

## **Состав**

*действующие вещества:* дапаглифлозину пропандиол; метформина гидрохлорид;

*5/1000:* мг 1 таблетка, покрытая оболочкой, пролонгированного действия содержит дапаглифлозину пропандиола 6,15 мг, что эквивалентно 5 мг дапаглифлозину и метформина гидрохлорида 1005,04 мг;

*вспомогательные вещества:* натрия карбоксиметилцеллюлоза, гипромеллоза 2208, гипромеллоза 2910 (для 10/500 мг), целлюлоза микрокристаллическая РН102 (для 10/500 мг), кремния диоксид, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая РН302, лактоза, кросповидон, краситель Opadry II Pink 85F94592 (для 5/1000 мг).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, пролонгированного действия.

*Основные физико-химические свойства:*

*5/1000 мг:* таблетка, покрытая оболочкой, от розового до темно-розового цвета, двояковыпуклые, овальная, с гравировкой "1071" и "5/1000" с одной стороны и плоская с другой стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства для лечения сахарного диабета. Метформин в комбинации с дапаглифлозином. Код АТХ А10В D15.

## **Фармакодинамика**

### Общая информация

#### *Дапаглифлозин*

У здоровых участников исследования и пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после применения дапаглифлозина наблюдалось увеличение количества глюкозы, выводимой с мочой. Примерно 70 г глюкозы выводилось с мочой в сутки при применении дапаглифлозина в дозе 5 или 10 мг в сутки у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в течение 12 недель. Подобное максимальное выведение глюкозы наблюдалось в случае применения дапаглифлозина в суточной дозе 20 мг. Такая экскреция глюкозы с мочой при применении

дапаглифлозина также приводит к увеличению объема мочи. После отмены дапаглифлозина повышенный уровень экскреции глюкозы возвращается к базовому уровню в среднем за 3 дня, если доза дапаглифлозина составляла 10 мг.

### Кардиоэлектрофизиология

Применение дапаглифлозина не было связано с клинически значимым удлинением интервала QTc при применении лекарственного средства в суточных дозах до 150 мг (доза, которая 15 раз превышала максимальную рекомендованную дозу) в исследовании с участием здоровых добровольцев. Кроме того, клинически значимого влияния на интервал QTc не наблюдалось после применения здоровыми добровольцами дапаглифлозина в разовых дозах до 500 мг (доза, которая в 50 раз превышала максимальную рекомендованную дозу).

### **Фармакокинетика**

Применение лекарственного средства КСИГДУО Пролонг здоровыми добровольцами после стандартного приема пищи и натошак обеспечивает одинаковую экспозицию для дапаглифлозина и метформина замедленного высвобождения. По сравнению с применением лекарственного средства натошак, в случае применения лекарственного средства во время стандартного приема пищи наблюдается уменьшение на 35% и задержка на 1-2 часа в достижении максимальных концентраций дапаглифлозина в плазме крови. Такое влияние приема пищи не считается клинически значимым. Прием пищи не оказывает существенного влияния на фармакокинетику метформина в случае его применения в составе лекарственного средства КСИГДУО Пролонг.

### Всасывание

#### *Дапаглифлозин*

После перорального применения дапаглифлозина максимальные концентрации лекарственного средства в плазме крови ( $C_{max}$ ), как правило, достигается через 2 часа после применения лекарственного средства натошак. Значение  $C_{max}$  и AUC увеличиваются пропорционально увеличению дозы дапаглифлозина при повышении дозы лекарственного средства в диапазоне терапевтических доз. Биодоступность дапаглифлозина после перорального применения лекарственного средства в дозе 10 мг составляет 78%. Применение лекарственного средства с пищей с высоким содержанием жиров снижает  $C_{max}$  дапаглифлозина на 50% и увеличивает показатель  $T_{max}$  примерно на 1 час, но не меняет показатель AUC по сравнению с приемом лекарственного средства

натошак. Эти изменения не считаются клинически значимыми и дапаглифлозин может применяться независимо от приема пищи.

### *Метформин гидрохлорид*

После однократного приема метформина замедленного высвобождения медиана достижения  $C_{max}$  равен 7 часам и имеет диапазон от 4 до 8 часов. Степень всасывания метформина (по определению по AUC) с метформином замедленного высвобождения в виде таблеток повышается примерно на 50% при приеме с пищей. Воздействия пищи на  $C_{max}$  и  $T_{max}$  метформина не наблюдалось.

### Распределение

#### *Дапаглифлозин*

Дапаглифлозин связывается с белками примерно на 91%. У пациентов с нарушениями функции почек или печени связывания лекарственного средства с белками не меняется.

#### *Метформин гидрохлорид*

Исследование распределения метформина замедленного высвобождения не проводилось; однако кажущийся объем распределения ( $V/F$ ) метформина после однократного приема внутрь метформина с немедленным высвобождением в дозе 850 мг составлял в среднем  $654 \pm 358$  л. Метформин незначительно связывается с белками плазмы крови, в отличие от сульфонилмочевины, степень связывания с белками которой равен более 90%. Метформин проникает в эритроциты.

### Метаболизм

#### *Дапаглифлозин*

Метаболизм дапаглифлозина опосредуется главным образом, UGT1A9; метаболизм, опосредованный CYP, у людей незначителен. Дапаглифлозин интенсивно метаболизируется в первую очередь с образованием дапаглифлозина 3-О-глюкуронида, что является неактивным метаболитом. Дапаглифлозина 3-О-глюкуронид составляет 61% от дозы [ $^{14}C$ ] -дапаглифлозина 50 мг и является преобладающим в плазме крови человека компонентом, связанным с лекарственным средством.

#### *Метформин гидрохлорид*

Исследования с внутривенным введением однократной дозы здоровым добровольцам показали, что метформин выводится в неизмененном виде с мочой

и не поддается метаболизму в печени (у людей не было обнаружено никаких метаболитов) или экскреции с желчью.

Исследования метаболизма метформина с замедленным высвобождением в случае применения лекарственного средства в таблетках не проводились.

## Выведение

### *Дапаглифлозин*

Дапаглифлозин и связанные с ним метаболиты в основном выводятся с помощью экскреции с мочой. После применения [<sup>14</sup>C]-дапаглифлозина в разовой дозе 50 мг 75% и 21% общей радиоактивности выводится в соответствии с мочой и калом. С мочой менее 2% дозы лекарственного средства выводится в неизмененном виде. С калом в неизмененном виде выводится около 15% дозы препарата.

Средний конечный период полувыведения из плазмы ( $t_{1/2}$ ) дапаглифлозина составляет примерно 12,9 ч после однократного приема дапаглифлозина в дозе 10 мг.

### *Метформин гидрохлорид*

Почечный клиренс метформина превышает клиренс креатинина примерно в 3,5 раза, что указывает на канальцевую секрецию как на основной путь элиминации метформина. После перорального применения метформина примерно 90% лекарственного средства всосавшиеся, выводятся почками в течение первых 24 часов. Период полувыведения из плазмы составляет около 6,2 часа. Период полувыведения составляет примерно 17,6 часа, что указывает на возможное участие эритроцитов в роли депо распределения лекарственного средства.

## Отдельные группы пациентов

### ***Нарушение функции почек***

#### *Дапаглифлозин*

При равновесной концентрации лекарственного средства (20 мг дапаглифлозина один раз в сутки в течение 7 дней) пациенты с сахарным диабетом 2-го типа и с нарушениями функции почек легкой, средней или тяжелой степени (что было определено по рассчитанной скоростью клубочковой фильтрации (рШКФ)) имели геометрические средние значения системной экспозиции дапаглифлозина, которые были выше на 45%, в 2,04 и 3,03 раза, соответственно, чем аналогичные показатели у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с нормальной функцией почек. Более высокая системная экспозиция дапаглифлозина у пациентов с

сахарным диабетом 2-го типа и с нарушениями функции почек не приводил в соответствии с более высокой суточной экскрецией глюкозы. Суточная экскреция глюкозы с мочой при равновесной концентрации лекарственного средства у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и с нарушениями функции почек легкой, средней или тяжелой степени была соответственно на 42%, 80% и 90% ниже, чем у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с нормальной функцией почек. Влияние гемодиализа на экспозицию дапаглифлозина неизвестен.

#### *Метформин гидрохлорид*

У пациентов с нарушением функции почек период полувыведения метформина из плазмы крови и крови удлинняется и снижается почечный клиренс.

### **Нарушение функции печени**

#### *Дапаглифлозин*

У пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) средние показатели C<sub>max</sub> и AUC дапаглифлозина были соответственно на 12% и 36% выше по сравнению с показателями подобранных по определенным параметрам здоровых участников исследования в контрольной группе после разового применения дапаглифлозина в дозе 10 мг. Эти различия не рассматривались как клинически значимые. У пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) средние показатели C<sub>max</sub> и AUC дапаглифлозина были соответственно на 40% и 67% выше по сравнению с показателями подобранных по определенным параметрам здоровых участников исследования в контрольной группе.

#### *Метформин гидрохлорид*

Фармакокинетические исследования метформина с участием пациентов с нарушениями функции печени не проводились.

### **Пациенты пожилого возраста**

#### *Дапаглифлозин*

По данным популяционного фармакокинетического анализа, возраст не имеет клинически значимого влияния на системную экспозицию дапаглифлозина; таким образом, коррекция дозы лекарственного средства не нужна.

#### *Метформин гидрохлорид*

Некоторые данные, полученные в ходе проведения контролируемых фармакокинетических исследований метформина с участием здоровых лиц пожилого возраста, свидетельствуют о том, что общий клиренс метформина снижается, период полувыведения лекарственного средства удлиняется и  $St_{aх}$  увеличивается по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц молодого возраста.

Таким образом, изменение фармакокинетики метформина с возрастом, прежде всего, объясняется изменением функции почек.

### ***Педиатрическая популяция***

Фармакокинетика лекарственного средства КСИГДУО Пролонг в педиатрической популяцией не изучалась.

### ***Пол***

#### ***Дапаглифлозин***

По данным популяционного фармакокинетического анализа, пол не имеет клинически значимого влияния на системную экспозицию дапаглифлозина; таким образом, коррекция дозы лекарственного средства не нужна.

#### ***Метформин гидрохлорид***

Фармакокинетические параметры метформина у здоровых лиц и пациентов с сахарным диабетом 2-го типа существенно не отличались при проведении анализа данных по признаку пола (мужчины = 19, женщины = 16). Кроме того, в контролируемых клинических исследованиях у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа гипогликемический эффект метформина был сопоставимым у мужчин и женщин.

### ***Расовая принадлежность***

#### ***Дапаглифлозин***

По данным популяционного фармакокинетического анализа, расовая принадлежность (представители европеоидной, негроидной или монголоидной расы) не имеет клинически значимого влияния на системную экспозицию дапаглифлозина; таким образом, коррекция дозы лекарственного средства не нужна.

#### ***Метформин гидрохлорид***

Исследование фармакокинетических параметров метформина в зависимости от расовой принадлежности не проводились. В ходе проведения контролируемых клинических исследований применения метформина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа гипогликемический эффект был сопоставимым у представителей европеоидной (n = 249), негроидной (n = 51) расы и выходцев из Латинской Америки (n = 24).

## ***Масса тела***

### *Дапаглифлозин*

По данным популяционного фармакокинетического анализа, масса тела не имеет клинически значимого влияния на системную экспозицию дапаглифлозина; таким образом, коррекция дозы лекарственного средства не нужна.

### *Лекарственные взаимодействия*

Отдельные фармакокинетические исследования лекарственного взаимодействия с лекарственным средством КСИГДУО Пролонг не проводились, хотя такие исследования были проведены с отдельными компонентами лекарственного средства дапаглифлозином и метформином.

### *Оценка лекарственных взаимодействий в условиях in vitro*

#### *Дапаглифлозин*

В ходе проведения исследований в условиях in vitro дапаглифлозин и дапаглифлозина 3-О-глюкуронид не подавляла активность CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 но не индуцировали активность CYP 1A2, 2B6 или 3A4. Дапаглифлозин является слабым субстратом для активного переносчика Р-гликопротеина (Р-gp), а дапаглифлозина 3-О-глюкуронид является субстратом для активного переносчика ОАТ3. Дапаглифлозин или дапаглифлозина 3-О-глюкуронид существенно не подавляли активность активных переносчиков Р-gp, ОСТ2, ОАТ1 или ОАТ3. В целом, дапаглифлозин вряд ли влияет на фармакокинетику одновременно применяемых лекарственных средств, которые являются субстратами для Р-gp, ОСТ2, ОАТ1 или ОАТ3.

### *Влияние других лекарственных средств на метформин*

В таблице ниже представлены эффекты других одновременно применяемых лекарственных средств на метформин.

Таблица 1. Влияние одновременно применяемых лекарственных средств на плазменную системную экспозицию метформина

| Одновременно применяемый препарат (режим дозирования) *                                                             | Метформин (режим дозирования) * | Метформин                     |                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                                                                                                                     |                                 | Изменение показателей † AUC ‡ | Изменение показателей † C max |
| Корректировка дозы не требовалось для таких лекарственных средств:                                                  |                                 |                               |                               |
| Глибурид (5 мг)                                                                                                     | 850 мг                          | ↓ 9 %§                        | ↓ 7 %§                        |
| Фуросемид (40 мг)                                                                                                   | 850 мг                          | ↑ 15 %§                       | ↑ 22 %§                       |
| Нифедипин (10 мг)                                                                                                   | 850 мг                          | ↑ 9 %                         | ↑ 20 %                        |
| Пропранолол (40 мг)                                                                                                 | 850 мг                          | ↓ 10 %                        | ↓ 6 %                         |
| Ибупрофен (400 мг)                                                                                                  | 850 мг                          | ↑ 5 %§                        | ↑ 7 %§                        |
| Лекарственные средства, которые выводятся почками путем канальцевой секреции, могут усиливать кумуляции метформина. |                                 |                               |                               |
| Циметидин (400 мг)                                                                                                  | 850 мг                          | ↑ 40 %                        | ↑ 60 %                        |

\* Метформин и все одновременно применяемые лекарственные средства применялись в виде разовых доз.

† Процентное изменение (с/без одновременного применения лекарственного средства и без изменения = 0%); ↑ и ↓ указывают соответственно на увеличение и уменьшение экспозиции.

‡ AUC = AUC (INF) (площадь зоны под кривой зависимости концентрации от времени от нуля до бесконечности).

§ Соотношение арифметических средних значений.

### *Влияние метформина на другие лекарственные средства*

В таблице ниже представлены эффекты метформина на другие одновременно применяемые лекарственные средства.

Таблица 2. Влияние метформина на системную экспозицию одновременно применяемых лекарственных средств

| Одновременно применяемый препарат (режим дозирования) *            | Метформин (режим дозирования) * | Одновременно застосовуемый препарат |                               |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
|                                                                    |                                 | Изменение показателей † AUC ‡       | Изменение показателей † C max |
| Корректировка дозы не требовалось для таких лекарственных средств: |                                 |                                     |                               |
| Глибурид (5 мг)                                                    | 850 мг                          | ↓ 22 %§                             | ↓ 37 %§                       |
| Фуросемид (40 мг)                                                  | 850 мг                          | ↓ 12 %§                             | ↓ 31 %§                       |
| Нифедипин (10 мг)                                                  | 850 мг                          | ↑ 10 %¶                             | ↑ 8 %                         |
| Пропранолол (40 мг)                                                | 850 мг                          | ↑ 1 %¶                              | ↑ 2 %                         |
| Ибупрофен (400 мг)                                                 | 850 мг                          | ↓ 3 %#                              | ↑ 1 %#                        |
| Циметидин (400 мг)                                                 | 850 мг                          | ↓ 5 %¶                              | ↑ 1 %                         |

\* Метформин и все одновременно применяемые лекарственные средства применялись в виде разовых доз.

† Процентное изменение (с/без одновременного применения лекарственного средства и без изменения = 0%); ↑ и ↓ указывают соответственно на увеличение и уменьшение экспозиции.

‡ AUC = AUC (INF) (площадь зоны под кривой зависимости концентрации от времени от нуля до бесконечности), если не указано иное.

§ Соотношение арифметических средних значений, р-значение разницы <0,05.

¶ Значение AUC (0-24 ч) (площадь зоны под кривой зависимости концентрации от времени от нуля до 24 ч), о которых сообщалось.

# Соотношение арифметических средних значений.

### *Влияние других лекарственных средств на дапаглифлозин*

В таблице ниже представлены эффекты одновременно применяемых лекарственных средств на дапаглифлозин. Коррекция дозы дапаглифлозина не нужна.

Таблица 3. Влияние одновременно применяемых лекарственных средств на системную экспозицию дапаглифлозина

| Одновременно применяемый препарат (режим дозирования) *            | Дапаглифлозин (режим дозирования) *     | Дапаглифлозин                 |                               |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                                                                    |                                         | Изменение показателей † AUC ‡ | Изменение показателей † C max |
| Корректировка дозы не требовалось для таких лекарственных средств: |                                         |                               |                               |
| Пероральные гипогликемические лекарственные средства               |                                         |                               |                               |
| Метформин (1000 мг)                                                | 20 мг                                   | ↓ 1 %                         | ↓ 7 %                         |
| Пиоглитазон (45 мг)                                                | 50 мг                                   | 0 %                           | ↑ 9 %                         |
| Ситаглиптин (100 мг)                                               | 20 мг                                   | ↑ 8 %                         | ↓ 4 %                         |
| Глимепирид (4 мг)                                                  | 20 мг                                   | ↓ 1 %                         | ↑ 1 %                         |
| Воглибоза (0,2 мг три раза в сутки)                                | 10 мг                                   | ↑ 1 %                         | ↑ 4 %                         |
| Другие лекарственные средства                                      |                                         |                               |                               |
| Гидрохлортиазид (25 мг)                                            | 50 мг                                   | ↑ 7 %                         | ↓ 1 %                         |
| Буметанид (1 мг)                                                   | 10 мг один раз в сутки в течение 7 дней | ↑ 5 %                         | ↑ 8 %                         |
| Валсартан (320 мг)                                                 | 20 мг                                   | ↑ 2 %                         | ↓ 12                          |
| Симвастатин (40 мг)                                                | 20 мг                                   | ↓ 1 %                         | ↓ 2 %                         |
| Антибактериальный препарат                                         |                                         |                               |                               |
| Рифампицин (600 мг один раз в сутки в течение 6 дней)              | 10 мг                                   | ↓ 22 %                        | ↓ 7 %                         |
| НПВП лекарственное средство                                        |                                         |                               |                               |

|                                                                                                              |       |        |        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|--------|
| Мефенаминовая кислота<br>(нагрузочная доза 500 мг с последующим применением 14 доз по 250 мг каждые 6 часов) | 10 мг | ↑ 51 % | ↑ 13 % |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|--------|

\* Доза, если не указано иное.

† Процентное изменение (с/без одновременного применения лекарственного средства и без изменения = 0%); ↑ и ↓ указывают соответственно на увеличение и уменьшение экспозиции.

‡ AUC = AUC (INF) (площадь зоны под кривой зависимости концентрации от времени от нуля до бесконечности) для лекарственных средств, применяемых в виде разовых доз, и AUC = AUC (TAU) (площадь зоны под кривой зависимости концентрации от времени с минимальным концентрацией в конце первого интервала доз) для лекарственных средств, применяемых в виде многократных доз.

#### *Влияние дапаглифлозина на другие лекарственные средства*

В таблице ниже представлены эффекты дапаглифлозина на другие одновременно применяемые лекарственные средства. Дапаглифлозин существенно не влиял на фармакокинетику одновременно применяемых лекарственных средств.

Таблица 4. Влияние дапаглифлозина на системную экспозицию одновременно применяемых лекарственных средств

| Одновременно применяемый препарат (режим дозирования) *            | Дапаглифлозин (режим дозирования) * | Одновременно применяемый препарат |                               |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
|                                                                    |                                     | Изменение показателей † AUC ‡     | Изменение показателей † C max |
| Корректировка дозы не требовалось для таких лекарственных средств: |                                     |                                   |                               |
| Пероральные гипогликемические лекарственные средства               |                                     |                                   |                               |
| Метформин (1000 мг)                                                | 20 мг                               | 0 %                               | ↓ 5 %                         |

|                               |                                                                       |        |        |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| Пиоглитазон (45 мг)           | 50 мг                                                                 | 0 %    | ↓ 7 %  |
| Ситаглиптин (100 мг)          | 20 мг                                                                 | ↑ 1 %  | ↓ 11 % |
| Глимепирид (4 мг)             | 20 мг                                                                 | ↑ 13 % | ↑ 4 %  |
| Другие лекарственные средства |                                                                       |        |        |
| Гидрохлортиазид (25 мг)       | 50 мг                                                                 | ↓ 1 %  | ↓ 5 %  |
| Буметанид (1 мг)              | 10 мг один раз в сутки в течение 7 дней                               | ↑ 13 % | ↑ 13 % |
| Валсартан (320 мг)            | 20 мг                                                                 | ↑ 5 %  | ↓ 6 %  |
| Симвастатин (40 мг)           | 20 мг                                                                 | ↑ 19 % | ↓ 6 %  |
| Дигоксин (0,25 мг)            | 20 мг нагрузочная доза, затем 10 мг один раз в сутки в течение 7 дней | 0 %    | ↓ 1 %  |
| Варфарин (25 мг)              | 20 мг нагрузочная доза, затем 10 мг один раз в сутки в течение 7 дней | ↑ 3 %  | ↑ 7 %  |
| S-варфарин                    |                                                                       | ↑ 6 %  | ↑ 8 %  |
| R-варфарин                    |                                                                       |        |        |

\* Доза, если не указано иное.

† Процентное изменение (с/без одновременного применения лекарственного средства и без изменения = 0%); ↑ и ↓ указывают соответственно на увеличение и уменьшение экспозиции.

‡  $AUC = AUC (INF)$  (площадь зоны под кривой зависимости концентрации от времени от нуля до бесконечности) для лекарственных средств, применяемых в виде разовых доз, и  $AUC = AUC (TAU)$  (площадь зоны под кривой зависимости концентрации от времени с минимальным концентрацией в конце первого интервала доз) для лекарственных средств, применяемых в виде многократных доз.

## Показания

КСИГДУО Пролонг показан как дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля у взрослых с сахарным диабетом 2-го типа.

Дапаглифлозин показан для снижения риска госпитализации из-за сердечной недостаточности у взрослых с сахарным диабетом 2-го типа и установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) или множественными сердечно-сосудистыми (СС) факторами риска.

### Ограничения в применении

Применение лекарственного средства КСИГДУО Пролонг не рекомендуется пациентам с сахарным диабетом 1-го типа или с диабетическим кетоацидозом.

### **Противопоказания**

КСИГДУО Пролонг противопоказан пациентам с:

- гиперчувствительностью к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ;
- любым видом острого метаболического ацидоза (таким как молочнокислого ацидоза, диабетический кетоацидоз);
- диабетическая кома;
- тяжелой почечной недостаточностью (рШКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), терминальной стадией болезни почек или пациентам на диализе (см. раздел «Особенности применения»);
- острыми состояниями, которые могут влиять на функцию почек, такими как:
  - дегидратация;
  - тяжелая инфекция;
  - шок;
- острым или хроническим заболеванием, которое может привести к гипоксии тканей, таким как:
  - сердечная или дыхательная недостаточность;
  - недавно перенесенный инфаркт миокарда;
  - шок;
  - нарушением функции печени;
  - острой алкогольной интоксикацией, алкоголизмом.

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

#### Положительный тест на наличие глюкозы в моче

## Дапаглифлозин

Мониторинг гликемического контроля с проведением тестов на наличие глюкозы в моче не рекомендуется пациентам, которые принимают ингибиторы SGLT2, поскольку ингибиторы SGLT2 увеличивают выведение глюкозы с мочой, и это приведет к получению положительных результатов при определении содержания глюкозы в моче. При проведении мониторинга гликемического состояния следует использовать альтернативные методы исследования.

## Интерференция с 1,5-ангидроглюцитом (1,5-АГ)

### Дапаглифлозин

Мониторинг гликемического контроля с проведением анализа на определение 1,5-АГ не рекомендуется, поскольку измерения уровней 1,5-АГ является ненадежным методом исследования в оценке гликемического состояния у пациентов, принимающих ингибиторы SGLT2. При проведении мониторинга гликемического состояния следует использовать альтернативные методы исследования.

## Ингибиторы карбоангидразы

Топирамат или другие ингибиторы карбоангидразы (например, зонисамид, ацетазоламид или дихлорфенамид) часто приводят к снижению уровня бикарбоната в сыворотке крови и приводят к гиперхлоремическому метаболическому ацидозу без изменений анионного интервала, гиперхлоремического метаболического ацидоза. Одновременное применение этих лекарственных средств с лекарственным средством КСИГДУО Пролонг может повысить риск развития лактоацидоза. Может быть целесообразным более частый контроль состояния таких пациентов.

## Лекарственные средства, снижающие клиренс метформина

Одновременное применение лекарственных средств, влияющих на общую канальцевую транспортную систему почек, которые участвуют в выведении метформина почками (например, органические катионные транспортеры-2 [ОКТ2]/ингибиторы экстррузии лекарственных средств и токсинов [МАТЕ], такие как ранолазин, вандетаниб, долутегравир и циметидин), может увеличивать системную экспозицию метформина и повышать риск развития лактоацидоза (см. раздел «Фармакологические свойства»). Необходимо учитывать преимущества и риски такого одновременного применения.

## Алкоголь

Алкоголь способен усиливать действие метформина на метаболизм лактата. Нужно предостеречь пациентов от чрезмерного потребления алкоголя во время применения лекарственного средства КСИГДУО Пролонг.

### Лекарственные средства, влияющие на гликемический контроль

#### *Метформин гидрохлорид*

Некоторые лекарственные средства повышают риск развития гипергликемии и могут привести к потере гликемического контроля. К таким лекарственным средствам относятся тиазиды и другие мочегонные средства, кортикостероиды, фенотиазины, гормоны щитовидной железы, эстрогены, пероральные противозачаточные средства, фенитоин, никотиновая кислота, симпатомиметики, блокаторы кальциевых каналов и изониазид. Когда такие лекарственные средства назначают пациенту, получает КСИГДУО Пролонг, необходимо установить с ним тщательное наблюдение с целью диагностики потери контроля над уровнем глюкозы в крови. Когда применение таких лекарственных средств отменяют для пациента, получающего КСИГДУО Пролонг, необходимо установить за ним тщательное наблюдение на предмет развития гипогликемии.

### **Особенности применения**

#### Молочнокислый ацидоз

В послерегистрационный период сообщалось про случаи молочнокислого ацидоза, связанного с применением метформина, включая летальные исходы. В этих случаях молочнокислого ацидоза начинался почти незаметно и сопровождался неспецифическими симптомами, такими как недомогание, миалгия, боль в животе, респираторный дистресс или усиления сонливости; однако при тяжелом ацидозе наблюдались гипотермия, артериальная гипотензия и резистентная брадиаритмия. Молочнокислый ацидоз, связанный с применением метформина, характеризовался повышением концентраций лактата в крови ( $> 5$  ммоль/л), ацидозом с анионным интервалом (без признаков кетонурии или кетонемии), и увеличением соотношения лактат: пируват; уровне метформина в плазме крови обычно составляли  $> 5$  мкг/мл. Метформин снижает захват лактата печенью, повышая уровни лактата в крови, что увеличивает риск развития молочнокислого ацидоза, особенно у пациентов группы риска.

В случае подозрения на молочнокислый ацидоз, связанный с применением метформина, нужно немедленно обратиться к поддерживающим мероприятиям в условиях стационара, а также немедленно прекратить применение лекарственного средства КСИГДУО Пролонг. Если у пациентов, которых лечат

лекарственным средством КСИГДУО Пролонг, диагностирован молочнокислого ацидоза или есть сильное подозрение на его наличие, рекомендуется немедленно провести гемодиализ с целью коррекции ацидоза и вывод накопленного метформина (метформина гидрохлорид выводится путем диализа с клиренсом в 170 мл/мин в условиях надлежащей гемодинамики). Гемодиализ часто способствовал исчезновению симптомов и выздоровлению пациента.

Необходимо сообщить пациентам и их семьям о симптомах молочнокислого ацидоза и проинструктировать их, чтобы в случае появления этих симптомов они прекратили применение препарата КСИГДУО Пролонг и сообщили о появлении этих симптомов своему врачу.

Рекомендации по снижению риска и коррекции молочнокислого ацидоза, связанного с применением метформина, при наличии факторов риска, приведенные ниже.

*Нарушение функции почек* случаи молочнокислого ацидоза, связанного с применением метформина, в послерегистрационный период преимущественно случались у пациентов со значительными нарушениями функции почек. Риск кумуляции метформина и развития молочнокислого ацидоза, связанного с применением метформина, растет с увеличением тяжести нарушения функции почек, поскольку метформин в значительной степени выводится почками. Клинические рекомендации на основе состояния функции почек пациента включают (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Фармакологические свойства»):

- перед началом терапии лекарственным средством КСИГДУО Пролонг необходимо рассчитать скорость клубочковой фильтрации (рШКФ);
- КСИГДУО Пролонг противопоказан пациентам с рШКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (см. Раздел «Противопоказания»).
- рШКФ следует определять по меньшей мере ежегодно всем пациентам, которые получают КСИГДУО Пролонг. Пациентам, имеющим повышенный риск нарушения функции почек (например, пожилые люди), функцию почек следует оценивать чаще.

*Взаимодействие с другими лекарственными средствами:* одновременное применение лекарственного средства КСИГДУО Пролонг с определенными лекарственными средствами повышает риск развития молочнокислого ацидоза, связанного с применением метформина; к ним относятся лекарственные средства, повреждают функцию почек, приводят к значительным изменениям гемодинамики, влияют на кислотно-щелочное состояние или усиливают кумуляции метформина (например, катионные лекарственные средства) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды

взаимодействий»). Поэтому может быть целесообразен более частый контроль состояния таких пациентов.

*Возраст 65 или более лет:* риск развития молочнокислого ацидоза, связанного с применением метформина, растет с увеличением возраста, поскольку у пациентов пожилого возраста чаще встречается нарушение функции печени, почек или сердца, чем у пациентов более молодого возраста. Пациентам пожилого возраста следует чаще контролировать функцию почек (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

*Рентгенологические исследования с применением контрастных веществ:* внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ пациентам, которые получали метформин, приводило к острому ухудшению функции почек и развития молочнокислого ацидоза. Пациентам, имеющим в анамнезе нарушения функции печени, алкоголизм или сердечную недостаточность и пациентам, которым будут вводить йодированные контрастные вещества внутриаартериально, необходимо прекратить применение лекарственного средства КСИГДУО Пролонг на время проведения процедуры обследования, предусматривающий введение йодсодержащих контрастных веществ, или к ней. Через 48 часов после процедуры следует повторно оценить рШКФ, и если функция почек окажется стабильной, применение препарата КСИГДУО Пролонг можно восстановить.

*Хирургическое вмешательство и другие процедуры:* прекращение приема пищи и жидкостей на время хирургических или других процедур увеличивает риск гиповолемии, развития артериальной гипотензии и нарушения функции почек. Применение лекарственного средства КСИГДУО Пролонг следует временно прекратить, пока потребление пациентами пищи и жидкости ограничено.

*Гипоксические состояния:* несколько случаев молочнокислого ацидоза, связанного с применением метформина, в послерегистрационный период произошли у пациентов с острой застойной сердечной недостаточностью (в частности такой, сопровождавшаяся гипоперфузией и гипоксемией. Сердечно-сосудистый коллапс (шок), острый инфаркт миокарда, сепсис, и другие состояния, сопровождающиеся гипоксемией, вызывали появление молочнокислого ацидоза, а также могут вызвать преренальную азотемию. Если возникнут подобные явления применения лекарственного средства КСИГДУО Пролонг следует прекратить.

*Чрезмерное потребление алкоголя:* алкоголь потенцирует влияние метформина на метаболизм лактата, что увеличивает риск развития молочнокислого ацидоза, связанного с применением метформина. Следует предостеречь пациентов от чрезмерного потребления алкоголя во время применения лекарственного средства КСИГДУО Пролонг.

*Нарушение функции печени* у пациентов с нарушениями функции печени бывали случаи молочнокислого ацидоза, связанного с применением метформина. Это может быть обусловлено нарушением клиренса лактата, что приводит к более высоким уровням лактата в крови. Поэтому пациентам с клиническими или лабораторными признаками болезни печени следует избегать применения лекарственного средства КСИГДУО Пролонг.

### Артериальная гипотензия

Дапаглифлозин вызывает уменьшение внутрисосудистого объема.

Симптоматическая артериальная гипотензия может возникнуть после начала лечения дапаглифлозином (см. Раздел «Побочные реакции»), особенно у пациентов с нарушенной функцией почек (рШКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), у пациентов пожилого возраста или пациентов, получающих петлевые диуретики. Перед началом лечения лекарственным средством КСИГДУО Пролонг у таких пациентов необходимо оценить и откорректировать степень обезвоживания. После начала терапии рекомендуется проводить мониторинг симптомов развития артериальной гипотензии.

### Кетоацидоз

Случаи кетоацидоза, серьезного, угрожающего жизни состояния, требующего немедленной госпитализации, были зарегистрированы у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, принимавших ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа (НЗКТГ2), включая дапаглифлозин (см. раздел «Побочные реакции»). У пациентов, получавших дапаглифлозин, были зарегистрированы случаи кетоацидоза с летальным исходом. Лекарственное средство КСИГДУО Пролонг не показан для применения у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (см. Раздел «Показания»).

Пациентов, у которых на фоне применения лекарственного средства КСИГДУО Пролонг возникают симптомы тяжелого метаболического ацидоза, нужно обследовать на наличие кетоацидоза, независимо от концентрации глюкозы в крови, поскольку на фоне применения КСИГДУО Пролонг кетоацидоз может быть имеющимся, даже если уровень глюкозы в крови ниже 250 мг/дл. В случае подозрения на кетоацидоз следует прекратить применение лекарственного средства КСИГДУО Пролонг, обследовать пациента и безотлагательно начать лечение. Для коррекции кетоацидоза может быть необходимо применение инсулина, введение жидкости и коррекция углеводного обмена.

По данным послерегистрационных сообщений во многих случаях, особенно у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, наличие кетоацидоза была распознана не сразу, и лечение начато с задержкой из-за того, что концентрация

глюкозы в крови была ниже уровней, обычно ожидаются в случае диабетического кетоацидоза (часто менее 250 мг/дл). Симптомы на момент обследования свидетельствовали о дегидратации и тяжелый метаболический ацидоз и включали в себя тошноту, рвоту, боль в животе, общее недомогание и одышку. В некоторых случаях были выявлены факторы предрасположенности к кетоацидозу, такие как уменьшение дозы инсулина, острое заболевание с лихорадкой, уменьшение потребления калорий, хирургическое вмешательство, нарушения со стороны поджелудочной железы, дают основания предположить недостаточность инсулина (например, сахарный диабет 1-го типа, наличие в анамнезе панкреатита или хирургического вмешательства на поджелудочной железе) и злоупотребление алкоголем.

Перед началом применения лекарственного средства КСИГДУО Пролонг следует учесть наличие в анамнезе пациента факторов, которые могут способствовать развитию кетоацидоза, в том числе обусловленную любыми причинами поджелудочную недостаточность инсулина, ограниченное потребление калорий и злоупотребления алкоголем.

Следует рассмотреть возможность временного прекращения приема лекарственного средства КСИГДУО Пролонг пациентами, которые ожидают хирургического вмешательства (минимум за 3 дня до его проведения, см. Раздел «Фармакологические свойства»).

Следует рассмотреть возможность проведения мониторинга развития кетоацидоза и временного прекращения приема лекарственного средства КСИГДУО Пролонг в других клинических ситуациях, которые могут спровоцировать развитие кетоацидоза (например, при длительном голодании из-за острой болезни или в период после хирургического вмешательства).

Необходимо убедиться в устранении факторов риска развития кетоацидоза перед повторным началом приема лекарственного средства КСИГДУО Пролонг.

Сообщите пациентам о признаках кетоацидоза и необходимости прекращения приема лекарственного средства КСИГДУО Пролонг и немедленного обращения к врачу при возникновении таких симптомов.

### Острое поражение почек

Дапаглифлозин приводит к уменьшению внутрисосудистого объема (см. Раздел «Особенности применения») и может повлечь острое поражение почек.

Поступали послерегистрационные сообщения о случаях острого поражения почек у пациентов, получавших дапаглифлозин, некоторые из этих пациентов нуждались в госпитализации и проведения диализа.

В начале применения дапаглифлозина может наблюдаться повышение уровня креатинина в сыворотке крови и снижение расчетной СКФ. Пациенты пожилого возраста и пациенты с нарушением функции почек могут быть более склонными к этим изменениям. Перед началом применения лекарственного средства КСИГДУО Пролонг следует учесть наличие факторов, которые могут провоцировать развитие острого поражения почек, включая гиповолемию, хронической почечной недостаточностью, застойную сердечную недостаточность и одновременное применение лекарственных средств (диуретиков, ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина-II, НПВС). Может быть целесообразной временная отмена дапаглифлозина в случае уменьшения приема потребления пищи (например, из-за острой болезни или голодания) или потери жидкости (через желудочно-кишечное заболевание или чрезмерное влияние высоких температур) следует наблюдать за пациентами в случае появления симптомов острого поражения почек. В случае развития острого поражения почек необходимо немедленно прекратить применение лекарственного средства КСИГДУО Пролонг и начать лечение.

Перед началом лечения лекарственным средством КСИГДУО Пролонг, а также периодически после того следует проводить оценку функции почек. Применение лекарственного средства КСИГДУО Пролонг не рекомендуется, если рШКФ составляет менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Применение лекарственного средства КСИГДУО Пролонг противопоказано пациентам с рШКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (см. Раздел «Способ применения и дозы», «Противопоказания», «Особенности применения»).

### Уросепсис и пиелонефрит

В послерегистрационный период у пациентов, принимавших ингибиторы НЗКТГ2, в том числе дапаглифлозин, зарегистрированы случаи серьезных инфекций мочевыводящих путей, в том числе уросепсиса и пиелонефрита, требовали госпитализации. Применение ингибиторов НЗКТГ2 повышает риск возникновения инфекций мочевыводящих путей. Пациентов необходимо обследовать на наличие симптомов инфекций мочевыводящих путей и, при наличии показаний, немедленно назначить соответствующее лечение (см. Раздел «Побочные реакции»).

### Гипогликемия при одновременном применении с инсулином и стимуляторами секреции инсулина

Инсулин и стимуляторы секреции инсулина (например сульфонилмочевина), как известно, вызывают развитие гипогликемии. КСИГДУО Пролонг в сочетании с инсулином или стимулятором секреции инсулина может повысить риск развития

гипогликемии (см. Раздел «Побочные реакции»). Поэтому, чтобы свести к минимуму риск развития гипогликемии, может потребоваться снизить дозы инсулина или стимулятора секреции инсулина при их применении в комбинации с лекарственным средством КСИГДУО Пролонг (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами или другие виды взаимодействий»).

### Некротический фасциит промежности (гангрена Фурнье)

В период послерегистрационного наблюдения у пациентов с сахарным диабетом, получавших ингибиторы H3KTT2, в том числе дапаглифлозин, сообщалось про некротический фасциит промежности (гангрена Фурнье), что является редкой, но серьезной и опасной для жизни некротической инфекцией, которая требует срочного хирургического вмешательства. Случаи регистрировались как у женщин, так и у мужчин. Серьезные последствия включали госпитализацию, многократные операции и смерть.

Пациентов, получающих КСИГДУО Пролонг, следует обследовать на наличие некротического фасциита в случае возникновения боли или болезненной чувствительности, эритемы или отека в области половых органов и промежности и при наличии лихорадки или общего недомогания. В случае подозрения следует немедленно начать лечение антибиотиками широкого спектра действия и, если необходимо, провести хирургическую обработку. В этом случае следует прекратить лечение лекарственным средством КСИГДУО Пролонг, тщательно контролировать уровень глюкозы в крови и назначить альтернативную терапию для гликемического контроля.

### Концентрации витамина B12

Во время контролируемых клинических исследований применения метформина, продолжавшихся в течение 29 недель, примерно у 7% пациентов наблюдалось уменьшение уровней витамина B12 в сыворотке крови ниже нормы, не сопровождалось никакими клиническими проявлениями. Такое снижение, вероятно, обусловлено влиянием комплекса «витамин B12-внутренний фактор Кастла» на абсорбцию витамина B12, может сопровождаться анемией, но при прекращении приема метформина или при назначении витамина B12 быстро исчезает. У некоторых пациентов (с недостаточным уровнем потребления или усвоения витамина B12 или кальция) наблюдается склонность к снижению уровней витамина B12 ниже нормы. Необходимо ежегодно проводить оценку гематологических параметров и каждые 2-3 года определять уровни витамина B12 для контроля любых отклонений у пациентов, получающих лечение лекарственным средством КСИГДУО Пролонг (см. раздел «Побочные реакции»).

### Грибковые инфекции половых органов

Применение дапаглифлозина увеличивает риск развития грибковых инфекций половых органов. Пациенты с наличием в анамнезе грибковых инфекций половых органов были более склонны к развитию грибковых инфекций половых органов (см. Раздел «Побочные реакции»).

Рекомендуемый мониторинг и проведение надлежащего лечения.

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

Дапаглифлозин и метформин не влияют или оказывают незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Если дапаглифлозин применяют в сочетании с сульфонилмочевинами или инсулином, следует предупредить пациентов о риске развития гипогликемии.

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

#### Беременность

#### Краткое описание риска

На основании данных исследований на животных, результаты которых указывают на побочное действие со стороны почек, лекарственное средство КСИГДУО Пролонг не рекомендуется применять во время второго и третьего триместров беременности.

Ограниченных данных по применению лекарственного средства КСИГДУО Пролонг или дапаглифлозина беременным женщинам недостаточно, чтобы определить риск серьезных врожденных пороков развития или выкидышей, связанных с применением препарата. В опубликованных данных исследований применения метформина во время беременности не сообщается про четкую связь применения метформина с риском серьезных врожденных пороков развития или выкидышей (см. «Данные исследований»). Существуют риски для матери и плода, связанные с ненадлежащим контролем сахарного диабета во время беременности (см. «Оценка клинической картины»).

В исследованиях на животных при всех уровнях дозирования отмечались такие побочные явления, как расширение почечной лоханки и тубулярные дилатации, которые были не полностью обратимы, у крыс, которым вводили дапаглифлозин во время развития почек, соответствует позднему периоду второго и третьего триместров беременности у человека; наименьшая доза отвечала экспозиции, в 15 раз превышает таковую при дозе 10 мг (см. «Данные исследований»).

Прогнозируемый риск возникновения тяжелых врожденных пороков развития составляет 6-10% у женщин с прегестационным сахарным диабетом с уровнем HbA1c более 7% и сообщалось на уровне до 20-25% у женщин с уровнем HbA1c более 10%. Прогнозируемый риск выкидышей в указанной группе пациенток неизвестен. Всего в США при клинически подтвержденных беременностях прогнозируемый риск возникновения тяжелых врожденных пороков развития и выкидышей составляет 2-4% и 15-20% соответственно.

### Оценка клинической картины

*Риск для матери и/или развития эмбриона и плода, связанный с заболеванием*

Недостаточно контролируемый сахарный диабет во время беременности увеличивает риск развития диабетического кетоацидоза у матери, преэклампсии, спонтанных выкидышей, преждевременных родов и осложнений при родах. Недостаточно контролируемый сахарный диабет во время беременности увеличивает риск возникновения тяжелых врожденных пороков развития у плода, мертворождения и заболеваемости, связанной с макросомией.

### Данные исследований

*Данные, полученные в ходе исследований с участием людей*

В опубликованных данных послерегистрационных исследований не сообщается про четкую связь между метформином и серьезными врожденными пороками развития, выкидышами или нежелательными последствиями для материнского организма или плода при применении метформина во время беременности. Однако по результатам этих исследований невозможно однозначно установить отсутствие какого-либо риска, связанного с применением метформина, через методологические ограничения, в частности небольшой объем выборки и несоответствие группам применения лекарственного средства сравнения.

*Данные исследований на животных*

#### *Дапаглифлозин*

В исследовании применения дапаглифлозина непосредственно ювенильным крысам с 21 по 90 постнатальный день в дозах 1, 15 или 75 мг/кг/сут сообщалось об увеличении массы почки и повышение частоты расширения почечной лоханки и тубулярных дилатаций при всех уровнях дозирования. Уровень экспозиции в наименьшей исследуемой дозе в 15 раз превышал таковую при клинической дозе 10 мг (на основе данных AUC). Расширение почечной лоханки и тубулярные дилатации, наблюдавшиеся в ювенильных животных, в течение примерно 1-месячного периода полностью не восстанавливались.

В исследовании пренатального и постнатального развития дапаглифлозин вводили самкам крыс с 6-го по 21-й день периода лактации в дозах 1, 15 или 75 мг/кг/сут, а потомство косвенно испытало влияние лекарственного средства во время внутриутробного развития и в течение лактации. Увеличение заболеваемости или степени тяжести расширения почечной лоханки наблюдалась у 21-дневного потомства, которое претерпело лечения в дозе 75 мг/кг/сут (экспозиции дапаглифлозина у матерей и потомства были соответственно в 1415 раз и 137 раз выше такие у человека при клинической дозе 10 мг, по данным AUC). Дозозависимое снижение массы тела потомства наблюдалось при дозах, в 29 или более раз превышали клиническую дозу 10 мг (по данным AUC). Никаких побочных эффектов по конечным результатам развития при дозе 1 мг/кг/сут не наблюдалось (в дозе, в 19 раз превышает клиническую дозу 10 мг, по данным AUC). Такие последствия возникали во время экспозиции лекарственного средства в период развития почек у крыс, соответствует позднему периоду второго и третьего триместров развития плода у человека.

В исследованиях эмбриофетального внутриутробного развития крыс и кроликов дапаглифлозин вводили в течение периода органогенеза, что соответствует первому триместру беременности у человека. У крыс дапаглифлозин не оказывал ни эмбриолетального, ни тератогенного действия в дозах до 75 мг/кг/сут (что по данным AUC в 1441 раз превышает клиническую дозу 10 мг). Дозозависимое влияние на плоды крыс (структурные аномалии и снижение массы тела) возникал только при высоких дозах, составили или превышали 150 мг/кг (что по данным AUC в 2344 раза превышает клиническую дозу 10 мг). Такое воздействие ассоциировалось с токсическим действием препарата на материнский организм. Ни токсического воздействия на внутриутробное развитие кроликов при дозах до 180 мг/кг/сут (что по данным AUC в 1191 раз превышает клиническую дозу 10 мг) не наблюдалось.

### *Метформин гидрохлорид*

Метформин гидрохлорид не проявлял неблагоприятного влияния на развитие плода у беременных крыс линии Спраг-Дуули и кроликов в дозе до 600 мг/кг/сут в период органогенеза. Это составляет уровень экспозиции, в 2-6 раз превышает таковой при клинической дозе 2000 мг с учетом площади поверхности тела (мг/м<sup>2</sup>) для крыс и кроликов соответственно. Определение внутриутробных концентраций демонстрировало частичный плацентарный барьер для метформина.

### Кормление грудью

### Краткое описание риска

До сих пор нет информации о наличии лекарственного средства КСИГДУО Пролонг или дапаглифлозина в грудном молоке человека, об их влиянии на младенцев, находящихся на грудном вскармливании, или о влиянии на продуцирование молока.

Ограниченные данные опубликованных результатов исследований свидетельствуют о наличии метформина в молоке человека (см. «Данные исследований»). Однако пока недостаточно информации о влиянии метформина на младенцев, находящихся на грудном вскармливании, но нет доступной информации о влиянии метформина на продуцирование молока. Дапаглифлозин присутствовал в грудном молоке крыс (см. «Данные исследований»). Однако из-за видоспецифические различия в физиологии лактации клиническая значимость этих данных не является однозначной. Поскольку созревания почек человека происходит внутриутробно (in utero) и в течение первых 2 лет жизни, в период возможного влияния грудного кормления на организм, может быть имеющийся риск для почек человека развивающихся странах.

Из-за потенциально серьезные побочные реакции у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, женщинам рекомендуется не кормить грудью при применении лекарственного средства КСИГДУО Пролонг.

#### Данные исследований

##### *Дапаглифлозин*

Дапаглифлозин присутствовал в молоке крыс в соотношении молоко/плазма 0,49, что свидетельствует о том, что дапаглифлозин и его метаболиты попадают в молоко в концентрации, которая составляет примерно 50% от концентрации в плазме матери. В ювенильных крыс, подвергшихся прямому воздействию дапаглифлозину, имеющийся риск нарушения развития почек (расширение почечной лоханки и тубулярные дилатации) во время созревания.

##### *Метформин гидрохлорид*

Опубликованные результаты клинических исследований в период лактации указывают на наличие метформина в молоке человека, что приводит к воздействию на младенцев доз, примерно составляют 0,11-1% от материнской дозы, скорректированной по массе тела соотношение концентраций метформина в молоке/плазме в пределах 0,13-1. Однако исследования не были предназначены для точного установления риска применения метформина во время кормления грудью из-за небольшого объема выборки и ограниченности данных по нежелательным явлениям, которые наблюдались у новорожденных.

#### Применение женщинам и мужчинам репродуктивного возраста

Необходимо обсуждать с женщинами в предменопаузальный период возможность незапланированной беременности, поскольку терапия метформином может привести к овуляции у некоторых женщин с отсутствием овуляции.

## **Способ применения и дозы**

### ***Перед применением лекарственного средства КСИГДУО Пролонг***

Необходимо контролировать функцию почек перед началом терапии лекарственным средством КСИГДУО Пролонг и периодически в дальнейшем (см. Раздел «Особенности применения»).

У пациентов с уменьшенным объемом межклеточной жидкости необходимо откорректировать это состояние до начала применения лекарственного средства КСИГДУО Пролонг (см. Разделы «Особенности применения» и «Применение особым группам пациентов»).

### ***Рекомендуемая дозировка***

Лекарственное средство КСИГДУО Пролонг следует принимать один раз в сутки, утром, во время еды.

Таблетки лекарственного средства КСИГДУО Пролонг следует глотать целиком, не измельчать, а не ломать и не разжевывать. Иногда неактивные компоненты лекарственного средства КСИГДУО Пролонг выводиться с калом в виде мягкой гидратированной массы, может напоминать таблетку.

Начальную дозу лекарственного средства КСИГДУО Пролонг необходимо подбирать индивидуально, учитывая текущее лечение пациента.

Чтобы улучшить гликемический контроль у пациентов, которые еще не принимали дапаглифлозин, рекомендуемая начальная доза дапаглифлозина составляет 5 мг один раз в сутки.

Рекомендуемая доза дапаглифлозина для снижения риска госпитализации при сердечной недостаточности составляет 10 мг один раз в сутки.

Дозу лекарственного средства можно корректировать в соответствии с эффективностью и переносимости лекарственного средства, не превышая при этом максимальную рекомендуемую суточную дозу 10 мг для дапаглифлозина и 2000 мг для метформина гидрохлорида.

Перед началом лечения лекарственным средством КСИГДУО Пролонг пациенты, которые принимают вечернюю дозу метформина пролонгированного действия,

должны пропустить прием последней дозы.

### *Пациенты с нарушением функции почек*

Применение лекарственного средства КСИГДУО Пролонг противопоказано пациентам с рассчитанной скоростью клубочковой фильтрации (рШКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (см. Разделы «Противопоказания», «Особенности применения», «Применение особым группам пациентов»).

Нет необходимости корректировать дозу лекарственного средства КСИГДУО Пролонг для пациентов с рШКФ, что превышает или равен 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Не рекомендуется применять препарат КСИГДУО Пролонг пациентам с рШКФ менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

### *Прекращение применения лекарственного средства путем проведения обследований с применением йодсодержащих контрастных веществ*

Пациентам, имеющим в анамнезе заболевания печени, алкоголизм или сердечную недостаточность, и пациентам, которым будут вводить йодированные контрастные вещества внутриаартериально, необходимо прекратить применение КСИГДУО Пролонг на время проведения процедуры обследования, предусматривающий введение йодсодержащих контрастных веществ, или к ней. Через 48 часов после процедуры следует повторно оценить рШКФ; если функция почек окажется стабильной, применение КСИГДУО Пролонг можно восстановить (см. раздел «Особенности применения»).

### **Применение особым группам пациентов**

#### *Пациенты пожилого возраста*

Нет необходимости в изменении режима дозирования лекарственного средства КСИГДУО Пролонг для пациентов в зависимости от возраста. Рекомендуется более часто проводить оценку функции почек у пациентов пожилого возраста.

#### *Дапаглифлозин*

В объединенной группе пациентов, принимавших участие в 21 вдвойне слепом контролируемом клиническом исследовании по оценке эффективности применения дапаглифлозина для улучшения гликемического контроля, в общем 1424 (24%) с 5936 пациентов, получавших лечение дапаглифлозином, были в возрасте от 65 лет, а 207 (3,5%) пациентов имели возраст 75 лет и старше. После проведения мониторинга по уровню почечной функции (рШКФ) был сделан вывод, что эффективность применения лекарственного средства пациентами в возрасте до 65 лет и пациентами старше 65 лет была похожей. У пациентов в

возрасте  $\geq 65$  лет побочные реакции в виде гипотензии возникли у большего процента тех, кого лечили дапаглифлозином (см. Разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

### *Метформин гидрохлорид*

Контролируемые клинические исследования применения метформина не предусматривали достаточного количества пациентов пожилого возраста, чтобы определить, ответ на применение лекарственного средства у пациентов пожилого возраста отличается от ответа у пациентов младшего возраста. В общем дозу для пожилых пациентов следует подбирать с осторожностью, начиная с нижнего значения диапазона доз, учитывая большую частоту ухудшения функции печени, почек или сердца, а также наличие сопутствующих заболеваний или применение лекарственных средств и более высокий риск развития лактоацидоза. Пациентам пожилого возраста рекомендуется более частая оценка функции почек (см. Раздел «Особенности применения»).

### *Нарушение функции почек*

#### *Дапаглифлозин*

Применение дапаглифлозина не рекомендуется, если рШКФ составляет менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения») и противопоказано пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени (рШКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) или терминальной стадией болезни почек (см. раздел «Противопоказания»).

Применение дапаглифлозина изучалось в двух испытаниях гликемического контроля, которые включали пациентов с нарушением функции почек средней степени (рШКФ от 45 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и рШКФ от 30 до 60 мл/мин / 1,73 м<sup>2</sup>). Профиль безопасности дапаглифлозина у пациентов с рШКФ от 45 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> был сходен с таковым в общей популяции пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Хотя у пациентов группы применения дапаглифлозина отмечалось снижение рШКФ по сравнению с группой плацебо, рШКФ обычно возвращалась к исходным значениям после прекращения лечения. У пациентов с нарушением функции почек, принимающих дапаглифлозин для гликемического контроля, отмечается выше вероятность возникновения артериальной гипотензии и риск острого поражения почек. В исследовании с участием пациентов с рШКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у 13 пациентов, получавших дапаглифлозин, наблюдались переломы костей по сравнению с отсутствием переломов у тех пациентов, которые получали плацебо.

### *Метформин гидрохлорид*

Метформин в значительной степени выводится почками, поэтому риск накопления метформина в организме возрастает с увеличением тяжести нарушения функции почек. Применение лекарственного средства КСИГДУО Пролонг противопоказано при почечной недостаточности тяжелой степени, пациентам с рассчитанной скоростью клубочковой фильтрации (рШКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (см. Разделы «Способ применения и дозы», «Противопоказания», «Особенности применения» и «Фармакологические свойства»).

### *Нарушение функции печени*

Применение метформина у пациентов с нарушениями функции печени было связано с некоторыми случаями молочнокислого ацидоза. КСИГДУО Пролонг не рекомендуется пациентам с нарушениями функции печени (см. Раздел «Особенности применения»).

### **Дети**

Безопасность и эффективность применения лекарственного средства КСИГДУО Пролонг педиатрическим пациентам (в возрасте до 18 лет) не установлены.

### **Передозировка**

#### *Дапаглифлозин*

Во время клинических исследований дапаглифлозина никаких сообщений о передозировке дапаглифлозином не поступало. В случае передозировки необходимо обратиться в токсикологический центр. Также целесообразным будет проведение поддерживающих мероприятий в зависимости от клинического состояния пациента. Выведение дапаглифлозина с помощью гемодиализа не изучали.

#### *Метформин гидрохлорид*

Были зарегистрированы случаи передозировки метформина гидрохлорида, в частности применение лекарственного средства в дозах > 50 г. О развитии лактатацидоза сообщалось примерно в 32% случаев передозировки метформина (см. Раздел «Особенности применения»). Метформин поддается диализу с клиренсом в 170 мл/мин в условиях надлежащей гемодинамики. Таким образом, для пациентов, у которых подозревается передозировка метформином, гемодиализ может быть полезным для выведения накопленного лекарственного средства.

### **Побочные реакции**

## ***Данные клинических исследований***

Поскольку клинические испытания проводятся в разных условиях, то частоту побочных реакций, которая наблюдается в клинических испытаниях конкретного лекарственного средства, нельзя непосредственно сравнить с частотами в клинических испытаниях других лекарственных средств, а полученные показатели могут не отражать реальную частоту побочных реакций, наблюдается в клинической практике.

### ***Дапаглифлозин и метформин гидрохлорид***

Для оценки безопасности были использованы данные, полученные с участием предварительно определенной группы пациентов в составе 8 краткосрочных плацебо-контролируемых исследований сопутствующего применения дапаглифлозину и метформина немедленного или замедленного высвобождения. В эту объединенную группу исследований были включены несколько дополнительных исследований: исследования монотерапии метформином и исследования комбинированного применения ингибитора дипептидилпептидазы-4 (ДПП4) и метформина или инсулина и метформина, 2 исследования ранней комбинированной терапии метформином, а также 2 исследования с участием пациентов с сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарным диабетом 2-го типа, которые получали свое обычное лечение (метформин как базовая терапия). Для участия в исследованиях, при которых обеспечивалось проведение базовой терапии с применением или без применения метформина, в объединенную группу 8 плацебо-контролируемых исследований были включены только те пациенты, которые получали лечение метформином. В ходе проведения этих 8 исследований 983 пациентов один раз в сутки получали лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг и метформином и 1185 пациентов получали плацебо и метформин. В этих 8 исследованиях средняя продолжительность экспозиции составила 23 недели. Средний возраст популяции составлял 57 лет, 2% людей были старше 75 лет. 54% популяции составляли мужчины; 88% лиц были европеоидной расы, 6% - азиатского происхождения и 3% - негроидной расы или афроамериканцы. На исходном уровне участники исследования имели сахарный диабет со средней продолжительностью 8 лет; средний уровень гемоглобина A1c (HbA1c) составлял 8,4%; у 90% пациентов функция почек была нормальной или с незначительными изменениями, у 10% пациентов отмечалось умеренное нарушение функции почек.

Общая частота побочных реакций в объединенной группе пациентов (в 8 краткосрочных плацебо-контролируемых исследованиях), получавших лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг и метформином, составила 60,3% по сравнению с 58,2% в группе применения плацебо и группе лечения метформином. Частота

случаев прекращения терапии из-за развития побочных реакций у пациентов, получавших лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг и метформинном, составила 4% по сравнению с 3,3% в группе применения плацебо и группе лечения метформинном. Наиболее частыми реакциями, которые привели к прекращению лечения и были зарегистрированы по крайней мере у 3 пациентов, получавших лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг и метформинном, были нарушения функции почек (0,7%), повышение уровня креатинина в крови (0,2%) , снижение почечного клиренса креатинина (0,2%) и инфекции мочевыводящих путей (0,2%).

В таблице ниже приводятся наиболее частые побочные реакции, связанные с применением дапаглифлозина и метформина. Эти побочные реакции отсутствовали на исходном уровне, регистрировались чаще в группе лечения дапаглифлозином и метформинном, чем в группе применения плацебо, и наблюдались по крайней мере у 2% пациентов, получавших лечение или дапаглифлозином в дозе 5 мг, или дапаглифлозином в дозе 10 мг.

Таблица 5. Побочные реакции, зарегистрированные в плацебо-контролируемых исследованиях у  $\geq 2\%$  пациентов, получавших лечение дапаглифлозином и метформинном

| Побочная реакция                              | % пациентов                                                      |                                               |                                                |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                               | Анализ данных 8 объединенных плацебо-контролируемых исследований |                                               |                                                |
|                                               | Плацебо и метформин N = 1185                                     | Дапаглифлозин в дозе 5 мг и метформин N = 410 | Дапаглифлозин в дозе 10 мг и метформин N = 983 |
| Грибковые инфекции половых органов у женщин * | 1,5                                                              | 9,4                                           | 9,3                                            |
| Назофарингит                                  | 5,9                                                              | 6,3                                           | 5,2                                            |
| Инфекции мочевыводящих путей †                | 3,6                                                              | 6,1                                           | 5,5                                            |
| Диарея                                        | 5,6                                                              | 5,9                                           | 4,2                                            |
| Головная боль                                 | 2,8                                                              | 5,4                                           | 3,3                                            |

|                                               |     |     |     |
|-----------------------------------------------|-----|-----|-----|
| Грибковые инфекции половых органов у мужчин ‡ | 0   | 4,3 | 3,6 |
| Грипп                                         | 2,4 | 4,1 | 2,6 |
| Тошнота                                       | 2,0 | 3,9 | 2,6 |
| Боль в спине                                  | 3,2 | 3,4 | 2,5 |
| Головокружение                                | 2,2 | 3,2 | 1,8 |
| Кашель                                        | 1,9 | 3,2 | 1,4 |
| Запор                                         | 1,6 | 2,9 | 1,9 |
| Дислипидемия                                  | 1,4 | 2,7 | 1,5 |
| Фарингит                                      | 1,1 | 2,7 | 1,5 |
| Увеличение частоты мочеиспускания §           | 1,4 | 2,4 | 2,6 |
| Дискомфорт при мочеиспускании                 | 1,1 | 2,2 | 1,6 |

\* Грибковые инфекции половых органов включают в себя такие побочные реакции (перечислены в порядке убывания частоты, которые наблюдаются у женщин): вульвовагинальные грибковая инфекция, вагинальная инфекция, инфекция половых органов, вульвовагинит, грибковая инфекция половых органов, кандидозный вульвовагинит, абсцесс вульвы, генитальный кандидоз и бактериальный вагинит. (Количество (N) женщин: плацебо и метформин = 534, дапаглифлозин в дозе 5 мг и метформин = 223, дапаглифлозин в дозе 10 мг и метформин = 430).

† Инфекции мочевыводящих путей включают в себя такие побочные реакции (перечислены в порядке убывания частоты): инфекция мочевыводящих путей, цистит, пиелонефрит, уретрит и простатит.

‡ Грибковые инфекции половых органов включают в себя такие побочные реакции (перечислены в порядке убывания частоты, которые наблюдаются у мужчин): баланит, грибковая инфекция половых органов, кандидозный баланит, генитальный кандидоз, инфекция половых органов, воспаление крайней плоти, баланопостит.

(Количество (N) мужчин: плацебо и метформин = 651, дапаглифлозин в дозе 5 мг и метформин = 187, дапаглифлозин в дозе 10 мг и метформин = 553).

§ Увеличение частоты мочеиспускания включает в себя такие побочные реакции (перечислены в порядке убывания частоты): поллакиурия, полиурия и повышенный диурез.

### *Метформин гидрохлорид*

В плацебо-контролируемых исследованиях монотерапии метформином замедленного высвобождения случаи диареи и тошноты/рвоты сообщалось в > 5% пациентов, получавших лечение метформином, и чаще, чем у пациентов из группы применения плацебо (диарея: 9,6% по сравнению с 2,6% , тошнота/рвота 6,5% по сравнению с 1,5%). Появление диареи привело к прекращению применения исследуемого лекарственного средства в 0,6% пациентов, получавших лечение метформином замедленного высвобождения.

### *Анализ объединенных данных 12 плацебо-контролируемых исследований лечения дапаглифлозином в дозе 5 и 10 мг*

#### *Дапаглифлозин*

Данные, представленные в таблице, полученные в ходе проведения 12 плацебо-контролируемых исследований продолжительностью от 12 до 24 недель. В 4 исследованиях дапаглифлозин применялся в качестве монотерапии, в 8 исследованиях дапаглифлозин применялся как дополнение к основной терапии гипогликемическими лекарственными средствами или в составе комбинированной терапии с метформином.

Эти данные отражают действие дапаглифлозина в 2338 пациентов со средней продолжительностью экспозиции 21 неделю. Пациенты получали плацебо (N = 1393), дапаглифлозин в дозе 5 мг (N = 1145) или дапаглифлозин в дозе 10 мг (N = 1193) один раз в сутки.

Средний возраст популяции составлял 55 лет и 2% человек были старше 75 лет. 50% популяции составляли мужчины; 81% лиц были европеоидной расы, 14% - азиатского происхождения и 3% - негроидной расы или афроамериканцы. На исходном уровне участники исследования имели сахарный диабет со средней продолжительностью 6 лет средний уровень HbA1c составил 8,3%; 21% участников исследования имели подтверждены микрососудистые осложнения сахарного диабета. Функция почек на исходном уровне была нормальной или слегка нарушенной у 92% пациентов, умеренно нарушенной - у 8% пациентов (средняя рШКФ - 86 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

В таблице ниже приводятся наиболее частые побочные реакции, связанные с применением дапаглифлозина. Эти побочные реакции отсутствовали на

исходном уровне, регистрировались чаще в группе лечения дапаглифлозином, чем в группе применения плацебо, и наблюдались по крайней мере у 2% пациентов, получавших лечение дапаглифлозином в дозе 5 мг или 10 мг.

Таблица 6. Побочные реакции, зарегистрированные в плацебо-контролируемых исследованиях у  $\geq 2\%$  пациентов, получавших лечение дапаглифлозином

| Побочная реакция                              | % пациентов                                                       |                             |                              |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
|                                               | Анализ объединенных данных 12 плацебо-контролируемых исследований |                             |                              |
|                                               | Плацебо N = 1393                                                  | Дапаглифлозин 5 мг N = 1145 | Дапаглифлозин 10 мг N = 1193 |
| Грибковые инфекции половых органов у женщин * | 1,5                                                               | 8,4                         | 6,9                          |
| Назофарингит                                  | 6,2                                                               | 6,6                         | 6,3                          |
| Инфекции мочевыводящих путей †                | 3,7                                                               | 5,7                         | 4,3                          |
| Боль в спине                                  | 3,2                                                               | 3,1                         | 4,2                          |
| Увеличение частоты мочеиспускания ‡           | 1,7                                                               | 2,9                         | 3,8                          |
| Грибковые инфекции половых органов у мужчин § | 0,3                                                               | 2,8                         | 2,7                          |
| Тошнота                                       | 2,4                                                               | 2,8                         | 2,7                          |
| Грипп                                         | 2,3                                                               | 2,7                         | 2,3                          |
| Дислипидемия                                  | 1,5                                                               | 2,1                         | 2,5                          |
| Запор                                         | 1,5                                                               | 2,2                         | 1,9                          |
| Дискомфорт при мочеиспускании                 | 0,7                                                               | 1,6                         | 2,1                          |
| Боль в конечностях                            | 1,4                                                               | 2,0                         | 1,7                          |

\* Грибковые инфекции половых органов включают в себя такие побочные реакции (перечислены в порядке убывания частоты, которая наблюдается у женщин): вульвовагинальные грибковая инфекция, вагинальная инфекция,

кандидозный вульвовагинит, вульвовагинит, инфекция половых органов, генитальный кандидоз, грибковая инфекция половых органов, вульвит, инфекция мочеполового тракта, абсцесс вульвы и бактериальный вагинит. (Количество (N) женщин: плацебо = 677, дапаглифлозин в дозе 5 мг = 581, дапаглифлозин в дозе 10 мг = 598).

† Инфекции мочевыводящих путей включают в себя такие побочные реакции (перечислены в порядке убывания частоты): инфекция мочевыводящих путей, цистит, инфекция мочевыводящих путей, вызванная *Escherichia*, инфекция мочеполового тракта, пиелонефрит, тригонит, уретрит, почечная инфекция и простатит.

‡ Увеличение частоты мочеиспускания включает в себя такие побочные реакции (перечислены в порядке убывания частоты): поллакиурия, полиурия и повышенный диурез.

§ Грибковые инфекции половых органов включают в себя такие побочные реакции, перечислены в порядке уменьшения частоты, сообщенной для мужчин): баланит, грибковая инфекция половых органов, кандидозный баланит, генитальный кандидоз, инфекция половых органов у мужчин, инфекция полового члена, баланопостит, инфекционный баланопостит, инфекция половых органов, воспаление крайней плоти. (Количество (N) мужчин: плацебо = 716, дапаглифлозин в дозе 5 мг = 564, дапаглифлозин в дозе 10 мг = 595).

#### *Анализ объединенных данных 13 плацебо-контролируемых исследований лечения дапаглифлозином в дозе 10 мг*

Безопасность и переносимость дапаглифлозина в дозе 10 мг также были оценены по данным плацебо-контролируемых исследований. Данные включали в себя данные/результаты 13 плацебо-контролируемых исследований, в том числе 3 исследования монотерапии, 9 исследований дополнение дапаглифлозина к основной терапии гипогликемическими лекарственными средствами, а также исследования ранней комбинированной терапии метформином. В ходе проведения этих 13 исследований 2360 пациентов один раз в сутки получали лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг со средней продолжительностью экспозиции 22 недели. Средний возраст популяции составлял 59 лет, и 4% лиц в возрасте от 75 лет. 58% популяции составляли мужчины; 84% лиц были европеоидной расы, 9% - азиатского происхождения и 3% - негроидной расы или афроамериканцы. На исходном уровне участники исследования имели сахарный диабет со средней продолжительностью 9 лет средний уровень HbA1c составил 8,2%; 30% участников исследования имели подтверждено микрососудистая заболевания. Функция почек на исходном уровне была нормальной или слегка

нарушенной у 88% пациентов, умеренно нарушенной - у 11% пациентов (средняя рШКФ - 82 мл/мин/1,73 м2).

### *Уменьшение внутрисосудистого объема*

Дапаглифлозин вызывает осмотический диурез, что может привести к снижению внутрисосудистого объема. Побочные реакции, связанные с истощением объема (включая сообщения об обезвоживании, гиповолемии, ортостатической гипотензии или артериальной гипотензии), для групп исследований, которые объединяли 12 и 13 краткосрочных плацебо-контролируемых исследований, и для исследования DECLARE, приведены в таблице ниже (см. также раздел «Особенности применения. Артериальная гипотензия»).

Таблица 7. Побочные реакции, связанные с уменьшением внутрисосудистого объема \*, в клинических исследованиях применения дапаглифлозину

|                                                           | Анализ данных 12 объединенных плацебо-контролируемых исследований |                            |                            | Анализ данных 13 объединенных плацебо-контролируемых исследований |                             |                            |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|                                                           | Плацебо                                                           | Дапаглифлозин<br>5 мг      | Дапаглифлозин<br>10 мг     | Плацебо                                                           | Дапаглифлозин<br>10 мг      | Плацебо                    |
| <b>Общее количество участников исследования<br/>N (%)</b> | N=1393<br><br>5<br>(0,4 %)                                        | N=1145<br><br>7<br>(0,6 %) | N=1193<br><br>9<br>(0,8 %) | N=2295<br><br>17<br>(0,7 %)                                       | N=2360<br><br>27<br>(1,1 %) | N=85<br><br>207<br>(2,4 %) |
| <b>Подгруппа пациентов, n (%)</b>                         |                                                                   |                            |                            |                                                                   |                             |                            |
| Пациенты, получающие петлевые диуретики                   | n=55<br><br>1<br>(1,8 %)                                          | n=40<br><br>0              | n=31<br><br>3<br>(9,7 %)   | n=267<br><br>4<br>(1,5 %)                                         | n=236<br><br>6<br>(2,5 %)   | n=93<br><br>57<br>(6,1 %)  |

|                                                                                                                  |                       |                       |                       |                       |                        |                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| Пациенты с нарушением функции почек средней степени тяжести с рШКФ $\geq 30$ и $< 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | n=107<br>2<br>(1,9 %) | n=107<br>1<br>(0,9 %) | n=89<br>1<br>(1,1 %)  | n=268<br>4<br>(1,5 %) | n=265<br>5<br>(1,9 %)  | n=65<br>30<br>(4,6 %)  |
| Пациенты в возрасте $\geq 65$ лет                                                                                | n=276<br>1<br>(0,4 %) | n=216<br>1<br>(0,5 %) | n=204<br>3<br>(1,5 %) | n=711<br>6<br>(0,8 %) | n=665<br>11<br>(1,7 %) | n=39<br>121<br>(3,1 %) |

Уменьшение внутрисосудистого объема включает сообщение об обезвоживании, гиповолемии, ортостатической гипотензии или артериальной гипотензии.

### **Гипогликемия**

Частота эпизодов гипогликемии, которые были зарегистрированы во время проведения исследования, приведена в таблице ниже. Эпизоды гипогликемии наблюдались чаще, когда дапаглифлозин добавляли к сульфонилмочевины или инсулина (см. Раздел «Особенности применения»).

Таблица 8. Частота эпизодов гипогликемии \* тяжелой степени и гипогликемии с уровнем глюкозы  $< 54$  мг/дл † в контролируемых клинических исследованиях

|                                                                      | Плацебо | Дапаглифлозин 5 мг | Дапаглифлозин 10 мг |
|----------------------------------------------------------------------|---------|--------------------|---------------------|
| <b>Добавление метформина (24 недели)</b>                             | N=137   | N=137              | N=135               |
| Эпизоды тяжелой степени [n (%)]                                      | 0       | 0                  | 0                   |
| Уровень глюкозы $< 54$ мг/дл [n (%)]                                 | 0       | 0                  | 0                   |
| <b>Добавление ингибитора ДПП4 (с или без метформина) (24 недели)</b> | N=226   | -                  | N=225               |

|                                                          |           |           |           |
|----------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Эпизоды тяжелой степени [n (%)]                          | 0         | -         | 1 (0,4)   |
| Уровень глюкозы <54 мг/дл [n (%)]                        | 1 (0,4)   | -         | 1 (0,4)   |
| <b>Добавление к инсулину с другими ППД ‡ (24 недели)</b> | N=197     | N=212     | N=196     |
| Эпизоды тяжелой степени [n (%)]                          | 1 (0,5)   | 2 (0,9)   | 2 (1,0)   |
| Уровень глюкозы <54 мг/дл [n (%)]                        | 43 (21,8) | 55 (25,9) | 45 (23,0) |

\* Эпизоды гипогликемии тяжелой степени были определены как серьезные нарушения сознания или поведения, требовали предоставления внешней (посторонней) помощи и отмечались быстрым восстановлением независимо от уровня глюкозы.

† Эпизоды гипогликемии с уровнем глюкозы <54 мг/дл (3 ммоль/л) определялись как эпизоды гипогликемии, отвечающих критериям уровня глюкозы, а также не были квалифицированы как эпизоды тяжелой степени.

‡ ППД = лечения пероральными противодиабетическими лекарственными средствами.

В исследовании DECLARE эпизоды гипогликемии тяжелой степени наблюдались у 58 (0,7%) с 8574 пациентов, получавших лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг, и в 83 (1,0%) с 8569 пациентов, получавших плацебо.

### ***Грибковые инфекции половых органов***

Грибковые инфекции половых органов чаще регистрировались при лечении дапаглифлозином. Грибковые инфекции половых органов в 12 плацебо-контролируемых исследованиях наблюдались у 0,9% пациентов, получавших плацебо, в 5,7% пациентов, получавших лечение дапаглифлозином в дозе 5 мг, и у 4,8% пациентов, получавших лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг. Через развитие инфекции половых органов досрочно прекратили участие в исследовании 0% пациентов, получавших плацебо, и 0,2% пациентов, получавших лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг. Инфекции чаще наблюдались у женщин, чем у мужчин (см. Таблицу 6). Наиболее частыми сообщаемых грибковыми инфекциями половых органов были вульвовагинальные грибковые инфекции у женщин и баланит у мужчин.

У пациентов с грибковыми инфекциями половых органов в анамнезе чаще регистрировались грибковые инфекции половых органов во время исследования чем у пациентов, у которых в анамнезе такие инфекции отсутствовали (10,0%, 23,1% и 25,0% по сравнению с 0,8 %, 5,9% и 5,0% в группе применения плацебо, дапаглифлозина в дозе 5 мг и дапаглифлозина в дозе 10 мг соответственно). В исследовании DECLARE серьезные грибковые инфекции половых органов регистрировались в <0,1% пациентов, получавших лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг, и в <0,1% пациентов, получавших плацебо. Грибковые инфекции половых органов, стали причиной отмены исследуемого препарата, регистрировались в 0,9% пациентов, получавших лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг, и в <0,1% пациентов, получавших плацебо.

### ***Реакции гиперчувствительности***

Во время лечения дапаглифлозином сообщалось о реакции гиперчувствительности (например, ангионевротический отек, крапивница, повышенная чувствительность к лекарственному средству). Во время клинических исследований серьезные анафилактические реакции и тяжелые побочные реакции со стороны кожи и случаи ангионевротического отека наблюдались у 0,2% пациентов, получавших лечение лекарственным средством сравнения, и у 0,3% пациентов, получавших лечение дапаглифлозином. Если возникают реакции гиперчувствительности, необходимо прекратить применение дапаглифлозину; лечение проводят в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи до исчезновения симптомов.

### ***Кетоацидоз***

В исследовании DECLARE о явлениях диабетического кетоацидоза сообщалось у 27 из 8574 пациентов группы лечения дапаглифлозином и у 12 из 8569 пациентов группы плацебо. Наблюдаемые эпизоды равномерно распределились в течение периода исследования.

### ***Лабораторные исследования и контроль***

#### ***Повышение уровня креатинина в сыворотке крови и уменьшение рШКФ***

##### ***Дапаглифлозин***

Начало лечения дапаглифлозином вызывает повышение уровня креатинина в сыворотке крови и уменьшение рШКФ. У пациентов с нормальной или слегка нарушенной функцией почек на исходном уровне показатели сывороточного креатинина и рШКФ вернулись к исходным значениям на неделе 24. Стойкие

снижение рШКФ были замечены у пациентов с умеренными нарушениями функции почек (рШКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакологические свойства»).

### ***Увеличение гематокрита***

#### *Дапаглифлозин*

В объединенной группе пациентов, принимавших участие в 13 плацебо-контролируемых исследованиях, увеличение по сравнению с исходным уровнем средних показателей гематокрита наблюдалось у пациентов, получавших лечение дапаглифлозином, начиная с недели 1, и продолжалось до недели 16, когда разница между средними показателями гематокрита по сравнению со средними показателями гематокрита на исходном уровне достигла максимальных значений. На неделе 24 средние отклонения показателей гематокрита по сравнению с исходным уровнем составляли - 0,33% в группе применения плацебо и 2,30% в группе лечения дапаглифлозином в дозе 10 мг. На неделе 24 показатели гематокрита на уровне > 55% были зарегистрированы у 0,4% пациентов, получавших плацебо, и у 1,3% пациентов, получавших лечение дапаглифлозином в дозе 10 мг.

### ***Повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в случае применения дапаглифлозина***

#### *Дапаглифлозин*

В объединенной группе пациентов, принимавших участие в 13 плацебо-контролируемых исследованиях, изменение по сравнению с исходным уровнем средних значений показателей липидного обмена отмечалась в группе пациентов, получавших лечение дапаглифлозином по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Средний процент по сравнению с исходным уровнем на неделе 24 изменился на 0,0% по сравнению с 2,5% для общего холестерина и на 1,0% по сравнению с 2,9% для холестерина ЛПНП в группе применения плацебо и группе лечения дапаглифлозином в дозе 10 мг соответственно. В исследовании DECLARE средние значения по сравнению с исходным уровнем через 4 года изменились на 0,4 мг/дл против -4,1 мг/дл для общего холестерина на -2,5 мг/дл против -4,4 мг/дл для холестерина ЛПНП в группе лечения дапаглифлозином в дозе 10 мг и плацебо соответственно.

### ***Концентрации витамина B12***

#### *Метформин гидрохлорид*

Во время клинических исследований применения метформина, продолжавшихся в течение 29 недель, примерно у 7% пациентов наблюдалось уменьшение уровней витамина B12 в сыворотке крови ниже нормы.

### ***Опыт послерегистрационного применения***

#### *Дапаглифлозин*

В течение послерегистрационного периода применения дапаглифлозина выявлены дополнительные побочные реакции. Поскольку данные об этих реакции получаются в виде добровольных сообщений популяции неизвестной численности, обычно невозможно достоверно оценить частоту их возникновения или установить связь с применением лекарственного средства: кетоацидоз; острое поражение почек, уросепсис и пиелонефрит, некротический фасциит промежности (гангрена Фурнье), сыпь.

#### *Метформин гидрохлорид*

Холестатическое, гепатоцеллюлярной и смешанное гепатоцеллюлярной поражения печени

### ***Сообщение о подозреваемых побочные реакции***

Важно сообщать про подозреваемые побочные реакции в послерегистрационный период применения лекарственного средства. Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг соотношения польза/риск применения лекарственного средства. Специалисты в области здравоохранения обязаны сообщать о любых случаях подозреваемых побочных реакций через национальную систему отчетности.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре ниже 30 °С. Хранить в оригинальной упаковке.  
Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 7 таблеток в блистере, по 4 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

АстраЗенека Фармасьютикалс ЛПП.

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

4601 Хайуэй 62 Ист, Маунт Вернон, IN, 47620, США.

**Источник инструкции**

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