФ). В объединенных данных по безопасности 13 исследований данная группа реакций была отмечена у 3,2% и 1,8% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг и плацебо, соответственно. У пациентов с нормальной функцией почек или нарушением функции почек легкой степени (исходно рСКФ $\geq$ 60 мл/мин/1,73 м^2) эта группа реакций была зарегистрирована у 1,3% и 0,8% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг и плацебо, соответственно. Эти реакции чаще отмечались у пациентов с исходной рСКФ $\geq$ 30 и < 60 мл/мин/1,73 м^2 (18,5% в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с 9,3% в группе плацебо).

Дополнительная оценка пациентов с нежелательными явлениями, связанными с функцией почек, показала, что у большинства этих пациентов отмечено изменение концентрации креатинина в сыворотке на $\leq$ 44 мкмоль/л ($\leq$ 0,5 мг/дл) относительно исходного значения. Повышение концентрации креатинина в целом было временным на фоне продолжения терапии или обратимым после прекращения терапии.

В исследовании DECLARE, включавшем пожилых пациентов и пациентов с нарушением функции почек (рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2), рСКФ снижалась с течением времени в обеих группах лечения. Через 1 год терапии среднее значение рСКФ в группе дапаглифлозина было немного ниже, а через 4 года терапии – немного выше по сравнению с группой плацебо.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Проект № МЗ №4238151)

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

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

Передозировка

Дапаглифлозин безопасен и хорошо переносится здоровыми добровольцами при однократном приеме в дозах до 500 мг (в 50 раз выше рекомендуемой дозы). Глюкоза определялась в моче после приема препарата (как минимум, в течение 5 дней после приема дозы 500 мг), при этом не выявлены случаи обезвоживания, артериальной гипотензии, электролитного дисбаланса, клинически значимого влияния на интервал QTc. Частота развития гипогликемии была схожей с частотой при приеме плацебо. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с СД 2 типа, принимавших препарат один раз в сутки в дозах до 100 мг (в 10 раз выше максимальной рекомендуемой дозы) в течение 2 недель, частота развития гипогликемии была немного выше, чем при приеме плацебо, и не зависела от дозы. Частота развития нежелательных явлений, включая обезвоживание или артериальную гипотензию, была схожей с частотой в группе плацебо, при этом не выявлено клинически значимых, дозозависимых изменений лабораторных показателей, включая сывороточную концентрацию электролитов и биомаркеров функции почек.

В случае передозировки необходимо проводить поддерживающую терапию, учитывая состояние пациента. Выведение дапаглифлозина с помощью гемодиализа не изучалось.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

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 препараты, повышающие секрецию инсулина

На фоне применения инсулина и препаратов, повышающих секрецию инсулина, может возникать гипогликемия. Поэтому с целью снижения риска гипогликемии при совместном применении препарата Форсига с препаратом инсулина или препаратом, повышающим секрецию инсулина, может потребоваться снижение дозы препарата инсулина или препарата, повышающего секрецию инсулина (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

Фармакокинетическое взаимодействие

Метаболизм дапаглифлозина, в основном, осуществляется посредством глюкуронидной конъюгации под действием UGT1A9.

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

Влияние других лекарственных препаратов на дапаглифлозин

Исследования взаимодействий с участием здоровых добровольцев, в основном, принимавших однократную дозу препарата, показали, что метформин, пиоглитазон, ситаглиптин, глимепирид, воглибоза, гидрохлоротиазид, буметанид, валсартан или симвастатин не оказывают влияния на фармакокинетику дапаглифлозина.

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

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

рекомендуется корректировать дозу препарата.

Влияние дапаглифлозина на другие лекарственные препараты

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

В исследованиях взаимодействий с участием здоровых добровольцев, в основном, однократно принимавших дозу препарата, дапаглифлозин не влиял на фармакокинетику метформина, пиоглитазона, ситаглиптина, глимепирида, гидрохлоротиазида, буметанида, валсартана, дигоксина (субстрат P-gp) или варфарина (S-варфарин, субстрат изофермента CYP2C9), или на антикоагуляционный эффект, оцениваемый по Международному нормализованному отношению (МНО). Применение однократной дозы дапаглифлозина 20 мг и симвастатина (субстрата изофермента CYP3A4) приводило к повышению на 19% AUC симвастатина и на 31% AUC симвастатиновой кислоты. Повышение экспозиции симвастатина и симвастатиновой кислоты не считается клинически значимым.

Влияние на определение 1,5-ангидроглюцитола

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

Другие взаимодействия

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

Особые указания

Общее указание

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

Нарушение функции почек

Из-за ограниченного опыта противопоказано начинать лечение дапаглифлозином у пациентов с СКФ < 25 мл/мин.

Эффективность дапаглифлозина в отношении снижения уровня глюкозы зависит от функции почек и уменьшается у пациентов с рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м^2 и, вероятно, отсутствует у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (см. разделы «Способ применения и дозы», «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»).

В одном исследовании у пациентов с СД 2 типа с нарушением функции почек средней

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

степени тяжести (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2) нежелательные реакции в виде повышения концентраций креатинина, фосфора, паратиреоидного гормона и артериальной гипотензии в группе дапаглифлозина отмечались у большей доли пациентов, чем в группе плацебо.

Нарушение функции печени

В клинических исследованиях получены ограниченные данные о применении препарата у пациентов с нарушением функции печени. Экспозиция дапаглифлозина увеличена у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (см. разделы «Способ применения и дозы», «С осторожностью» и «Фармакокинетика»).

Применение у пациентов с риском снижения ОЦК и/или артериальной гипотензии

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

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

В случае интеркуррентных состояний, которые могут привести к снижению ОЦК (например, желудочно-кишечные заболевания), рекомендуется тщательный мониторинг ОЦК (например, физикальное обследование, измерение артериального давления, лабораторные исследования, включая гематокрит и концентрации электролитов). Временное прекращение лечения дапаглифлозином рекомендуется пациентам, у которых развивается гиповолемия, до ее коррекции (см. раздел «Побочные эффекты»).

Диабетический кетоацидоз

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

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

У пациентов с подозрением или диагнозом диабетического кетоацидоза лечение дапаглифлозином следует немедленно прекратить.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

Лечение следует приостановить у пациентов, госпитализированных в связи с обширными хирургическими вмешательствами или острыми серьезными заболеваниями. У этих пациентов рекомендуется контролировать содержание кетоновых тел. Измерение концентрации кетоновых тел в крови предпочтительнее, чем в моче. Лечение дапаглифлозином можно возобновить при нормализации концентрации кетоновых тел и стабилизации состояния пациента.

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

К группе возможного повышенного риска развития диабетического кетоацидоза относятся пациенты с низким резервом функции бета-клеток (например, пациенты с СД 2 типа с низким уровнем С-пептида или латентным аутоиммунным диабетом взрослых (LADA-диабет) или пациенты с панкреатитом в анамнезе); пациенты с заболеваниями, которые приводят к ограничению приема пищи или тяжелому обезвоживанию; пациенты, у которых снижены дозы препаратов инсулина; и пациенты с повышенной потребностью в препаратах инсулина из-за острого заболевания, хирургического вмешательства или злоупотребления алкоголем. Следует соблюдать осторожность при применении ингибиторов SGLT2 у таких пациентов.

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

В исследованиях дапаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 1 типа часто отмечался диабетический кетоацидоз. Дапаглифлозин противопоказан для лечения больных с сахарным диабетом 1 типа.

Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)

Сообщалось о пострегистрационных случаях некротизирующего фасциита промежности (также называемого гангреной Фурнье) у женщин и мужчин, принимающих ингибиторы SGLT2 (см. раздел «Побочное действие»). Это редкое, но серьезное и потенциально угрожающее жизни явление, которое требует неотложного хирургического вмешательства и применения антибиотиков.

Пациентам рекомендуется обратиться к врачу в том случае, если у них появились боль, чувствительность при прикосновении, эритема или отек в области гениталий или области промежности в сочетании с лихорадкой и недомоганием. Следует помнить, что либо урогенитальная инфекция, либо абсцесс промежности могут предшествовать некротизирующему фасцииту.

При подозрении на гангрену Фурнье применение препарата Форсига должно быть

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

прекращено и начато незамедлительное лечение (включая антибиотики и хирургическую обработку).

Инфекции мочевыводящих путей

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

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

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

Пожилые пациенты чаще имеют нарушение функции почек и/или получают лечение антигипертензивными препаратами, которые могут вызывать изменения функции почек, такими как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II типа 1. Для пациентов пожилого возраста применимы те же рекомендации в отношении функции почек, что и для других пациентов (см. разделы «Способ применения и дозы», «Побочное действие» и «Фармакодинамика»).

Хроническая сердечная недостаточность

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

Инфильтративная кардиомиопатия

Применение дапаглифлозина у пациентов с инфильтративной кардиомиопатией не изучалось.

Хроническая болезнь почек

Опыт применения дапаглифлозина для лечения хронической болезни почек у пациентов без СД 2 типа и альбуминурии отсутствует. Пациенты с альбуминурией могут получить больше пользы от лечения дапаглифлозином.

Ампутация нижних конечностей

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

Оценка результатов анализа мочи

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

Лактоза

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

Препарат содержит лактозу. Пациентам с редкой наследственной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции этот лекарственный препарат противопоказан.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

Форма выпуска

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 5 мг, 10 мг.

Для таблеток 5 мг:

(при производстве на предприятии АстраЗенека Фармасьютикалс ЛП, США):

по 10 таблеток в перфорированном блистере из алюминиевой фольги; по 3 перфорированных блистера с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Для таблеток 10 мг:

(при производстве на предприятии АстраЗенека Фармасьютикалс ЛП, США):

по 10 таблеток в перфорированном блистере из алюминиевой фольги; по 3 перфорированных блистера с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

(при производстве на предприятии ООО «АстраЗенека Индастриз», Россия):

по 10 таблеток в блистере из алюминиевой фольги; по 3 или 9 блистеров с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре не выше 30°С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

Владелец (держатель) регистрационного удостоверения

АстраЗенека ЮК Лимитед, 1 Френсис Крик Авеню, Кембридж Биомедикал Кампус, Кембридж, Великобритания CB2 0AA

AstraZeneca UK Limited, 1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, United Kingdom CB2 0AA

Производитель

Производство готовой лекарственной формы

1. АстраЗенека Фармасьютикалс ЛП, 4601 Хайуэй 62 Ист, Маунт Вернон, Индиана, 47620, США

AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 4601 Highway 62 East, Mount Vernon, Indiana, 47620, USA

2. ООО «АстраЗенека Индастриз»

249006, Россия, Калужская область, Боровский район, деревня Добрино, 1-ый Восточный проезд, владение 8

Фасовщик (первичная упаковка), упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка), выпускающий контроль качества

1. АстраЗенека ЮК Лимитед, Силк Роуд Бизнес Парк, Макклсфилд, Чешир SK10 2NA, Великобритания

AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA, United Kingdom

2. ООО «АстраЗенека Индастриз»

249006, Россия, Калужская область, Боровский район, деревня Добрино, 1-ый Восточный проезд, владение 8

Организация, принимающая претензии от потребителей

ООО АстраЗенека Фармасьютикалз

123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

тел. +7 (495) 799 56 99

факс +7 (495) 799 56 98

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.06.2023 № 12044
(Входящий МЗ №4238151)

Форсига – товарный знак, собственность группы компаний АстраЗенека.

© AstraZeneca 2016-2022

Руководитель группы по работе с инструкциями
и клинической частью регуляторного досье



Репина И.Б.

подпись ФИО