

## ИНСТРУКЦИЯ

## ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

## Дапаглифлозин Канон

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Дапаглифлозин Канон

**Международное непатентованное наименование:** дапаглифлозин

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой

**Состав:**

1 таблетка, покрытая плёночной оболочкой, 5 мг содержит:

*действующее вещество:* дапаглифлозин 5,0 мг;

*вспомогательные вещества:* кремния диоксид коллоидный 1,2 мг; кроскармеллоза натрия 5,0 мг, магния стеарат 1,0 мг, маннитол 40,8 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) 62,0 мг;

*плёночная оболочка таблетки:* Опадрай II 85F32410 желтый 4,0 мг, в т.ч.: макрогол 3350 (полиэтиленгликоль) 0,808 мг, поливиниловый спирт 1,600 мг, тальк 0,592 мг, титана диоксид 0,940 мг, краситель железа оксид желтый 0,060 мг.

1 таблетка, покрытая плёночной оболочкой, 10 мг содержит:

*действующее вещество:* дапаглифлозин 10,0 мг;

*вспомогательные вещества:* кремния диоксид коллоидный 2,4 мг; кроскармеллоза натрия 10,0 мг, магния стеарат 2,0 мг, маннитол 81,6 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 101) 124,0 мг;

*плёночная оболочка таблетки:* Опадрай II 85F32410 желтый 8,0 мг, в т.ч.: макрогол 3350 (полиэтиленгликоль) 1,616 мг, поливиниловый спирт 3,200 мг, тальк 1,184 мг, титана диоксид 1,880 мг, краситель железа оксид желтый 0,120 мг.

**Описание:** таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые плёночной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе - почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство для перорального применения - ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа.

**Код АТХ:** A10BK01

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Дапаглифлозин - мощный (константа ингибирования ( $K_i$ ) 0,55 нМ), селективный обратимый ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа (SGLT2).

Ингибирование SGLT2 дапаглифлозином вызывает снижение реабсорбции глюкозы из клубочкового филтрат 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, как полагают, усиливает канальцево-клубочковую обратную связь и снижает внутриклубочковое давление. Вторичные эффекты ингибирования SGLT2 при применении дапаглифлозина также включают умеренное снижение артериального давления, снижение массы тела и повышение гематокрита.

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 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 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.

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.

При добавлении дапаглифлозина к стандартной базовой терапии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и альбуминурией уменьшается частота развития устойчивого снижения расчетной СКФ (более чем на 50%), прогрессирования почечной недостаточности до терминальной стадии, сердечно-сосудистой смерти или смерти вследствие осложнений со стороны почек. Данные эффекты сопоставимы у пациентов с ХБП с сахарным диабетом 2 типа или без него, разного пола и возраста.

### ***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 ( $C_{\max}$ ) обычно достигается в течение 2 часов после приема натощак. Значения  $C_{\max}$  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. Дапаглифлозин метаболизируется с образованием, главным образом, неактивного метаболита дапаглифлозин-3-О-глюкуронида.

После приема внутрь 50 мг  $^{14}\text{C}$ -дапаглифлозина 61% принятой дозы метаболизируется в дапаглифлозин-3-О-глюкуронид, на долю которого приходится 42% общей плазменной радиоактивности (по  $\text{AUC}_{0-12 \text{ ч}}$ ). 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. 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. После приема 50 мг  $^{14}\text{C}$ -дапаглифлозина было обнаружено 96% радиоактивности - 75% в моче и 21% - в кале. Примерно 15% радиоактивности, обнаруженной в кале, 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.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести средние значения  $C_{\text{max}}$  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 ( $\geq 65$ 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.
- 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 Дапаглифлозин Канон следует оценить состояние водно-солевого обмена и, при необходимости, восполнить объем циркулирующей крови (ОЦК).

### **СД2**

*Монотерапия:* рекомендуемая доза препарата Дапаглифлозин Канон составляет 10 мг 1 раз в сутки.

*Комбинированная терапия:* рекомендуемая доза препарата Дапаглифлозин Канон 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 Дапаглифлозин Канон 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 Дапаглифлозин Канон 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 Дапаглифлозин Канон составляет 10 мг 1 раз в сутки.

### **Хроническая сердечная недостаточность**

Рекомендуемая доза препарата Дапаглифлозин Канон составляет 10 мг 1 раз в сутки.

### **Хроническая болезнь почек**

Рекомендуемая доза препарата Дапаглифлозин Канон 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 Дапаглифлозин Канон и далее при наличии клинических показаний.

Не рекомендуется применение препарата Дапаглифлозин Канон 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 Дапаглифлозин Канон 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 <sup>2</sup> )	Рекомендуемая доза
рСКФ 45 или выше	Коррекции дозы не требуется.
рСКФ менее 45 до 25	Коррекции дозы не требуется. Применение препарата Дапаглифлозин Канон не рекомендуется 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**

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<sup>\*\*</sup> - 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 мочевого 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, везикулезная 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.

### **Передозировка**

Дапаглифлозин безопасен и хорошо переносился 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, гипотонии, 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 больного. 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 дапаглифлозина 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 взаимодействия с участием здоровых добровольцев, в основном, принимавших однократную дозу препарата, показали, что метформин, пиоглитазон, ситаглиптин, глимепирид, voglibоза, 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, фенobarбиталом) 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 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 CYP3A4) приводило к повышению на 19% AUC симвастатина и на 31% AUC симвастатиновой кислоты. Повышение экспозиции симвастатина и симвастатиновой кислоты не считается клинически значимым.

#### Другие взаимодействия

Влияние курения, диеты, приема растительных препаратов и употребления алкоголя на параметры фармакокинетики

### **Особые указания**

#### Применение у пациентов с нарушением функции почек

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

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

Не рекомендуется применение препарата Дапаглифлозин Канон 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 Дапаглифлозин Канон 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 Дапаглифлозин Канон может вызывать снижение ОЦК, которое иногда может проявляться в виде симптоматической артериальной гипотензии или острых транзиторных изменений концентрации креатинина. При пострегистрационном применении ингибиторов SGLT2, включая дапаглифлозин, у пациентов с 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 Дапаглифлозин Канон 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. 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 дапаглифлозин и другие ингибиторы SGLT2. Препарат Дапаглифлозин Канон не показан для лечения пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Принимающие препарат Дапаглифлозин Канон 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 Дапаглифлозин Канон, 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 Дапаглифлозин Канон 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. 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 Дапаглифлозин Канон должно быть прекращено и начато незамедлительное лечение (включая антибиотики и хирургическую обработку).

#### Инфекции мочевыводящих путей

У пациентов, принимающих ингибиторы SGLT2, включая дапаглифлозин, были отмечены случаи серьезных инфекций мочевыводящих путей, включая уросепсис и пиелонефрит, которые потребовали госпитализации. Терапия ингибиторами SGLT2 увеличивает риск инфекций мочевыводящих путей. Следует наблюдать за пациентами для выявления возможных признаков и симптомов инфекций мочевыводящих путей и, при наличии показаний, незамедлительно 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 Дапаглифлозин Канон, будут положительными.

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

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



Гипогликемия на фоне сопутствующего применения инсулина и стимуляторов секреции  
инсулина

Инсулин и стимуляторы секреции инсулина могут вызывать развитие гипогликемии. Препарат Дапаглифлозин Канон 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 Дапаглифлозин Канон.

Грибковые генитальные инфекции

Препарат Дапаглифлозин Канон 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, механизмами**

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

**Форма выпуска**

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

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПХТФЭ или ПВХ/ПЭ/ПВДХ, или фольги алюминиевой жесткой многослойной ОПА/фольга/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30, 60 или 90 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена или полиэтилентерефталата. Крышка из полиэтилена или полипропилена.

По 1, 2, 3 контурных ячейковых упаковки или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

**Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии**

**потребителей**

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия

141100, Московская обл., г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: +7 (495) 797-99-54, факс: +7 (495) 797-96-63.

Электронный адрес: [safety@canonpharma.ru](mailto:safety@canonpharma.ru)

*Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону: 8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте [www.canonpharma.ru](http://www.canonpharma.ru) в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».*

**Производитель**

ЗАО «Канонфарма продакшн»

Тел.: +7 (495) 797-99-54, факс: +7 (495) 797-96-63

[www.canonpharma.ru](http://www.canonpharma.ru)

*Производство готовой лекарственной формы:*

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105;

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12;

*Первичная упаковка:*

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105;

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12;

*Вторичная (потребительская) упаковка:*

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105;

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12;

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 1;

*Выпускающий контроль качества:*

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11.