



TƏSDİQ EDİLMİŞDİR  
Azərbaycan Respublikası  
Səhiyyə Nazirliyi  
Farmakoloji və Farmakopeya  
Ekspert Şurasının sədri

E.M.Ağayev

25 aprel 2024-cü il

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

**DİAKOR** 10 mq örtüklü tabletlər  
DIACOR

**Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı:** Dapaqliflozin

#### **Tərkibi**

**Təsiredici maddə:** 1 tabletin tərkibində 10 mq dapaqliflozin vardır.

**Köməkçi maddələr:** mikrokristallik sellüloza PH 112, susuz laktoza, krospovidon, kolloidal silisium dioksid, maqnezium stearat.

**Örtük:** sarı opadri II 85F220063 (polivinil spirti, makroqol/PEG, talk, titan dioksid (E171), sarı dəmir oksidi (E172)).

#### **Təsviri**

Sarı rəngli, uzunsov, örtüklü tabletlərdir.

#### **Farmakoterapevtik qrupu**

Şəkərli diabetin müalicəsində istifadə olunan preparatlar, natrium-qlükoza daşıyıcı zülalı-tip 2 (SGLT2) inhibitorları.

**ATC kodu:** A10BK01.

#### **Farmakoloji xüsusiyyətləri**

##### **Farmakodinamikası**

##### **Təsir mexanizmi**

Dapaqliflozin yüksək potensiala malik ( $K_i$ : 0.55 nM), seçici və geri dönmə bilən SGLT2 inhibitorudur. SGLT2 zülalının dapaqliflozin vasitəsilə inhibisiyası proksimal böyrək borucuqlarında qlükozanın yumaqçıq filtratından reabsorbsiyasının azalmasına, eyni zamanda natriumun reabsorbsiyasının azalmasına, həmçinin qlükozanın sidiklə xaric olunmasına və osmotik diurezə səbəb olur. Beləliklə, dapaqliflozin natriumun distal borucuqlara daşınmasını artıraraq, borucuqlarla yumaqçıqlar arasında əks əlaqəni artırır və yumaqçıqdaxili təzyiği azaldır. Bu isə osmotik diurezlə birlikdə, yüklənmə həcminin, qan təzyiqinin, həmçinin ön yükləmə və post yükləmə həcminin azalmasına səbəb olur, bu da öz növbəsində ürəyin remodelləşməsinə və böyrəklərin funksiyasının saxlanmasına müsbət təsir göstərir. Digər təsirlərinə hematokritin artması və bədən çəkisinin azalması aiddir. DAPA-HF və DAPA-SKD tədqiqatlarında nümayiş olunduğu kimi, dapaqliflozinin ürəyə və böyrəklərə göstərdiyi müsbət təsir yalnız qanda qlükozanın miqdarını azaltmasından asılı deyil və bu təsir yalnız şəkərli diabeti olan xəstələrlə məhdudlaşmır.

Dapaqliflozin qlükozanın böyrəklərdən reabsorbsiyasını azaltmaqla, acliq və toxluq şəkərinin miqdarını azaldır və qlükozanın sidiklə xaric olunmasını təmin edir. Qlükozanın xaric olunması (qlükoretik təsir) ilk dozanın qəbulundan sonra müşahidə olunur, dozalar arası 24 saatlıq interval zamanı davam edir və

müalicə müddəti ərzində saxlanılır. Bu təsir mexanizmi vasitəsilə böyrəklər vasitəsilə xaric olunan qlükozanın miqdarı qlükozanın qandakı konsentrasiyasından və yumaqçıq filtrasiyasının sürətindən asılıdır. Buna görə də, qanda qlükozanın səviyyəsi normal olan könüllülərdə, dapaqliflozinin hipoglikemiyaya səbəb olması ehtimalı azdır. Dapaqliflozin hipoglikemiyaya qarşı cavab reaksiyası olaraq, endogen qlükozanın normal sintez prosesinə təsir etmir. Dapaqliflozinin təsir mexanizmi insulinin sekresiyasından və insulinin təsirindən asılı deyil. Dapaqliflozinlə aparılan klinik tədqiqatlarda beta hüceyrələrin funksiyası üçün hemostaz modelinin qiymətləndirilməsində (HOMA beta hüceyrələri) yaxşılaşma müşahidə olunmuşdur.

SGLT2 seçici olaraq böyrəklərdə ekspressiya olunur. Dapaqliflozin qlükozanın periferik toxumalara daşınmasında mühüm rol oynayan digər qlükoza daşıyıcılarını inhibə etmir və qlükozanın absorpsiyasına cavabdeh olan, bağırsaqdakı ən mühüm daşıyıcı olan SGLT1 ilə müqayisədə, SGLT2 daşıyıcısına 1400 dəfə daha çox seçici təsir göstərir.

#### *Farmakodinamik təsirləri*

Sağlam könüllülərdə və 2-ci tip şəkərli diabeti olan xəstələrdə dapaqliflozinin təyindən sonra, sidiklə xaric olunan qlükozanın miqdarının artması müşahidə olunmuşdur. 2-ci tip şəkərli diabeti olan xəstələrə 12 həftə ərzində gündəlik 10 mq dozada dapaqliflozinin təyini zamanı 10 gün ərzində təqribən 70 q qlükoza xaric olunurdu (gündəlik 280 kilokaloriyə ekvivalent). 2 il ərzində gündə bir dəfə 10 mq dozada dapaqliflozin qəbul edən 2-ci tip şəkərli diabeti olan xəstələrdə qlükozanın sidiklə xaric olunmasının saxlanmasını sübut edən dəlillər mövcuddur.

2-ci tip şəkərli diabeti olan şəxslərdə dapaqliflozinin istifadəsi zamanı qlükozanın sidiklə xaric olunması həm də osmotik diurezə və sidiyin həcmnin artmasına səbəb olur. 10 mq dapaqliflozinlə müalicə olunan şəkərli diabetli xəstələrdə sidiyin həcmnin artması 12 həftə ərzində davam edirdi və təqribi həcmi gündəlik 375 ml idi. Sidiyin həcmnin artması natriumun sidiklə xaric olunmasının bir qədər və keçici artması ilə əlaqədar idi, halbuki bu zaman zərdabda natriumun miqdarında dəyişikliklər müşahidə olunmurdu.

Bundan əlavə, sidiklə xaric olunan sidik turşusunun miqdarı da keçici olaraq artırdı (3-7 gün ərzində), bu isə qan zərdabında sidik turşusunun konsentrasiyasının davamlı azalması ilə müşayiət olunurdu. 24-cü həftədə sidik turşusunun konsentrasiyası -48,3 mikromol/l-dən -18,3 mikromol/l-ə qədər azalmışdır (-0.87 mq/dl-dən-0.33 mq/dl-ə).

#### *Farmakokinetikası*

##### *Sorulması*

Dapaqliflozin ağızdan qəbul olunduqdan sonra sürətlə və yaxşı absorpsiya olunur. Plazmada maksimal konsentrasiyası ( $C_{max}$ ) acqarına qəbuldan 2 saat sonra müşahidə olunur. Gündə bir dəfə 10 mq dozada dapaqliflozinin qəbulundan sonra tarazlıq vəziyyətində orta  $C_{max}$  and  $AUC_{\tau}$  göstəriciləri müvafiq olaraq, 158 nq/ml və 628 nq saat/ml idi. 10 mq dapaqliflozinin ağızdan qəbul edildikdən sonra mütləq oral biotransformasiyası 78%-dir. Yağlı qida ilə birlikdə qəbulu dapaqliflozinin  $C_{max}$  göstəricisinin 50%-ə qədər azalmasına,  $T_{max}$  göstəricisinin təqribən 1 saat uzanmasına səbəb olur, lakin  $AUC$  göstəricisi acqarına qəbul ilə müqayisədə dəyişmir. Bu dəyişikliklər klinik cəhətdən əhəmiyyətli hesab olunmur. Buna görə də, DIAKOR yeməkdən əvvəl və ya yeməklə birlikdə qəbul edilə bilər.

##### *Paylanması*

Dapaqliflozinin 91%-i zülallarla birləşir. Zülallarla birləşmə dərəcəsi müxtəlif xəstəliklər zamanı dəyişmir (məsələn, böyrək və ya qaraciyər çatışmazlığı). Dapaqliflozinin tarazlıq vəziyyətində orta paylanma həcmi 118 litrdir.

##### *Biotransformasiyası*

Dapaqliflozin intensiv metabolizmə uğrayaraq, qeyri-aktiv metabolit sayılan dapaqliflozin 3-O-qlükuronidə qədər parçalanır. Dapaqliflozin 3-O-qlükuronid və ya digər metabolitlər qlükozanın miqdarını azaltmaqda iştirak etmir. Dapaqliflozin 3-O-qlükuronid qaraciyər və böyrəklərdə rast gəlinən UGT1A9 fermenti vasitəsilə əmələ gəlir, CYP sistemi vasitəsilə metabolizm isə insanlarda metabolizmin kiçik bir hissini təşkil edir.

##### *Xaric olması*

Sağlam şəxslərdə 10 mq dozada dapaqliflozinin tək doza şəklində ağızdan qəbulundan sonra plazmada orta yarımparçalanma dövrü ( $t_{1/2}$ ) 12,9 saat idi. Venadaxili yeridilən dapaqliflozinin ümumi orta sistem

klirensi 207 ml/dəq idi. Dapaqliflozin və metabolitləri əsasən sidiklə xaric olunur, bu zaman dapaqliflozinin 2%-dən az hissəsi dəyişilməmiş şəkildə xaric olunur. 50 mq [<sup>14</sup>C]-dapaqliflozin təyinatından sonra 75% sidiklə, 21% isə nəcislə olmaqla, 96%-i xaric olunmuşdur. Nəcislə xaric olunan dozanın 15%-i dəyişikliyə məruz qalmamış dərman vasitəsi şəklində xaric olunmuşdur.

#### *Xəttilik*

Dapaqliflozinin təsiri 0,1-500 mq aralığında dozaya mütənəsib olaraq artırdı, farmakokinetikası isə 24 həftəyə qədər müddətdə hər gün təkrar dozanın qəbulu zamanı dəyişmədi.

#### **İstifadəsinə göstərişlər**

2-ci tip şəkərli diabet

DIAKOR böyüklərdə yaxşı nəzarət olunmayan 2-ci tip şəkərli diabetin müalicəsi üçün pəhriz və fiziki məşqlərə əlavə olaraq göstərilir.

- Metforminə qarşı dözümsüzlük olduqda monoterapiya şəklində istifadə oluna bilər

-2-ci tip şəkərli diabetin müalicəsi üçün istifadə olunan digər dərman vasitələrinə əlavə kimi istifadə oluna bilər.

Klinik tədqiqatlara əsasən, DIAKOR xronik böyrək çatışmazlığının progressivləşməsinin və/və ya ürək-damar xəstəlikləri, yaxud bu xəstəliklərə səbəb ola biləcək risk faktorları olan, 2-ci tip şəkərli diabetli xəstələrdə ürək çatışmazlığı nəticəsində hospitalizasiyanın riskini azaldır.

Kombinasiya olunmuş müalicə, qlükemik nəzarət, kardiovaskulyar və renal patologiyalar üçün "Xüsusi göstərişlər", "Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsir" və "Farmakodinamik təsirlər" bölməsinə baxın.

#### **Ürək çatışmazlığı**

DIAKOR böyüklərdə atım fraksiyasının azalması ilə müşayiət olunan simptomatik ürək çatışmazlığının müalicəsində kardiovaskulyar ölüm riskini və ürək çatışmazlığı səbəbi ilə hospitalizasiyanı azaltmaq üçün istifadə olunur.

#### **Xroniki böyrək çatışmazlığı**

DIAKOR aşağıdakı hallarda böyüklərdə xronik böyrək çatışmazlığının müalicəsi üçün göstərilir:

- xronik böyrək çatışmazlığının progressivləşməsinin zəifləməsi
- ürək çatışmazlığına görə hospitalizasiya və ya kardiovaskulyar ölüm riskinin azalması
- bütün səbəblərdən ölüm riskinin azalması

#### **Əks göstərişlər**

Təsiredici maddə olan dapaqliflozinə və ya köməkçi maddələrdən hər hansı birinə qarşı hiperhəssaslıq.

#### **Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri**

##### *Böyrək çatışmazlığı*

İstifadəsi ilə bağlı təcrübə məhdud olduğu üçün, yumaqcıq filtrasiyasının sürəti (GFR) 25 ml/dəq-dən az olduğu zaman dapaqliflozinin istifadəsi tövsiyə olunmur.

Qlükozanın miqdarını azaltmaq üçün dapaqliflozinin effektivliyi böyrəklərin funksiyasından asılıdır, GFR 45 ml/dəq-dən az olan xəstələrdə effektivlik azalır, ağır dərəcəli böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə isə qeyri-effektiv ola bilər.

Orta dərəcəli böyrək çatışmazlığı ilə müşayiət olunan (GFR < 60 ml/dəq) 2-ci tip şəkərli diabeti olan xəstələr üzərində aparılan tədqiqatlarda plasebo qrupu ilə müqayisədə, dapaqliflozinlə müalicə alan xəstələrin daha çox hissəsində kreatinin, fosforun və paratiroid hormonun artması və hipotoniya kimi əlavə təsirlər müşahidə olunurdu.

##### *Qaraciyər çatışmazlığı*

Qaraciyər çatışmazlığı ilə xəstələr üzərində aparılan tədqiqatlar məhdud saydadır. Ağır dərəcəli qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə dapaqliflozinin təsiri daha çoxdur.

Maye balansının pozulması və/və ya hipotoniya riski olan xəstələrdə istifadəsi

Təsir mexanizmi ilə əlaqədar olaraq, dapaqliflozin diurezi artırır, bu isə klinik tədqiqatlarda qan təzyiqinin az dərəcədə azalmasına səbəb ola bilər. Qanda qlükozanın miqdarı çox yüksək olan xəstələrdə bu təsir özünü daha çox göstərir.

Anamnezində hipotoniya olan və yaşlı xəstələr kimi dapaqliflozinin istifadəsi ilə bağlı qan təzyiqinin azalma riski olan, antihipertenziv preparatlar qəbul edən xəstələrdə ehtiyatlı olmaq tövsiyə olunur.

Yanaşı olaraq maye balansının pozulmasına səbəb ola biləcək (məsələn, mədə-bağırsaq sisteminin xəstəlikləri) xəstəliklər varsa, maye balansına diqqətlə nəzarət etmək (fiziki müayinə, qan təzyiqinin ölçülməsi, hemtokrit və elektrolitləri miqdarının təyini də daxil olmaqla digər laborator müayinələr) tövsiyə olunur. Maye balansını pozulmuş xəstələrdə maye itkisi bərpa olunana qədər dapaqliflozinin istifadəsini müvəqqəti olaraq dayandırmaq tövsiyə olunur.

#### *Diabetik ketoasidoz*

Dapaqliflozin də daxil olmaqla, natrium-qlükozanın daşıyıcısı olan tip 2 zülalının (SGLT2) inhibitorları ilə müalicə alan xəstələrdə nadir hallarda diabetik ketoasidoz (DKA), həmçinin ölümlə nəticələnən hallar da müşahidə olunmuşdur. Bəzi hallarda, bu vəziyyətin simptomları atipik olur, qanda şəkərin miqdarı orta dərəcədə artaraq, 14 mmol/l-dən (250 mq/dl) yüksək olur.

Ürəkbulanma, qusma, anoreksiya, qarında ağrı, həddindən artıq susuzluq hissi, tənəffüsün çətinləşməsi, huşun pozulması, qeyri-adi yorğunluq və ya yuxululuq kimi qeyri-spesifik simptomlar yaranarsa, diabetik ketoasidoz riski barədə düşünmək lazımdır. Bu simptomlar əmələ gələrsə, qanda qlükozanın miqdarından asılı olmayaraq, xəstələr dərhal ketoasidoza görə müayinə olunmalıdır.

Xəstələrdə DKA şübhəsi olarsa və ya diaqnoz təsdiq olunarsa, dapaqliflozinlə müalicə dərhal dayandırılmalıdır.

Xəstələr ciddi cərrahi əməliyyata görə və ya kəskin ciddi vəziyyətə görə hospitalizasiya olunarsa, müalicə dərhal dayandırılmalıdır. Bu xəstələrdə ketonların miqdarının təyini tövsiyə olunur. Sidikdə ketonların miqdarının təyininə nisbətən, qanda təyininə üstünlük verilir. Ketonların miqdarı normallaşdıqdan sonra və xəstənin vəziyyəti stabilləşdikdən sonra dapaqliflozinlə müalicə bərpa oluna bilər.

Dapaqliflozinlə müalicəyə başlamamışdan əvvəl, xəstələrin anamnezində ketoasidozun yaranmasına səbəb ola biləcək faktorlar nəzərə alınmalıdır.

DKA riski yüksək olan xəstələr, beta-hücyrələrin funksiyası aşağı olan xəstələr (C-peptid aşağı olan 2-ci tip şəkərli diabeti olan, yaxud anamnezində latent autoimmun diabet (LADA) olan xəstələr və ya böyükklərdə pankreatit), qida qəbulunda məhdudiyətlər olan xəstələr, məsələn, hər hansı bir xəstəliyi və ya ciddi dehidratasiyası olan, insulin dozası azaldılmış, yaxud kəskin xəstəlik, cərrahi əməliyyat və ya alkoqol istifadəsi səbəbi ilə insulina tələbatı artan xəstələrdə SGLT2 inhibitorları ehtiyatla istifadə olunmalıdır.

SGLT2 inhibitorları ilə müalicə alan dövrdə DKA yaranan xəstələrdə digər risk faktorları aşkarlanana qədər və korreksiya edilməyə qədər SGLT2 inhibitorlarının yenidən istifadəsi tövsiyə olunmur.

DKA dapaqliflozinin istifadəsi ilə 1-ci tip şəkərli diabet zamanı aparılan tədqiqatlarda DKA tez-tez qeydə alınır. Dapaqliflozin 1-ci tip şəkərli diabeti olan xəstələrin müalicəsi üçün istifadə olunmamalıdır.

#### *Aralıq nahiyəsinin nekrozlaşdırıcı fassiiti (Furnye qanqrenası)*

Post-marketing dövründə SGLT2 inhibitorları qəbul edən qadın və kişi xəstələrdə aralıq nahiyəsinin nekrozlaşdırıcı fassiiti (həmçinin Furnye qanqrenası olaraq tanınır) halları qeydə alınmışdır. Bu, nadir, lakin həyat üçün təhlükə yaradan, təxirəsalınmaz cərrahi müdaxilə və antibiotiklərlə terapiya tələb edən vəziyyətdir.

Xəstələrə qızdırma və zəifliklə müşayiət olunan, cinsiyyət üzvləri və ya aralıq nahiyəsində ağrı, həssaslıq, qızartı və ya şişkinlik aşkarladığı hallarda həkimə müraciət etmələri tövsiyə olunur. Nekrozlaşdırıcı fassiiddən əvvəl sidik-cinsiyyət üzvlərinin infeksiyası və ya aralıq nahiyəsində absesin yarana biləcəyini bilmək lazımdır. Furnye qanqrenasına şübhə olarsa, DİAKOR-un istifadəsi dayandırılmalı və təxirəsalınmaz müalicə (antibiotiklər və cərrahi təmizləmə) başlanmalıdır.

#### *Sidik yollarının infeksiyaları*

Qlükozanın sidiklə xaric olunması sidik yollarının infeksiyalarının yaranma riskinin artması ilə müşayiət oluna bilər; buna görə də, pielonefrit və ya urosepsisin müalicəsi zamanı dapaqliflozinin istifadəsi müvəqqəti olaraq dayandırılmalıdır.

#### *Yaşlı xəstələr (≥65)*

Yaşlı xəstələrdə maye balansının pozulması riski və diuretiklərdən istifadə ehtimalı daha yüksəkdir.

Yaşlı xəstələrdə böyrək funksiyasının çatışmazlığı və/və ya böyrəklərin funksiyasına təsir edə biləcək antihipertenziv preparatların, məsələn angiotenzin-çevirici fermentin inhibitorları (AÇF-1) və

angiotenzin II tip 1 reseptorlarının blokatorları (ARB) kimi preparatların istifadə etmə ehtimalı daha yüksəkdir. Böyrək çatışmazlığı olan digər xəstələr üçün tövsiyələr yaşlı xəstələrdə də keçərlidir.

#### *Ürək çatışmazlığı*

NYHA təsnifatına görə IV sinif ürək çatışmazlığı zamanı dapaqliflozinin istifadəsi ilə bağlı təcrübə məhduddur.

#### *Xronik böyrək xəstəliyi*

Albuminuriya olmayan şəkərli diabetli xəstələrdə xronik böyrək xəstəliyinin müalicəsi üçün dapaqliflozinin istifadəsi ilə bağlı təcrübə yoxdur. Dapaqliflozinlə müalicə albuminurisi olan xəstələrdə daha effektivdir.

#### *Aşağı ətrafların amputasiyası*

2-ci tip şəkərli diabeti olan xəstələrdə digər SGLT2 inhibitoru ilə aparılan uzun müddətli tədqiqatda aşağı ətrafların amputasiyası (xüsusilə baş barmağın) hallarının artması müşahidə olunmuşdur. Bu təsirin bütün sinifə aid olub-olmadığı məlum deyil. Diabeti olan xəstələrə ayaq pəncəsinə qulluq haqqında məlumat vermək zəruridir.

#### *Sidiyin laborator analizi*

Təsir mexanizmini nəzərə alaraq, dapaqliflozin qəbul edən xəstələrdə sidikdə qlükoza aşkarlanacaqdır.

#### *Laktoza*

DİAKOR tərkibində laktoza olan örtüklü tabletdir. Qalaktozaya qarşı dözümsüzlük, Lapp laktaza çatışmazlığı və ya qlükoza-qalaktoza malabsorbsiyası kimi nadir irsi xəstəlikləri olan xəstələr bu dərman vasitəsinin istifadə etməməlidir.

### **Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri**

#### *Farmakodinamik qarşılıqlı təsirlər*

##### *Diuretiklər*

Dapaqliflozin tiazid və ilgək diuretiklərinin sidikqovucu effektinə təsir edərək, dehidratasiya və hipotoniya riskini artırma bilər.

##### *İnsulin və insulinin sekresiyasını artıran preparatlar*

İnsulin və insulinin xaric olunmasını artıran sulfonilsidikövhəri kimi preparatlar hipoglikemiyaya səbəb ola bilər. Buna görə də, 2-ci tip şəkərli diabeti olan xəstələrdə dapaqliflozinlə yanaşı istifadə olunduqda, hipoglikemiya riskini azaltmaq məqsədilə insulin və onun sekresiyasını artıran preparatları aşağı dozada təyin etmək tələb oluna bilər.

##### *Farmakokinetik qarşılıqlı təsirlər*

Dapaqliflozinin metabolizmi əsasən UDP qlükuronosiltransferaza 1A9 iştirakı ilə qlükuronid konyuqasiyası vasitəsilə baş verir.

*In vitro* tədqiqatlarında dapaqliflozin P<sub>450</sub> (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 inhibe etmir və CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4 fermentlərini induksiya etmir. Buna görə də, dapaqliflozinin bu fermentlər vasitəsilə metabolizmə uğrayan dərman vasitələri ilə yanaşı istifadəsi zamanı metabolik klirensin dəyişməsi gözlənilmir.

##### *Digər dərman vasitələrinin dapaqliflozinə təsiri*

Sağlam şəxslərdə xüsusilə tək doza ilə aparılan tədqiqatlar göstərmişdir ki, metformin, pioqlitazon, sitaqliptin, qlimepirid, voqliboz, hidroxlorotiazid, bumetanid, valsartan və ya simvastatin dapaqliflozinin farmakokinetikası təsir göstərməmişdir.

Dapaqliflozin və rifampisin (bir sıra aktiv daşıyıcıların və dərman vasitələrinin metabolizmində iştirak edən fermentlərin induktoru) yanaşı istifadəsi zamanı dapaqliflozinin sistem təsirinin (AUC) 22% azalması müşahidə olunmuşdur, qlükozanın 24 saatlıq sidiklə xaric olunmasına klinik əhəmiyyət kəsb edən təsir göstərməmişdir. Dozanın korreksiyasına ehtiyac yoxdur. Digər induktorların (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital) istifadəsi zamanı da klinik əhəmiyyətə malik təsirlərin olması gözlənilmir.

Dapaqliflozin ilə yanaşı mefanem turşusunun (UGT1A9 inhibitoru) istifadəsi zamanı dapaqliflozinin sistem təsirinin 55% artması müşahidə olunmuşdur; buna baxmayaraq, qlükozanın sidiklə 24 saatlıq xaric olunmasına əhəmiyyətli təsir göstərməmişdir. Dozanın korreksiyasına ehtiyac yoxdur.

##### *Dapaqliflozinin digər dərman vasitələrinə təsiri*

Sağlam şəxslərdə, xüsusilə tək doza ilə aparılan, qarşılıqlı təsiri öyrənən tədqiqatlarda, dapaqliflozin metformin, pioqlitazon, sitaqliptin, qlimepirid, hidroxlorotiazid, bumetanid, valsartan, diqoksin (P-gp substratı) və ya varfarin (S-varfarin; CYP2C9 substratı), yaxud varfarin substratının farmakokinetikasını azaltmışdır. BNN ilə ölçülən antikoagulyant təsiri dəyişməmişdir. Tək doza şəklində 20 mq dapaqliflozinin simvastatinlə (CYP3A4 substratı) kombinasiyası simvastatinin AUC göstəricisinin 19% artmasına və simvastatin turşusunun AUC göstəricisinin 31% artmasına səbəb olmuşdur. Simvastatin və simvastatin turşusunun təsirinin artması klinik əhəmiyyət kəsb etmir.

#### *1,5-anhidroqlusitolun (1,5-AG) təyini ilə qarşılıqlı təsiri*

SGLT2 inhibitorları alan xəstələrdə qlükozaya nəzarət etmək üçün 1,5-AG təyini etibarlı üsul olmadığı üçün, qlikemik nəzarət üçün tövsiyə olunmur. Qlükozaya nəzarət üçün digər alternativ üsullar tövsiyə olunur.

#### *Xüsusi xəstə qrupu ilə bağlı əlavə məlumat*

Qarşılıqlı təsirləri öyrənmək üçün tədqiqatlar aparılmamışdır.

#### *Pediatrik qrup*

Qarşılıqlı təsirləri öyrənən tədqiqatlar yalnız böyüklər üzərində aparılmışdır.

### **Hamiləlik və laktasiya zamanı istifadəsi**

Hamiləlik kateqoriyası: C

#### *Hamilə qalma potensialı olan qadınlar/Kontrasepsiya*

Dapaqliflozinlə birlikdə tərkibində estrogen/progesteron olan kontraseptiv vasitələrin qarşılıqlı təsirini öyrənən spesifik tədqiqatlar aparılmamışdır. Buna baxmayaraq, metabolizmlə bağlı məlumatlara əsasən, dapaqliflozinin estrogen/progesteron tərkibli kontraseptivlərin farmakokinetikasına əhəmiyyətli klinik təsirinin olması gözlənilmir. Hamilə qalma potensialı olan qadınlarda xüsusi ehtiyat tədbirlərinə ehtiyac yoxdur.

#### *Hamiləlik dövrü*

Dapaqliflozinin hamilə qadınlarda istifadəsi ilə bağlı məlumatlar yoxdur. Siçovullar üzərində aparılan tədqiqatlarda, insanlarda hamiləliyin ikinci və üçüncü trimestrində uyğun dövrdə böyrək toksikliyinə inkişafı müşahidə olunmuşdur. Buna görə də, dapaqliflozinin hamiləliyin ikinci və üçüncü trimestrində istifadəsi tövsiyə olunmur.

Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlar reproduktiv toksikliyi nümayiş etdirmişdir. İnsan üçün riskin olub-olmaması məlum deyil.

Hamiləlik müəyyən olunduqdan sonra dapaqliflozinlə müalicə dayandırılmalıdır.

#### *Laktasiya*

Dapaqliflozin və/və ya metabolitlərinin insanlarda ana südünə keçib-keçməməsi məlum deyil. Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlardan əldə olunan farmakodinamik/toksikoloji məlumatlar göstərmişdir ki, dapaqliflozin və metabolitləri ana südünə keçir, ana südü ilə qidalanan balalara farmakoloji təsir göstərir. Yenidəğulmuşlar/körpələr üçün risk istisna olunmamalıdır. Dapaqliflozin laktasiya zamanı istifadə olunmamalıdır.

#### *Reproduktivlik/Fertillik*

Dapaqliflozinin insanlarda fertilliyə təsiri tədqiq olunmamışdır. Erkək və dişi siçovullarda dapaqliflozin hər hansı bir dozada fertilliyə təsir göstərməmişdir.

### **Nəqliyyat vasitələri və digər potensial təhlükəli mexanizmlərin idarəetmə qabiliyyətinə təsiri**

DİAKOR nəqliyyat vasitələri və digər potensial təhlükəli mexanizmlərin idarəetmə qabiliyyətinə təsir etmir və ya zəif təsir edir. Dapaqliflozin sulfonilsidikövhəri və ya insulinlə kombinasiyada istifadə olunduqda, xəstələrə hipoqlikemiya riskinə görə diqqətli olmaları tövsiyə olunur.

### **İstifadə qaydası və dozası**

#### *2-ci tip şəkərli diabet*

Dapaqliflozinin tövsiyə olunan dozası gündə bir dəfə 10 mq-dır.

Dapaqliflozin insulin və sulfonilsidikövhəri kimi insulinin sekresiyasını artıran preparatlarla birlikdə təyin olunduqda, hipoqlikemiya riskini azaltmaq məqsədilə sonuncuların dozası aşağı olmalıdır.

### *Ürək çatışmazlığı*

Dapaqliflozinin tövsiyə olunan dozası gündə bir dəfə 10 mq-dır.

DAPA-HF tədqiqatında dapaqliflozin ürək çatışmazlığının müalicəsi üçün istifadə olunan digər preparatlarla birlikdə təyin olunmuşdur.

### *Xronik böyrək xəstəliyi*

Dapaqliflozinin tövsiyə olunan dozası gündə bir dəfə 10 mq-dır.

### *İstifadə qaydası*

DİAKOR günün istənilən vaxtı qida ilə birlikdə və ya acqarına, gündə bir dəfə ağızdan qəbul edilməlidir. Tabletlər bütöv udulmalıdır.

### *Xüsusi qruplar üçün əlavə məlumat*

#### *Böyrək çatışmazlığı*

Böyrək funksiyasına əsasən dozanın korreksiyasına ehtiyac yoxdur.

İstifadəsi ilə bağlı təcrübə məhdud olduğu üçün, GFR 25 ml/dəq-dən az olan xəstələrdə istənilən göstəriş üzrə dapaqliflozinin istifadəsi tövsiyə olunmur.

Diabeti olan xəstələrdə yumaqçıq filtrasiyasının sürəti (GFR) 45 ml/dəq-dən az olduqda, dapaqliflozinin qlükozanın miqdarını azaltma təsiri zəifləyir, ağır dərəcəli böyrək çatışmazlığı zamanı isə effektivliyi olmur. Buna görə də, GFR 45 ml/dəq dən az olan diabetli xəstələrdə qlükozanın miqdarını azaltmaq üçün əlavə dərman vasitələrinin təyini nəzərə alınmalıdır.

**Cədvəl 1.** Bütün göstərişlər üzrə eGFR göstəricilərinə istinadən dozalanma üçün tövsiyələr

| eGFR<br>(ml/dəq/1,73 m <sup>2</sup> ) | İstifadəsi üzrə tövsiyələr  |
|---------------------------------------|---|
| eGFR ≥45                              | 10 mq gündə bir dəfə, peroral   |
| 25<eGFR<45                            | 10 mq gündə bir dəfə, peroral<br>Dapaqliflozinin qlükozanın miqdarını azaltma təsiri zəifləmişdir.  |
| eGFR <25                              | Müalicəyə başlamaq tövsiyə olunmur; lakin xroniki böyrək xəstəliyinin progressivləşməsini zəiflətmək, ürək çatışmazlığına görə hospitalizasiya və kardiovaskulyar ölüm riskini azaltmaq və bütün səbəblərdən ölüm riskini azaltmaq üçün xəstələr gündə bir dəfə 10 mq dozada dapaqliflozini peroral qəbul etməyi davam etdirə bilərlər.<br>Dapaqliflozinin qlükozanın miqdarını azaltmaq üçün qeyri-effektiv olması ehtimalı var. |

### *Qaraciyər çatışmazlığı*

Yüngül və orta dərəcəli qaraciyər çatışmazlığı zamanı dozanın korreksiyasına ehtiyac yoxdur. Ağır dərəcəli qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrə başlanğıc doza kimi 5 mq dapaqliflozin tövsiyə olunur. Preparat yaxşı qəbul edilərsə, göstəriş olduğu halda doza 10 mq-a qədər artırıla bilər.

### *Pediatrik qrup*

18 yaşdan kiçik şəxslərdə dapaqliflozinin effektivliyi və təhlükəsizliyi müəyyən olunmamışdır. Məlumatlar yoxdur.

### *Yaşlılar (≥ 65 yaş)*

Yaşa əsasən dozanın korreksiyasına ehtiyac yoxdur.

## **Əlavə təsirləri**

### *Təhlükəsizlik profilinin xülasəsi*

#### *2-ci tip şəkərli diabet*

2-ci tip şəkərli diabetli xəstələr üzərində aparılan tədqiqatlarda 15000-dən çox xəstə dapaqliflozinlə müalicə almışdır.

Təhlükəsizliyin və dözümlülüyün ilkin qiymətləndirilməsi 13 plasebo nəzarətli qısa müddətli (24 həftəyə qədər) tədqiqatlardan alınan məlumatların birləşdirilmiş təhlili vasitəsilə aparılmışdır, bu tədqiqatlarda 2360 xəstəyə 10 mq dapaqliflozin təyin olunmuşdur, 2295 xəstə isə plasebo qrupunda idi.

2-ci tip şəkərli diabet xəstələrində dapaqliflozinin istifadəsi zamanı ürək-damar sistemində nəticələri araşdıran tədqiqatda (DECLARE tədqiqatı) 8574 xəstə 10 mq dapaqliflozin, 8569 xəstə isə plasebo alırdı, orta təsir müddəti 48 ay idi. Ümumilikdə, dapaqliflozinin təsir müddəti 30,623 xəstə-illərə (xəstə sayı X xəstələrin tədqiqatda iştirak etdiyi müddət) bərabər idi.

Klinik tədqiqatlarda ən çox qeydə alınan əlavə təsirlərə cinsiyyət üzvlərinin infeksiyaları aid idi.

#### *Ürək çatışmazlığı*

Atım fraksiyasının azalması ilə müşayiət olunan, ürək çatışmazlığı ilə xəstələrdə dapaqliflozinin ürək-damar sisteminə təsirini araşdıran tədqiqatda (DAPA-HF tədqiqatı) 2368 xəstə 10 mq dapaqliflozin, 2368 xəstə isə plasebo alırdı, orta təsir müddəti 18 ay idi. Xəstə qrupuna 2-ci tip şəkərli diabeti olan və olmayan xəstələr, həmçinin eGFR  $\geq 30$  ml/dəq/1.73 m<sup>2</sup> olan xəstələr daxil idi.

Dapaqliflozinin ürək çatışmazlığı xəstələrindəki təhlükəsizlik profili onun məlum olan təhlükəsizlik profili ilə oxşar idi.

#### *Xronik böyrək xəstəliyi*

Xronik böyrək xəstəliyi olan xəstələr üzərində dapaqliflozinin böyrəklərə təsirini araşdıran tədqiqatda (DPA-CKD) 2149 xəstə 10 mq dapaqliflozin, 2149 xəstə plasebo alırdı, orta təsir müddəti 27 ay idi. Xəstə qrupuna eGFR göstəricisi 25 ml/dəq/1.73 m<sup>2</sup> ilə  $\leq 75$  ml/dəq/1.73 m<sup>2</sup> arasında olan, 2-ci tip şəkərli diabetli və ya diabetiz xəstələr, həmçinin albuminuriyalı xəstələr (sidikdə albumin-kreatinin nisbəti (UACR)  $\geq 200$  və  $\leq 5000$  mq/q)) aid idi. eGFR 25 ml/dəq/1.73 m<sup>2</sup>-dən aşağı düşdüyü halda müalicə davam etdirilirdi.

Dapaqliflozinin xronik böyrək xəstəliyi olan xəstələrdəki təhlükəsizlik profili onun məlum olan təhlükəsizlik profili ilə oxşar idi.

Aşağıda göstərilən əlavə təsirlər plasebo nəzarətli tədqiqatlarda və post-marketing dövründə qeydə alınmışdır. Göstərilən əlavə təsirlərin heç biri dozadan asılı deyildi. Əlavə təsirlər sistem orqan sinfinə və rastgəlmə tezliyinə əsasən təsnif olunmuşdur. Rastgəlmə tezlikləri: çox tez-tez ( $\geq 1/10$ ); tez-tez ( $\geq 1/100$ -dən  $< 1/10$ -a qədər); bəzən ( $\geq 1/1,000$ -dən  $< 1/100$ -ə qədər); nadir ( $\geq 1/10,000$ -dən  $< 1/1,000$ -ə qədər); çox nadir ( $< 1/10,000$ ), naməlum (mövcud məlumatlara görə rastgəlmə tezliyini müəyyən etmək mümkün deyil).

*Plasebo nəzarətli tədqiqatlarda və post-marketing dövründə qeydə alınan əlavə təsirlər<sup>a</sup>*

#### *İnfeksiyalar*

Tez-tez\*: Vulvovaginit, balanit və bununla bağlı digər genital infeksiyalar<sup>a,b,c</sup>, sidik yollarının infeksiyası<sup>a,b,d</sup>

Bəzən\*\*: Göbələk infeksiyası

Çox nadir: Aralıq nahiyəsinin nekrozlaşdırıcı fassiiti (Furnye qanqrenası)<sup>b,i</sup>

#### *Metabolizm və qidalanma pozulmaları*

Çox tez-tez: Hipoqlikemiya (sulfonilsidikçövhəri və ya insulinlə birlikdə istifadə olunduqda)<sup>b</sup>

Bəzən\*\*: Bədəndəki maye həcmnin itirilməsi<sup>b,c</sup>, susuzluq\*\*

Nadir: Diabetik ketoasidoz (2-ci tip şəkərli diabet zamanı istifadə olunduqda)<sup>b,i,k</sup>

#### *Sinir sisteminin pozulmaları*

Tez-tez\*: Başgicəllənmə

#### *Mədə-bağırsaq sisteminin pozulmaları*

Bəzən\*\*: Qəbizlik\*\*, ağızda quruluq\*\*

#### *Dəri və dərialtı piy toxumasının pozulmaları*

Tez-tez\*: Səpgi

Çox nadir: Angioödem

#### *Skelet-əzələ, birləşdirici toxuma və sümük sisteminin pozulmaları*

Tez-tez\*: Bəldə ağrı\*

#### *Böyrək və sidik yollarının pozulmaları*

Tez-tez\*: Dizuriya, poliuriya<sup>a,f</sup>

Bəzən\*\*: Nikturiya\*\*

#### *Cinsiyyət sisteminin pozulmaları və süd vəzisinin xəstəlikləri*

Bəzən\*\*: Vulvovaginal qaşınma\*\*, cinsiyyət üzvlərində qaşınma\*\*

#### *Laborator müayinələr*

Tez-tez\*: Dislipidemiya, hemotakritin artması<sup>b</sup>, ilkin terapiya böyrəklərdə kreatinin klirensinin azalması<sup>b</sup>

Bəzən\*\*: İlkin terapiya zamanı qanda kreatinin səviyyəsinin artması<sup>a,b</sup>, qanda sidik cövhərinin artması\*\*, bədən çəkisinin itirilməsi\*\*.



<sup>a</sup> Qlikemiyanın bərpa olunmasından asıl olmayaraq, 24 həftəyə qədər alınan nəticələr (qısa müddətli)

<sup>b</sup> Əlavə məlumat üçün aşağıdakı bölmələrə baxın

<sup>c</sup> Vulvovaginit, balanit və bununla əlaqədar digər genital infeksiyalara aiddir. Məsələn; əvvəlcədən təyin edilmiş, üstünlük terminləri: vulvovaginal göbələk infeksiyası, vaginal infeksiya, balanit, genital göbələk infeksiyası, vulvovaginal kandidoz, vulvovaginit, kandida mənşəli balanit, genital kandidoz, genital infeksiya, kişilərdə genital infeksiya, penisin infeksiyası, vulvit, bakterial vaginit, uşaqlıq yolunun absesi.

<sup>d</sup> Sidik yollarının infeksiyası barədə alınan bildirişlərin tezliyinə görə sıralanan, aşağıdakı üstünlük terminləri aiddir: sidik yollarının infeksiyaları, sistit, sidik yollarının *Escherichia* mənşəli infeksiyası, sidik-cinsiyyət yollarının infeksiyası, pielonefrit, triqonit, uretrit, böyrək infeksiyası, prostatit.

<sup>e</sup> Maye həcminin itirilməsinə aşağıdakı üstünlük terminləri aiddir: dehidratasiya, hipovolemiya, hipotoniya.

<sup>f</sup> Poliuriya termininə aşağıdakı üstünlük terminləri aiddir: sidiyə getmənin tezləşməsi, poliuriya, diurezin artması.

<sup>g</sup> 10 mq dapaqliflozinin istifadəsi zamanı hematokrit göstəricisinin ilkin göstəriciyə nisbətən dəyişməsi 2,3% təşkil etmişdir, plasebo üçün bu rəqəm -0,33% idi. >55% hematokrit göstəriciləri 10 mq dapaqliflozinlə müalicə alan xəstələrin 1,3%-də, plasebo ilə müalicə alan xəstələrin isə 0,4%-də qeydə alınmışdır.

<sup>h</sup> Plasebo ilə müqayisədə, dapaqliflozin 10 mq üçün göstəricilərin ilkin rəqəmlərə nisbətən dəyişmə faizi aşağıdakı kimi idi: ümumi xolesterin 0% ilə müqayisədə 2.5%; YSLP xolesterin 6% ilə müqayisədə 2.7%; ASLP xolesterin 1% ilə müqayisədə -2.9%; triqliseridlər -2.7% ilə müqayisədə -0.7%

<sup>i</sup> "Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri" bölməsinə baxın

<sup>j</sup> Post-marketing dövründəki araşdırmalar zamanı əldə olunan əlavə təsirlər. Səpgi termini klinik tədqiqatlarda rastgəlmə tezliyinə görə sıralanan, aşağıdakı üstünlük terminlərini özündə birləşdirir: səpgi, yayılmış səpgi, qaşınma ilə səpgi, makulyar səpgi, makulopapulyar səpgi, pustulyar səpgi, vezikulyar səpgi və eritematoz səpgi. Aktiv və plasebo nəzarətli tədqiqatlarda (dapaqliflozin qrupu, N: 5,936, ümumi nəzarət qrupu, N: 3.403) səpginin rastgəlmə tezliyi dapaqliflozin (1.4%) və bütün nəzarət qruplarında (1.4%) eyni idi.

<sup>k</sup> 2-ci tip şəkərli diabetli xəstələrdə ürək-damar sistemində təsirləri araşdıran tədqiqatda (DECLARE) qeydə alınan əlavə təsirlər. Rastgəlmə tezliyi illik tezliyə əsasən müəyyən olunur.

<sup>l</sup> Plasebo ilə müqayisədə, 10 mq dapaqliflozinlə müalicə alan xəstələrin  $\geq 2\%$  və  $\geq 1\%$  -də, həmçinin ən azı daha 3 xəstədə qeydə alınan əlavə təsir

<sup>m</sup> Tədqiqatçı plasebo ilə müqayisədə, xəstələrin  $\geq 0.2\%$ -də və 10 mq dapaqliflozinlə müalicə olunan xəstələrdən  $\geq 1\%$ -dən çoxunda və ən azı daha 3 xəstədə əlavə təsirlərin müalicə ilə bağlılığını ehtimal etmişdir və ya bağlılığın olmasını qeyd etmişdir.

### *Seçilmiş əlavə təsirlərin təsviri*

#### *Vulvovaginit, balanit və bunlarla bağlı yaranan digər genital infeksiyalar*

13 tədqiqatdan alınan təhlükəsizlik üzrə məlumatlarda, 10 mq dapaqliflozin alan xəstələrin 5,5%-də, plasebo alan xəstələrin isə 0,6%-də vulvovaginit, balanit və bunlarla bağlı yaranan digər genital infeksiyalar qeydə alınmışdır. Bir çox hallarda infeksiyalar yüngül və orta dərəcəli idi, standart terapiyanın ilk kursunda könüllülərdə müsbət cavab reaksiyası müşahidə olunurdu. Infeksiyalar nadir hallarda dapaqliflozinlə müalicənin dayandırılmasına səbəb olmuşdur. Bu infeksiyalar daha çox qadınlarda müşahidə olunurdu (dapaqliflozin qrupunda 8,4%, plasebo qrupunda 1,2%), anamnezində infeksiya olan könüllülərdə residiv ehtimalı daha yüksək idi.

DECLARE tədqiqatında əlavə təsir kimi ciddi genital infeksiyaların rast gəlinəndi xəstələrin sayı az idi, həm dapaqliflozin, həm də plasebo qrupunda 2 nəfər olmaqla bərabər paylanmışdır.

DAPA-HF tədqiqatında dapaqliflozin qrupunda heç bir xəstədə ciddi genital infeksiyalar qeydə alınmamışdır, plasebo qrupunda isə bir xəstədə bu əlavə təsir qeydə alınmışdır. Dapaqliflozin qrupunda 7 xəstədə (0,3%) genital infeksiyalar müalicənin dayandırılmasına səbəb olmuşdur, lakin plasebo qrupunda belə hallar müşahidə olunmamışdır.

DAPA-CKD tədqiqatında dapaqliflozin qrupunda 3 xəstədə (0,1%) genital infeksiyalarla bağlı ciddi əlavə təsirlər qeydə alınmışdır, plasebo qrupunda isə heç bir xəstədə bu hal müşahidə olunmamışdır. Dapaqliflozin qrupunda 3 xəstədə (0,1%) əlavə təsirlər müalicənin dayandırılmasına səbəb olmuşdur, plasebo qrupunda isə heç bir xəstədə bu hal qeydə alınmamışdır. Şəkərli diabeti olmayan heç bir xəstədə genital infeksiyalar kimi əlavə təsirlər və ya müalicənin dayandırılmasına səbəb olan əlavə təsirlər müşahidə olunmamışdır.

*Aralıq nahiyəsinin nekrozlaşdırıcı fassiiti (Furnye qanqrenası)*

Dapaqliflozin də daxil olmaqla, SGLT2 inhibitorları qəbul edən xəstələrdə post-marketing dövründə Furnye qanqrenası halları barədə bildirişlər daxil olmuşdur.

Orta təsir müddəti 48 ay olan 2-ci tip şəkərli diabetli 17,160 xəstə üzərində aparılan DECLARE tədqiqatında, biri dapaqliflozin qrupunda, beşi isə plasebo qrupunda olmaqla, 6 Furnye qanqrenası halı qeydə alınmışdır.

#### *Hipoqlikemiya*

Diabetlə aparılan klinik tədqiqatlarda, hipoqlikemiyanın rastgəlmə tezliyinin əsas müalicənin növündən asılı olduğu ehtimal olunur.

Dapaqliflozinin monoterapiya şəklində, və ya metformin, yaxud sitaqliptinin əlavə olunmaqla (metforminlə və ya metforminsiz) aparılan tədqiqatlarda 102 həftəyə qədər müalicə müddətində kiçik hipoqlikemiya epizodlarının rastgəlmə tezliyi plasebo da daxil olmaqla, müalicə qrupları arasında oxşar idi (<5%). Ciddi hipoqlikemiya epizodları bütün tədqiqatlarda az rast gəlinirdi, dapaqliflozin və plasebo qruplarında eyni idi. Hipoqlikemiyanın rastgəlmə tezliyi sulfonilsidikövhəri və ya insulin terapiyasının əlavə olunduğu qruplarda daha yüksək idi.

Qlimepiridin əlavə olunması ilə aparılan tədqiqatda 24 və 48-ci həftələrdə, plasebo və qlimepirid kombinasiyası alan qrupa nisbətən (müvafiq olaraq, 2,1% və 2,1%), dapaqliflozin 10 mq və qlimepirid alan qrupda (müvafiq olaraq 6,0% və 7,9%) kiçik hipoqlikemiya epizodlarına daha tez-tez rast gəlinirdi. İnsulinin əlavə olunması ilə aparılan tədqiqatda, 24 və 104-cü həftədə, 10 mq dapaqliflozin və insulinlə müalicə alan xəstələrin müvafiq olaraq 0,5% və 1,0%-də, plasebo və insulin alan qrupda isə xəstələrin 0,5%-də ciddi hipoqlikemiya epizodları qeydə alınmışdır. 24-cü və 104-cü həftələrdə müvafiq olaraq, 10 mq dapaqliflozin və insulin alan xəstələrin 40,3% və 53,1%-də, plasebo və insulin alan xəstələrin isə 34,0% və 41,6%-də kiçik hipoqlikemiya epizodları qeydə alınmışdır.

Metformin və sulfonilsidikövhərinin əlavə olunduğu tədqiqatda, 24 həftəyə qədər ciddi hipoqlikemiya epizodları qeydə alınmamışdır. 10 mq dapaqliflozin, metformin və sulfonilsidikövhəri alan xəstələrin 12,8%-də, plasebo, metformin və sulfonilsidikövhəri alan xəstələrin isə 3,7%-də kiçik hipoqlikemiya epizodları qeydə alınmışdır.

DECLARE tədqiqatında plasebo ilə müqayisədə dapaqliflozinlə müalicə zamanı ciddi hipoqlikemiya riski artmamışdır. Dapaqliflozinlə müalicə alan xəstələrin 58 nəfərində (0,7%), plasebo alan xəstələrin isə 83 nəfərində (1%) ciddi hipoqlikemiya epizodları qeydə alınmışdır.

DAPA-HF tədqiqatında həm dapaqliflozin, həm də plasebo qrupunda 4 xəstədə (0,2%) ciddi hipoqlikemiya hadisəsi qeydə alınmışdır, lakin bu hallar yalnız 2-ci tip şəkərli diabeti olan xəstələrdə müşahidə olunmuşdur.

DAPA-CKD tədqiqatında dapaqliflozin qrupunda 14 xəstədə (0,7%), plasebo qrupunda isə 28 xəstədə (1,3%) ciddi hipoqlikemiya halları qeydə alınmışdır, lakin bu hallar yalnız 2-ci tip şəkərli diabeti olan xəstələrdə müşahidə olunmuşdur.

#### *Maye balans*

13 tədqiqatdan alınan təhlükəsizlik məlumatlarında 10 mq dapaqliflozin və ya plasebo alan qruplarda müvafiq olaraq, 1,1% və 0,7% xəstələrdə maye balans ilə bağlı əlavə təsirlər (dehidratasiya, hipovolemiya və ya hipotoniya daxil olmaqla) qeydə alınmışdır; ciddi əlavə təsirlər hər iki qrupda bərabər olmaqla, <0,2% xəstələrdə müşahidə olunmuşdur.

DECLARE tədqiqatında maye balans ilə bağlı əlavə təsirlərin yarandığı xəstələrin sayı qruplar arasında demək olar ki eyni idi: 213 (2,5%) nəfər dapaqliflozin və 207 (2,4%) nəfər plasebo qrupunda. Ciddi əlavə təsirlər dapaqliflozin qrupunda 81 (0,9%) nəfərdə, plasebo qrupunda isə 70 nəfərdə (0,8%) qeydə alınmışdır. Yaşa, diuretiklərin istifadəsinə, qan təzyiqinə və AÇF inhibitorları (AÇF-I)/angiotenzin II tip 1 reseptorlarının blokatorlarının (ARB) istifadəsinə görə bölünmüş yarımqruplarda da əlavə təsirlərin rastgəlmə tezliyi demək olar ki eyni idi. Tədqiqatın başlanğıcında eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> olan xəstələrdə, dapaqliflozin qrupunda 19 nəfərdə, plasebo qrupunda isə 13 nəfərdə maye balans ilə bağlı ciddi əlavə təsirlər qeydə alınmışdır.

DAPA-HF tədqiqatında maye balans ilə bağlı əlavə təsirlərin sayı dapaqliflozin qrupunda 170 (7,2%), plasebo qrupunda isə 153 (6,5%) idi. Maye balans ilə bağlı ciddi əlavə təsirləri olan xəstələrin sayı plasebo qrupu (38 [1,6%]) ilə müqayisədə, dapaqliflozin qrupunda daha az idi (23 [1%]). Tədqiqatın

başlanğıcında diabetin olub-olmamasından və ilkin eGFR göstəricilərindən asılı olmayaraq, nəticələr bir-birinə çox yaxın idi.

DAPA-CKD tədqiqatında, maye balansı ilə bağlı əlavə təsirlər dapaqliflozin qrupunda 120 (5,6%), plasebo qrupunda isə 84 (3,9%) nəfərdə qeydə alınmışdır. Plasebo qrupunda 15 (0,7%) nəfərlə müqayisədə, dapaqliflozin qrupunda 16 nəfərdə (0,7%) ciddi əlavə təsirlər qeydə alınmışdır.

#### *2-ci tip şəkərli diabet zamanı diabetik ketoasidoz*

Ümumi təsir müddəti 48 ay olan DECLARE tədqiqatında 10 mq dapaqliflozin alan qrupda 27 nəfərdə, plasebo qrupunda isə 12 xəstədə DKA müşahidə olunmuşdur. Əlavə təsir tədqiqat boyunca bərabər şəkildə rast gəlinirdi. Dapaqliflozin qrupunda DKA olan 27 xəstədən 22 nəfəri əlavə təsirin baş verdiyi dövrdə yanaşı olaraq insulin terapiyası alırdı. DKA üçün risk faktorları 2-ci tip şəkərli diabet olan xəstələrdə gözləniləndi kimi idi.

DAPA-HF tədqiqatında 2-ci tip şəkərli diabeti olan xəstələrdə dapaqliflozin qrupunda 3 nəfərdə, plasebo qrupunda isə heç bir xəstədə DKA qeydə alınmamışdır.

DAPA-CKD tədqiqatında dapaqliflozin qrupunda heç bir xəstədə, plasebo qrupunda isə 2-ci tip şəkərli diabeti olan 2 nəfərdə DKA qeydə alınmışdır.

#### *Sidik yollarının infeksiyaları*

13 tədqiqatdan alınan təhlükəsizlik məlumatlarında plasebo qrupu ilə müqayisədə, 10 mq dapaqliflozin qrupunda sidik yollarının infeksiyalarına daha tez-tez rast gəlinirdi (3,5% ilə müqayisədə 4,7%). Bir çox infeksiyalar yüngül və orta dərəcəli idi və xəstələrdə standart terapiyanın ilk kursuna müsbət cavab reaksiyası müşahidə olunurdu. Nadir hallarda dapaqliflozinlə müalicənin dayandırılmasına ehtiyac yaranırdı. Bu infeksiyalar əsasən qadınlarda müşahidə olunurdu və anamnezində daha əvvəl infeksiya olan xəstələrdə residiv ehtimalı daha yüksək idi.

DECLARE tədqiqatında plasebo qrupu ilə müqayisədə, 10 mq dapaqliflozin qrupunda sidik yollarının ciddi infeksiyalarına daha az rast gəlinirdi, 109 (1,3%) hadisə ilə müqayisədə 79 (0,9%).

DAPA-HF tədqiqatında sidik yollarının infeksiyaları ilə bağlı əlavə təsirlərə məruz qalan xəstələrin sayı dapaqliflozin qrupunda 14 (0,6%), plasebo qrupunda isə 17 (0,7%) nəfər təşkil edirdi. Sidik yollarının infeksiyaları ilə bağlı müalicənin dayandırılmasına səbəb olan əlavə təsirlər, həm dapaqliflozin, həm də plasebo qrupunda 5 xəstədə (0,2%) qeydə alınmışdır.

DAPA-CKD tədqiqatında sidik yollarının infeksiyası ilə bağlı ciddi əlavə təsirlərin sayı dapaqliflozin qrupunda 29 (1,3%), plasebo qrupunda isə 18 (0,8%) idi. Sidik yollarının infeksiyası ilə bağlı müalicənin dayandırılmasına səbəb olan əlavə təsirlər dapaqliflozin qrupunda 8 (0,4%) xəstədə, plasebo qrupunda isə 3 (0,1%) xəstədə qeydə alınmışdır. Sidik yollarının infeksiyası ilə bağlı ciddi əlavə təsirləri və ya müalicənin dayandırılmasına səbəb olan əlavə təsirləri qeydə alınan, şəkərli diabeti olmayan xəstələrin sayı hər iki qrupda oxşar idi (dapaqliflozin və plasebo qrupunda müvafiq olaraq: ciddi əlavə təsirlər üçün 6 [0,9%] və 4 [0,6%]; müalicənin dayandırılmasına səbəb olan əlavə təsirlər üçün 1 [0,1%] və 0).

#### *Kreatininin artması*

Kreatininin artması ilə bağlı əlavə təsirlər qruplaşdırılmışdır (məsələn, böyrəklərin kreatinin klirensinin azalması, böyrək funksiyasının pozulması, qanda kreatinin miqdarının artması və yumaqçıq filtrasiyasının sürətinin azalması). 13 tədqiqatdan toplanan məlumatlarda, əlavə təsirlərdə qrupu 10 mq dapaqliflozin və plasebo qrupunda müvafiq olaraq, 3,2% və 1,8% xəstədə qeydə alınmışdır. Böyrək funksiyası normal olan və yüngül dərəcəli böyrək çatışmazlığı olan (eGFR ilkin göstəricisi  $\geq 60$  ml/dəq/1,73 m<sup>2</sup>) xəstələrdə bu qrup əlavə təsirlər 10 mq dapaqliflozin və plasebo qrupunda müvafiq olaraq, 1,3% və 0,8% xəstədə qeydə alınmışdır. Bu əlavə təsirlərə ilkin eGFR göstəricisi  $\geq 30$  və  $< 60$  ml/dəq/1,73 m<sup>2</sup> olan xəstələrdə daha tez-tez rast gəlinirdi (10 mq dapaqliflozin qrupunda 1,85% və plasebo qrupunda 9,3%).

Böyrəklərlə bağlı əlavə təsirləri olan xəstələrin daha ətraflı araşdırılması göstərmişdir ki, bir çox xəstədə kreatininin miqdarı ilkin göstəricidən  $\leq 0,5$  mq/dl dəyişmişdir. Kreatininin artması davamlı müalicə ərzində, adətən keçici xarakterli olur və ya müalicəni dayandırdıqdan sonra bərpa olunur.

Yaşlı və böyrək funksiyasının çatışmazlığı olan (eGFR 60 ml/dəq/1,73 m<sup>2</sup>-dən az) xəstələrin daxil edildiyi DECLARE tədqiqatında eGFR göstəricisi hər iki qrupda zamanla azalırdı. Plasebo qrupu ilə müqayisədə, dapaqliflozin qrupunda orta eGFR göstəricisi birinci ildə bir qədər aşağı, 4-cü ildə isə bir qədər yüksək idi.

DAPA-HF tədqiqatında həm dapaqliflozin, həm də plasebo qrupunda eGFR göstəricisi zamanla azalırdı. Dapaqliflozin qrupunda eGFR göstəricisinin başlanğıc göstəriciyə nisbətən azalması

4,3 ml/dəq/1,73 m<sup>2</sup>, plasebo qrupunda isə 1,1 ml/dəq/1,73 m<sup>2</sup> təşkil edirdi. 20-ci ayda eGFR göstəricisi ilə başlanğıc göstərici arasındakı fərq dapaqliflozin qrupunda 5,3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, plasebo qrupunda isə 4,5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> olmaqla, hər iki qrupda oxşar idi.

DAPA-CKD tədqiqatında eGFR həm dapaqliflozin, həm də plasebo qrupunda zamanla azalırdı. İlk dəfə müşahidə olunan azalma (14-cü gün) dapaqliflozin qrupunda 4,0 ml/dəq/1,73 m<sup>2</sup>, plasebo qrupunda isə 0,8 ml/dəq/1,73 m<sup>2</sup> idi. 28-ci ayda eGFR göstəricisinin başlanğıc göstərici ilə fərqi dapaqliflozin qrupunda 7,4 ml/dəq/1,73 m<sup>2</sup>, plasebo qrupunda isə 8,6 ml/dəq/1,73 m<sup>2</sup> idi.

#### **Doza həddinin aşılması**

Dapaqliflozin tək doza şəklində 500 mq-a qədər (insanlarda tövsiyə olunan dozadan 50 dəfə çox) tək doza şəklində peroral qəbul edildikdə, sağlam şəxslərdə hər hansı bir toksik təsir nümayiş etdirməmişdir. Müəyyən müddət ərzində bu şəxslərin sidiyində qlükozanın dozaya uyğun (ən azı 5 gün ərzində 500mq) səviyyələri müşahidə olunurdu, lakin dehidratasiya, hipotoniya, elektrolit balansının pozulması və ya QTc intervalında klinik əhəmiyyətə malik dəyişikliklərlə müşayiət olunmurdu. Hipoqlikemiyanın rastgəlmə tezliyi plasebo qrupu ilə eyni idi. Klinik tədqiqatlarda 2 həftə müddətində gündə bir dəfə 100 mq-a (insan üçün tövsiyə olunan maksimal dozadan 10 dəfə çox) qədər doza qəbul edən sağlam şəxslərdə və 2-ci tip şəkərli diabeti olan xəstələrdə hipoqlikemiyanın rastgəlmə tezliyi plasebo qrupuna nisbətən bir qədər yüksək idi və dozadan asılı deyildi. Əlavə təsirlərin tezliyi, həmçinin dehidratasiya və hipotoniyanın tezliyi plasebo qrupu ilə eyni idi, böyrək funksiyasının biomarkerləri və zərərli elektrolitlərin miqdarı kimi laborator göstəricilərdə klinik əhəmiyyətə malik, dozadan asılı olan dəyişikliklər müşahidə olunmamışdır.

Doza həddinin aşılması zamanı xəstənin klinik vəziyyətindən asılı olaraq müvafiq dəstəkləyici terapiyaya ehtiyac ola bilər. Dapaqliflozinin dializ vasitəsilə xaric olunması tədqiq olunmamışdır.

#### **Buraxılış forması**

14 tablet Al/Al folqadan ibarət blisterdə. 2 blister içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

#### **Saxlanma şəraiti**

25°C-dən aşağı otaq temperaturunda və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

#### **Yararlıq müddəti**

2 il.

Yararlıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

#### **Aptekdən buraxılma şərti**

Resept əsasında buraxılır.

#### **İstehsalçı**

SANOVEL İLAÇ SAN. VE TIC. A.Ş.

Balaban Mahallesi, Cihaner Sokağı, No.10, 34580 Silivri-İstanbul/Türkiyə.

#### **Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi**

Gen İlaç ve Sağlıq Ürünleri San.ve Tic.A.Ş.

Mustafa Kemal Mah., 2119.Sok. No:3 D:2-3 06520, Çankaya/ANKARA.