

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 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 обратимый ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2).

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

Благоприятное влияние дапаглифлозина на сердечно-сосудистую систему и почки обусловлено не только снижением концентрации глюкозы в крови и наблюдается не только у пациентов с сахарным диабетом. Помимо осмотического диуреза и связанного с ним гемодинамического действия, возникающего при ингибировании SGLT2, потенциальными механизмами, обеспечивающими благоприятное воздействие дапаглифлозина на сердечно-сосудистую систему и почки, могут быть вторичные эффекты в отношении метаболизма миокарда, ионных каналов, фиброза, адипокинов и мочевой кислоты.

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

склонность к развитию гипогликемии, поскольку количество фильтруемой глюкозы небольшое и может быть реабсорбировано переносчиком SGLT1 и неблокированным переносчиком SGLT2. Дапаглифлозин не нарушает нормальную продукцию эндогенной глюкозы в ответ на гипогликемию. Действие дапаглифлозина не зависит от секреции инсулина и чувствительности к инсулину. В клинических исследованиях дапаглифлозина отмечалось улучшение функции бета-клеток (тест НОМА, 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 сахарным диабетом 2 типа (СД2) наблюдалось увеличение количества выводимой почками глюкозы. При приеме дапаглифлозина в дозе 10 мг/сутки в течение 12 недель пациентами с СД2 примерно 70 г глюкозы в сутки выделялось почками (что соответствует 280 ккал/сутки). У пациентов с СД2, 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. Увеличение объема мочи у пациентов с СД2, 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.

### ***Клиническая эффективность***

#### ***СД2***

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

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

При применении дапаглифлозина в дозе 10 мг/сутки у пациентов с СД2 с неадекватным

контролем гликемии и артериальной гипертензией, получающих блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, в том числе, в комбинации с другим гипотензивным препаратом, было отмечено уменьшение показателя гликированного гемоглобина на 3,1% и снижение САД на 4,3 мм рт. ст. через 12 недель терапии по сравнению с плацебо.

Эффект дапаглифлозина по сравнению с плацебо в отношении сердечно-сосудистых и почечных исходов при добавлении к текущей базовой терапии был установлен в клиническом исследовании DECLARE, проведенном у 17160 пациентов с СД2 и двумя и более дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска (возраст  $\geq 55$  лет у мужчин или  $\geq 60$  лет у женщин и один или более из следующих факторов: дислипидемия, гипертензия или табакокурение) или с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием.

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

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

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

Отношение рисков по времени до возникновения нефропатии (устойчивое снижение pСКФ, терминальная стадия почечной недостаточности или смерть вследствие осложнений со стороны почек) составило 0,53 (95% ДИ 0,43, 0,66) для дапаглифлозина по сравнению с плацебо.

Также дапаглифлозин снижал риск новых случаев возникновения устойчивой альбуминурии (ОР 0,79 [95% ДИ 0,72, 0,87]) и приводил к более выраженной регрессии

макроальбинурии (ОР 1,82 [95% ДИ 1,51, 2,20]) по сравнению с плацебо.

#### *Хроническая сердечная недостаточность*

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

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

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

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

Результаты в отношении первичной комбинированной конечной точки были сопоставимы у пациентов с сердечной недостаточностью с СД2 и без него, а также в других ключевых подгруппах, включая степень тяжести сердечной недостаточности, функцию почек (pСКФ), возраст, пол и регион.

Терапия дапаглифлозином приводила к статистически значимому и клинически значимому преимуществу по сравнению с плацебо в отношении симптомов сердечной недостаточности, оцениваемых по изменению через 8 месяцев от исходного уровня общего показателя симптомов по Канзасскому опроснику для больных кардиомиопатией (KCCQ-TSS) (вероятность преимущества 1,18 [95% ДИ 1,11, 1,26];  $p < 0,0001$ ). Частота симптомов 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.

#### *Хроническая болезнь почек*

Влияние дапаглифлозина на почечные исходы и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с хронической болезнью почек было установлено в исследовании DAPA-CKD, в котором дапаглифлозин сравнивали с плацебо при добавлении к стандартной базовой терапии у пациентов с хронической болезнью почек с рСКФ  $\geq 25$  до  $\leq 75$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и альбуминурией (соотношение альбумин/креатинин в моче (А/Кр мочи)  $\geq 200$  и  $\leq 5000$  мг/г).

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

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

Преимущество терапии дапаглифлозином по сравнению с плацебо в отношении первичной комбинированной конечной точки было сопоставимо у пациентов с хронической болезнью почек с СД2 или без него, а также в других ключевых подгруппах, включая значения рСКФ и А/Кр мочи, возраст, пол и регион.

#### **Фармакокинетика**

##### *Абсорбция*

После приема внутрь дапаглифлозин быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте и может приниматься как во время приема пищи, так и вне его. Максимальная концентрация дапаглифлозина в плазме крови (C<sub>max</sub>) обычно достигается в течение 2 часов после приема натощак. Значения C<sub>max</sub> и AUC (площадь под кривой зависимости концентрации от времени) увеличиваются пропорционально дозе дапаглифлозина. Абсолютная биодоступность дапаглифлозина при приеме внутрь в дозе

10 мг составляет 78%. Прием пищи оказывал умеренное влияние на фармакокинетику дапаглифлозина у здоровых добровольцев. Прием пищи с высоким содержанием жиров снижал  $C_{max}$  дапаглифлозина на 50%, удлинял  $T_{max}$  (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.

#### *Распределение*

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

#### *Метаболизм*

Дапаглифлозин – С-связанный глюкозид, агликон которого связан с глюкозой углерод-углеродной связью, что обеспечивает его устойчивость в отношении глюкозидаз. Средний период полувыведения из плазмы крови ( $T_{1/2}$ ) у здоровых добровольцев составлял 12,9 часов после однократного приема дапаглифлозина внутрь в дозе 10 мг. Дапаглифлозин метаболизируется с образованием, главным образом, неактивного метаболита дапаглифлозин-3-О-глюкуронида.

После приема внутрь 50 мг  $^{14}C$ -дапаглифлозина 61% принятой дозы метаболизируется в дапаглифлозин-3-О-глюкуронид, на долю которого приходится 42% общей плазменной радиоактивности (по  $AUC_{0-12}$  ч). На долю неизмененного препарата приходится 39% общей плазменной радиоактивности. Доли остальных метаболитов по отдельности не превышают 5% общей плазменной радиоактивности. Дапаглифлозин-3-О-глюкуронид и другие метаболиты не оказывают фармакологического действия. Дапаглифлозин-3-О-глюкуронид формируется под действием фермента уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы 1A9 (UGT1A9), присутствующего в печени и почках, изоферменты цитохрома CYP вовлечены в метаболизм в меньшей степени.

#### *Выведение*

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

#### ***Фармакокинетика у особых групп пациентов***

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

В равновесном состоянии (среднее значение AUC) системная экспозиция дапаглифлозина у пациентов с СД2 и нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени (определяемой по клиренсу йогексола) была на 32%, 60% и 87% выше, чем у пациентов с

СД2 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 СД2 и нормальной функцией почек, и с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени в сутки выводилось 85, 52, 18 и 11 г глюкозы, соответственно. Не выявлено различий в связывании дапаглифлозина с белками у здоровых добровольцев и у пациентов с нарушением функции почек различной степени тяжести. Неизвестно, оказывает ли гемодиализ влияние на экспозицию дапаглифлозина. Влияние снижения функции почек на системную экспозицию препарата оценивали на популяционной фармакокинетической модели. Спрогнозированная моделью AUC была выше у пациентов с хронической болезнью почек по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек и существенно не различалась у пациентов с хронической болезнью почек с СД2 или без него, что согласуется с ранее полученными данными.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести средние значения  $C_{max}$  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 C 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 ( $\geq 65$ лет)*

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

#### *Пол*

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

#### *Расовая принадлежность*

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

#### *Масса тела*



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

## **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;
- 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  $\geq 55$  лет или  $\geq 60$  лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение.

### ***Хроническая сердечная недостаточность***

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

### ***Хроническая болезнь почек***

Хроническая болезнь почек у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения 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-го типа.
- Диабетический кетоацидоз.
- Нарушение функции почек при расчетной СКФ (рСКФ) < 25 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (для начала терапии).
- Терминальная стадия хронической почечной недостаточности, требующая проведения диализа.
- Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- 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).

### **СД2**

*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 неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить.

*СД2 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.

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

Применение препарата 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 (pСКФ)**

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

*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**

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

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

Возможные на фоне терапии дапаглифлозином нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ) и неуточненной частоты (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* часто\* – вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции<sup>2,3</sup>, инфекция мочевыводящих путей<sup>2,4</sup>; нечасто\*\* – вульвовагинальный зуд, грибковые инфекционные заболевания; очень редко – некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* очень часто – гипогликемия (при применении в комбинации с производным сульфонилмочевины или инсулином)<sup>2</sup>; нечасто\*\* – снижение ОЦК<sup>2,5</sup>, жажда; редко – диабетический кетоацидоз (при применении при СД2)<sup>2,9</sup>

*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<sup>10</sup>; 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<sup>6</sup>; нечасто\*\* – никтурия

*Лабораторные и инструментальные данные:* часто\* – дислипидемия<sup>8</sup>, повышение значения гематокрита<sup>7</sup>, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии<sup>2</sup>; нечасто\*\* – повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии<sup>2</sup>.

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

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

<sup>3</sup> Вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции включают, например, следующие заранее определенные предпочтительные термины: 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.

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

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

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

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

<sup>8</sup> Среднее изменение следующих показателей в процентах от исходных значений в группе дапаглифлозина 10 мг и группе плацебо, соответственно, составило: общий холестерин 2,5% по сравнению с 0,0%; холестерин-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%.

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

<sup>10</sup> Нежелательная реакция отмечена при пострегистрационном наблюдении. Сыпь включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, зудящая сыпь, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, пустулезная сыпь, везикулёзная сыпь, эритематозная сыпь. В плацебо-контролируемых и с активным контролем клинических исследованиях (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%), что соответствует категории частоты «часто».

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

\*\* Отмечены у  $\geq 0,2\%$  пациентов и на  $\geq 0,1\%$  чаще и у большего количества пациентов (как минимум на 3) в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо, вне зависимости от приема дополнительного гипогликемического препарата.

#### Описание отдельных нежелательных реакций

##### *Вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции*

В объединенных данных по безопасности 13 исследований вульвовагинит, баланит и

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

В исследовании DECLARE количество пациентов с серьезными нежелательными явлениями в виде генитальных инфекций было небольшим и сбалансированным: по 2 (<0,1%) 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 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 и нежелательных явлений, приводивших к прекращению лечения из-за генитальных инфекций, у пациентов без сахарного диабета не сообщалось.

#### Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)

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

В исследовании DECLARE у 17160 пациентов с СД2 и медианой воздействия 48 месяцев всего было зарегистрировано 6 случаев гангрены Фурнье: один в группе, получавшей дапаглифлозин, и 5 в группе плацебо.

#### Гипогликемия

Частота развития гипогликемии зависела от типа базовой терапии, используемой в клинических исследованиях СД2.

В исследованиях дапаглифлозина в качестве монотерапии, комбинированной терапии с метформином продолжительностью до 102 недель частота развития эпизодов легкой гипогликемии была схожей (< 5%) в группах лечения, включая плацебо. Во всех

исследованиях эпизоды тяжелой гипогликемии отмечены нечасто, и их частота была сопоставима между группой дапаглифлозина и плацебо. В исследованиях дапаглифлозина в качестве добавления к препарату сульфонилмочевины или препарату инсулина отмечена более высокая частота гипогликемии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). В исследовании дапаглифлозина 10 мг, назначаемого одновременно с эксенатидом пролонгированного действия (на фоне применения метформина), не отмечено эпизодов тяжелой или легкой гипогликемии.

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

В исследовании DAPA-HF тяжелая гипогликемия зарегистрирована у 4 (0,2%) пациентов как в группе дапаглифлозина, так и в группе плацебо и наблюдалась только у пациентов с СД2.

В исследовании DAPA-CKD тяжелая гипогликемия зарегистрирована у 14 (0,7%) пациентов в группе дапаглифлозина и у 28 (1,3%) пациентов в группе плацебо и наблюдалась только у пациентов с СД2.

#### 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 ингибитора ангиотензинпревращающего фермента/блокатора рецепторов ангиотензина. Среди пациентов с исходной рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в группе дапаглифлозина отмечено 19 случаев серьезных нежелательных явлений, указывающих на снижение ОЦК, и 13 – в группе плацебо.

В исследовании DAPA-HF количество пациентов с явлениями, указывающими на снижение ОЦК, было сбалансировано между группами лечения: 170 (7,2%) и 153 (6,5%) в



группах дапаглифлозина и плацебо, соответственно. В группе дапаглифлозина было меньше пациентов с серьезными явлениями в виде симптомов, указывающих на снижение ОЦК, по сравнению с группой плацебо: 23 (1,0%) и 38 (1,6%) пациентов, соответственно. Схожие результаты наблюдались при анализе в подгруппах по возрасту, наличию сахарного диабета исходно, исходному значению рСКФ и САД.

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

#### Диабетический кетоацидоз при СД2

В исследовании DECLARE с медианой воздействия 48 месяцев явления 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 СД2 (см. раздел «Особые указания»).

В исследовании DAPA-HF явления диабетического кетоацидоза были зарегистрированы у 3 пациентов с СД2 в группе дапаглифлозина и ни у одного пациента в группе плацебо.

В исследовании DAPA-CKD явления диабетического кетоацидоза не зарегистрированы ни у одного пациента в группе дапаглифлозина, но отмечались у 2 пациентов с СД2 в группе плацебо.

#### Инфекции мочевыводящих путей

В объединенных данных по безопасности 13 исследований инфекции мочевыводящих путей чаще отмечены при применении дапаглифлозина 10 мг, чем при применении плацебо (4,7% по сравнению с 3,5%, соответственно; см. раздел «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 количество пациентов с серьезными нежелательными явлениями в виде инфекций мочевыводящих путей было небольшим и сбалансированным:

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 ввиду инфекций мочевыводящих путей.

В исследовании DAPA-СКД 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, у которых возникли серьезные нежелательные явления или нежелательные явления, приводившие к прекращению лечения из-за инфекций мочевыводящих путей, среди пациентов без диабета было небольшим и схожим между группами лечения (6 [0,9%] по сравнению с 4 [0,6%] для серьезных нежелательных 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  $\text{pСКФ} \geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) эта группа реакций была зарегистрирована у 1,3% и 0,8% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг и плацебо, соответственно. Эти реакции чаще отмечались у пациентов с исходной  $\text{pСКФ} \geq 30$  и  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (18,5% в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с 9,3% в группе плацебо).

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

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

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

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

### **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 СД2, принимавших препарат однократно в дозах до 100 мг (в 10 раз выше максимальной рекомендуемой дозы) в течение 2 недель, частота развития гипогликемии была немного выше, чем при приеме плацебо, и не зависела от дозы. Частота развития нежелательных 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**

#### ***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 мекфенамовой кислоты (ингибитора UGT1A9) отмечено увеличение на 55% системной экспозиции дапаглифлозина, но без клинически значимого влияния на суточное выведение глюкозы почками. Не рекомендуется корректировать дозу препарата.

#### ***Влияние дапаглифлозина на другие лекарственные препараты***

В исследованиях взаимодействий с участием здоровых добровольцев, 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 СУР3А4) приводило к повышению на 19% AUC симвастатина и на 31% AUC симвастатиновой кислоты. Повышение экспозиции симвастатина и симвастатиновой кислоты не считается клинически значимым.

#### Другие взаимодействия

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

### **Особые указания**

#### Применение у пациентов с нарушением функции почек

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

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

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

Применение препарата 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.

В одном исследовании у пациентов с СД2 с нарушением функции почек средней степени тяжести (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) нежелательные реакции в виде повышения концентрации паратиреоидного гормона и артериальной гипотензии в группе дапаглифлозина отмечались у большей доли пациентов, чем в группе плацебо.

#### Применение у пациентов с нарушениями функции печени

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

#### Снижение ОЦК

Препарат Форсига может вызывать снижение ОЦК, которое иногда может проявляться в виде симптоматической артериальной гипотензии или острых транзиторных изменений концентрации креатинина. При пострегистрационном применении ингибиторов SGLT2,

включая препарат Форсига, у пациентов с СД2 были отмечены случаи острого поражения почек, некоторые из которых потребовали госпитализации и проведения диализа. У пациентов с нарушением функции почек (рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), пациентов пожилого возраста или пациентов, принимающих «петлевые» диуретики, может отмечаться повышенный риск снижения ОЦК или артериальной гипотензии. Перед началом терапии препаратом Форсига у пациентов с одной или более из данных характеристик необходимо провести оценку ОЦК и функции почек. После начала терапии следует проводить наблюдение за пациентами для выявления возможных признаков и симптомов артериальной гипотензии, а также контролировать функцию почек.

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

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

#### Кетоацидоз у пациентов с сахарным диабетом

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

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

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

### Некротизирующий фасциит промежности (гангрена Фурнье)

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

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

### Инфекции мочевыводящих путей

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

### Ампутация нижних конечностей

Увеличение случаев ампутации нижних конечностей (в первую очередь пальцев стопы) наблюдалось в продолжающихся в настоящее время длительных клинических исследованиях при СД2 с применением другого ингибитора SGLT2. Неизвестно, является ли это эффектом препаратов класса SGLT2. Пациентам с сахарным диабетом, принимающим ингибиторы SGLT2, важно рекомендовать постоянный профилактический уход за стопами.

### Хроническая сердечная недостаточность

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

### Оценки результатов анализа мочи

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

### Влияние на определение 1,5-ангидроглюцитолола

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

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

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

#### Грибковые генитальные инфекции

Препарат Форсига повышает риск развития грибковых генитальных инфекций. Пациенты с грибковыми генитальными инфекциями в анамнезе более склонны к развитию данных инфекций (см. раздел «Побочное действие»). Следует контролировать состояние пациентов и проводить соответствующее лечение в случае таких инфекций.

### **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.

#### **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**

Представительство АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве и ООО

АстраЗенека Фармасьютикалз

123100, 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

Форсига – товарный знак, собственность группы компаний АстраЗенека.

© AstraZeneca 2016-2020