

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

\_\_\_\_\_ E.M.Ağayev

\_\_\_\_\_ 2023-cü il

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

**DAPA** 10 mq örtüklü tabletlər  
DAPA

**Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı:** Dapagliflozin

#### **Tərkibi**

*Təsiredici maddə:* 1 tabletin tərkibində 5 mq dapagliflozinə ekvivalent dapagliflozin propanediol monohidrat vardır.

*Köməkçi maddələr:* Avisel PH 102, Avisel PH 112D, PVP K-30, primogel, natrium laurilsulfat, maqnezium stearat, aerosil.

*Örtük:* OHA açıq narıncı 886A, PVP K-30, PEQ 6000, talk.

#### **Təsviri**

Dairəvi formalı, hər iki tərəfi qabarıq, açıq narıncı rəngli, hər iki səthi hamar örtüklü tabletlərdir.

#### **Farmakoterapevtik qrupu**

Şəkərli diabetin müalicəsində istifadə edilən dərman vasitələri, natrium-qlükoza kotransport 2 (SGLT2) inhibitorları.

**ATC kodu:** A10BK01.

#### **Farmakoloji xüsusiyyətləri**

##### *Təsir mexanizmi*

Dapagliflozin (Ki: 0,55 nM), SGLT2-nin seçici və geriədənən güclü inhibitorudur. SGLT2-nin dapagliflozin tərəfindən inhibə edilməsi proksimal böyrək borucuğunda qlomerular filtratdan qlükozanın reabsorbsiyasını azaldır, natrium reabsorbsiyasının eyni vaxtda azalması ilə qlükoza və osmotik diurezin sidik ifrazına gətirib çıxarır. Buna görə dapagliflozin natriumun distal boruya çatdırılmasını artırır, bu da tubuloqlomerular əks əlaqəni artırır və intraqlomerular təzyiqi azaldır. Bu, osmotik diurezlə birlikdə həcm həddən artıq yüklənməsinin azalmasına, qan təzyiqinin azalmasına, əvvəlki və sonrakı yükün azalmasına gətirib çıxarır ki, bu da ürəyin yenidən fəaliyyətinə və böyrək funksiyasının qorunmasına faydalı təsir göstərə bilər. Digər təsirlərə hematokritin artması və bədən çəkisinin azalması daxildir. Dapagliflozinin ürək və böyrəklər üçün faydaları yalnız qanda qlükoza azaldıcı təsirindən asılı deyil və DAPA-HF və DAPA-XBX tədqiqatlarında göstərilədiyi kimi, diabetli xəstələrlə məhdudlaşmır.

#### **İstifadəsinə göstərişlər**

##### *2-ci tip şəkərli diabet*

Dapa böyüklərdə və 10 yaşdan yuxarı uşaqlarda pəhriz və idmana əlavə olaraq kifayət qədər nəzarət olunabilməyən 2-ci tip şəkərli diabetin müalicəsi üçün göstərilir:

- metforminə qarşı tolerantlıq olmadıqda monoterapiya kimi;
- 2-ci tip şəkərli diabetin müalicəsində digər dərman vasitələrinə əlavə olaraq.

Müalicələrin kombinasiyası, qlisemik nəzarətə təsir və ürək-damar ağrılaşmaları və tədqiq edilən populyasiyalar ilə bağlı tədqiqat nəticələri üçün “Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri”, “Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri” və “Farmakodinamikası” bölmələrinə baxın.

#### *Ürək çatışmazlığı*

Dapa böyüklərdə azalmış atım fraksiyasına malik simptomatik xroniki ürək çatışmazlığının müalicəsində göstərilir.

#### *Xroniki böyrək xəstəliyi*

Dapa böyüklərdə xroniki böyrək xəstəliyinin müalicəsi üçün göstərilir.

### **Əks göstərişlər**

Təsiredici maddəyə və ya köməkçi maddələrdən hər hansı birinə qarşı yüksək həssaslıq.

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

#### *Böyrək çatışmazlığı*

eQFS < 25 ml/dəq/1.73 m<sup>2</sup> olan xəstələrdə dapaqliflozin ilə müalicəyə aid təcrübə məhduddur və eQFS < 15 ml/dəq/1.73 m<sup>2</sup> olan xəstələrdə isə təcrübə yoxdur. Buna görə də, eQFS < 25 ml/dəq/1.73 m<sup>2</sup> olan xəstələrdə dapaqliflozin ilə müalicəyə başlamaq tövsiyə edilmir. Dapaqliflozinin qlükoza azaldıcı effektivliyi böyrək funksiyasından asılıdır və eQFS < 45 ml/dəq/1.73 m<sup>2</sup> olan xəstələrdə azalır və ağır böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə ehtimal ki, effektivlik yoxdur.

Orta dərəcədə böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə (eQFS < 60 ml/dəq/1.73 m<sup>2</sup>) dapaqliflozinlə müalicə olunan xəstələrin əksəriyyətində plasebo ilə müqayisədə paratiroid hormonunun (PTH) artması və hipotenziya kimi əlavə təsirlər müşahidə edilmişdir.

#### *Qaraciyər çatışmazlığı*

Qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə klinik tədqiqatlarda məhdud təcrübə var. Ağır qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə dapaqliflozinin ekspozisiyası artır.

#### *Hipovolemiya və/və ya hipotenziya riski olan xəstələrdə istifadəsi*

Təsir mexanizminə görə dapaqliflozin diurezi artırır ki, bu da klinik tədqiqatlarda müşahidə olunan qan təzyiqinin cüzi azalmasına səbəb ola bilər. Qanda qlükozanın qatılığı yüksək olan xəstələrdə daha aydın görülə bilər.

Dapaqliflozinin səbəb olduğu hipotenziya riski olan xəstələrdə, məsələn, anamnezində hipotenziya olan antihipertenziv müalicə alan xəstələrdə və ya yaşlı xəstələrdə ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Hipovolemiyaya səbəb olan yanaşı xəstəliklərin olduğu vəziyyətlərdə (məsələn, mədə-bağırsaq xəstəlikləri) maye həcmnin diqqətlə monitorinqi (məsələn, fiziki müayinə, qan təzyiqinin ölçülməsi, hematokrit və elektrolitlər daxil olmaqla laborator analizlər) tövsiyə olunur. Bu preparatla müalicənin müvəqqəti dayandırılması hipovolemiya inkişaf edən xəstələr üçün vəziyyət düzəlmə qədər tövsiyə olunur.

#### *Diabetik ketoasidoz*

Dapaqliflozin də daxil olmaqla, natrium-qlükozanın birgə daşıyıcı 2 (SGLT-2) inhibitorları ilə müalicə alan xəstələrdə nadir hallarda diabetik ketoasidoz (DKA), o cümlədən həyati təhlükəli və ölümcül halları bildirilmişdir. Bir sıra hallarda, vəziyyət atipik olmuşdur, yalnız orta dərəcədə artan qandakı qlükoza miqdarı, 14 mmol/l (250 mq/dl)-dən aşağı olmuşdur.

Diabetik ketoasidoz riski ürəkbulanma, qusma, anoreksiya, qarın nahiyyəsində ağrı, həddindən artıq susuzluq, tənəffüs çətinliyi, çəşqınlıq, qeyri-adi yorğunluq hissi və ya yuxululuq kimi qeyri-spesifik simptomlar olduqda nəzərə alınmalıdır. Qanda qlükoza səviyyəsindən asılı olmayaraq, bu simptomlar baş verdikdə, xəstələr dərhal ketoasidoz riski ehtimalına görə qiymətləndirilməlidir. DKA şübhəsi və ya diaqnozu qoyulan xəstələrdə dapaqliflozin ilə müalicə dərhal dayandırılmalıdır. Böyük cərrahi əməliyyatlar və ya kəskin ciddi xəstəliklər səbəbilə xəstəxanaya yerləşdirilən xəstələrdə müalicə dayandırılmalıdır. Bu xəstələrdə ketonların monitorinqi tövsiyə olunur. Qanda keton səviyyəsinin ölçülməsinə sidikdə üstünlük verilir. Keton səviyyəsi normal olduqda və xəstənin vəziyyəti sabitləşdikdə dapaqliflozin ilə müalicə yenidən başlana bilər.

Dapaqliflozin təyin etməzdən əvvəl xəstənin anamnezində ketoasidoza meyilli ola biləcək faktorlar nəzərə alınmalıdır.

DKA riski yüksək ola bilən xəstələrə aşağı beta-hüceyrə funksiyası ehtiyatı olan xəstələr (məsələn, aşağı C peptidli tip 2 diabet xəstələri və ya böyüklərdə gizli avtoimmün diabet (LADA) və ya

anamnezində pankreatit olan xəstələr), qida qəbulunun məhdudlaşdırılmasına və ya ağır susuzluğa səbəb olan xəstəlikləri olan xəstələr, kəskin xəstəlik, cərrahi prosedur və ya alkoqoldan sui-istifadə nəticəsində insulinin dozası azaldılan və insulina ehtiyacı olan xəstələr aiddir. Bu xəstələrdə SGLT-2 inhibitorları ehtiyatla istifadə edilməlidir.

SGLT-2 inhibitorları ilə müalicə zamanı DKA olan xəstələrdə SGLT-2 inhibitoru ilə müalicəyə yenidən başlamaq tövsiyə edilmir, qıcıqlandırıcı başqa faktor müəyyən edilib həll olunmamışdırsa. Dapaqliflozin ilə 1-ci tip şəkərli diabet tədqiqatlarında DKA-nın ümumi tezliyi bildirilmişdir.

Dapaqliflozin 1-ci tip şəkərli diabet xəstələrinin müalicəsində istifadə edilməməlidir.

*Perineal nekrotizan fasiit (Fournier qanqrenası)*

SGLT-2 inhibitorlarını qəbul edən qadın və kişi xəstələrdə perineal nekrotizan fasiitinin (həmçinin Fournier qanqrenası) postmarketinq hadisələr bildirilmişdir. Bu, təcili cərrahi müdaxilə və antibiotik müalicəsi tələb edən nadir, lakin ciddi və potensial həyati təhlükəsi olan bir hadisədir.

Xəstələrə cinsiyyət orqanlarında və ya perineal nahiyədə ağrı, həssaslıq, eritema və ya şişkinlik, qızdırma və ya halsızlıq əlamətlərinin kombinasiyasını müşahidə etdikdə həkimə müraciət etmələri tövsiyə edilməlidir.

Nəzərə alın ki, ya urogenital infeksiya, ya da perineal abses nekrotizan fasiitdən əvvəl ola bilər.

Fournier qanqrenasından şübhələndikdə, Dapa istifadəsi dayandırılmalı və təcili müalicəyə (antibiotiklər və cərrahi müdaxilə daxil olmaqla) başlanılmalıdır.

*Sidik yollarının infeksiyaları*

Sidikdə qlükozanın xaric olması sidik yollarının infeksiyası riskinin artması ilə əlaqələndirilə bilər; buna görə də pielonefrit və ya urosepsis müalicəsi zamanı müalicənin müvəqqəti dayandırılması nəzərə alınmalıdır.

*Yaşılarda ( $\geq 65$  yaş)*

Yaşlı xəstələrdə hipovolemiya riski daha yüksək ola bilər və diuretiklərlə müalicə olunma ehtimalı daha yüksəkdir. Yaşlı xəstələrdə böyrək funksiyasının pozulması və/və ya angiotenzin çevirici ferment inhibitorları (ACE-I) və angiotenzin II tip 1 reseptor blokatorları kimi böyrək funksiyasında dəyişikliklərə səbəb ola bilən antihipertenziv dərmanlarla müalicə olunma ehtimalı daha yüksəkdir. Böyrək funksiyası ilə bağlı eyni tövsiyələr yetkin xəstələrdə olduğu kimi yaşlı xəstələrə də aiddir.

*Ürək çatışmazlığı*

Dapaqliflozin ilə təcrübə (NYÜA IV mərhələdə) məhduddur.

*Xroniki böyrək xəstəliyi*

Albuminuriya olmayan diabeti olmayan xəstələrdə xroniki böyrək xəstəliyinin müalicəsi üçün dapaqliflozin ilə bağlı təcrübə yoxdur.

Dapaqliflozin polikistik böyrək xəstəliyi, ağırlaşma ilə müşayiət olunan (lupus nefrit və ya ANSA ilə əlaqəli vaskulit) qlomerulonefrit, sitotoksik, immunosupressiv və ya digər immunomodulyativ böyrək müalicəsi davam edən və ya son tələbləri olan xəstələrdə və ya orqan transplantasiyası almış xəstələrdə xroniki böyrək xəstəliyinin müalicəsi üçün öyrənilməmişdir.

*Aşağı ətrafların amputasiyası*

Digər SGLT-2 inhibitoru ilə davam edən uzunmüddətli klinik tədqiqatlarda aşağı ətrafların amputasiyası (əsasən ayaq barmağı) hallarının artması müşahidə edilmişdir.

Bunun sinfi təsir təşkil edib-etmədiyi məlum deyil. Bütün diabet xəstələri kimi, xəstələrə müntəzəm profilaktik ayaq baxımı ilə bağlı məsləhət vermək vacibdir.

*Sidiyin laborator analizi*

Təsir mexanizminə görə Dapa qəbul edən xəstələrdə sidikdə qlükozanın olub-olmamasına görə analiz aparılmalıdır.

*Laktoza*

Bu dərman vasitəsinin tərkibində laktoza var. Qalaktoza dözümsüzlüyü, ümumi laktaza çatışmazlığı və ya qlükoza-qalaktoza malabsorbsiyası kimi nadir irsi problemləri olan xəstələr bu dərmanı qəbul etməməlidirlər.

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

*Farmakodinamik qarşılıqlı təsirlər*

*Diuretiklər*

Bu dərman tiazid və ilgək diuretiklərinin təsirini artıraraq dehidratasiya və hipotenziya riskini artırır.

### *İnsulin və ya insulin sekretorları*

İnsulin və sulfonilur kimi insulin sekretorları hipoqlikemiya səbəb ola bilər. Buna görə də, tip 2 şəkərli diabet xəstələrinə dapaqliflozin ilə birlikdə istifadə edildikdə hipoqlikemiya riskini azaltmaq üçün insulinin və ya insulin sekresiya edən dərmanların aşağı dozası tələb oluna bilər.

### *Farmakokinetik qarşılıqlı təsirlər*

Dapaqliflozinin metabolizmi, ilk növbədə, UDP qlükuronosiltransferaza -1A9 (UGT1A9) vasitəsi ilə qlükuronid konyugasiyası vasitəsilə baş verir.

*In vitro* tədqiqatlarda dapaqliflozin nə sitoxrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4-ni inhibe etmiş, nə də CYP1A2, CYP2B6 və ya CYP3A4-ü induksiya etmişdir. Buna görə də, dapaqliflozinin bu fermentlər tərəfindən metabolizə olunan birgə qəbul edilən dərmanların metabolik klirensini dəyişdirməsi gözlənilir.

### *Digər dərman vasitələrinin dapaqliflozinə təsiri*

Sağlam insanlarda, əsasən tək dozadan istifadə etməklə aparılan qarşılıqlı təsir tədqiqatları göstərir ki, dapaqliflozinin farmakokinetikası pioqlitazon, sitaqliptin, qlimepirid, voqliboza, hidroxlorotiazid, bumetanid, valsartan və ya simvastatin tərəfindən dəyişdirilmir.

Dapaqliflozinin rifampisinlə (müxtəlif aktiv daşıyıcıların və dərman metabolizə edən fermentlərin induktoru) birgə tətbiqindən sonra dapaqliflozinin sistemli ekspozisiyasında (AUC) 22% azalma müşahidə edilmişdir, lakin 24 saatlıq sidikdə qlükozanın xaric edilməsinə klinik cəhətdən əhəmiyyətli təsir göstərməmişdir. Dozanın tənzimlənməsi tələb olunmur. Digər induktorlarla (məsələn, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital) klinik cəhətdən əhəmiyyətli təsir gözlənilir. Dapaqliflozinin mefenam turşusu (UGT1A9 inhibitoru) ilə eyni vaxtda tətbiqindən sonra dapaqliflozinin sistemli ekspozisiyasında 55% artım müşahidə edilmişdir, lakin 24 saatlıq sidikdə qlükozanın xaric edilməsinə klinik cəhətdən əhəmiyyətli təsir göstərməmişdir. Dozanın tənzimlənməsi tələb olunmur.

### *Dapaqliflozinin digər dərman vasitələrinə təsiri*

Dapaqliflozin böyrəklərdə litiumun xaric olmasını artır və qanda litiumun səviyyəsini azalda bilər. Litiumun plazmada konsentrasiyası dapaqliflozinə başladıqdan və dozanın dəyişdirilməsindən sonra daha tez-tez izlənilməlidir. Plazmada litium konsentrasiyasına nəzarət etmək üçün xəstə preparatı təyin edən həkimə müraciət etməlidir.

Sağlam insanlar üzərində aparılan qarşılıqlı təsir tədqiqatlarında, əsasən, tək dozadan istifadə edilmişdir, dapaqliflozin pioqlitazon, sitaqliptin, qlimepirid, hidroxlorotiazid, bumetanid, valsartan, diqoksin (a P-gp substratı) və ya varfarinin (S-varfarin, a CYP2C9 substratı) və ya BNİ ilə ölçülən varfarinin antikoagulyant təsiri farmakokinetikasını dəyişməmişdir. 20 mq dapaqliflozin və simvastatinin (CYP3A4 substratı) birdəfəlik dozasının birləşməsi simvastatinin AUC-nin 19% və simvastatin turşusunun AUC-nin 31% artması ilə nəticələnmişdir. Simvastatin və simvastatin turşusunun ekspozisiyasının artması klinik cəhətdən əhəmiyyətli hesab edilir.

### *1,5-anhidroqlusitol (1,5-AG) təhlili ilə müdaxilə*

1,5-AG analizi ilə glisemik nəzarətin monitorinqi tövsiyə edilmir, çünki SGLT2 inhibitorlarını qəbul edən xəstələrdə 1,5-AG-nin ölçülməsi glisemik nəzarəti qiymətləndirmək üçün etibarsızdır. Qlisemik nəzarət üçün alternativ üsullardan istifadə etmək tövsiyə olunur.

### *Pediatrida*

Qarşılıqlı təsir tədqiqatları yalnız böyüklərdə aparılmışdır.

## **Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi**

### *Hamiləlik*

Hamilə qadınlarda dapaqliflozinin istifadəsi ilə bağlı məlumat yoxdur. Dapaqliflozin ilə müalicə olunan şifovullarda aparılan tədqiqatlarda insan hamiləliyinin ikinci və üçüncü trimestrlərinə uyğun gələn dövrdə inkişaf etməkdə olan böyrək toksikliyi müşahidə edilmişdir. Buna görə də, hamiləliyin ikinci və üçüncü trimestrlərində dapaqliflozin istifadəsi tövsiyə edilmir.

Hamiləlik baş verdikdə, dapalarqliflozin ilə müalicə dayandırılmalıdır.

### *Laktasiya*

Dapaqliflozin və/və ya onun metabolitlərinin ana südü ilə xaric olub-olmadığı məlum deyil.

Heyvanlarda aparılan tədqiqatlara əsaslanan mövcud farmakodinamik/toksikoloji məlumatlar dapaqliflozin/metabolitlərin südlə xaric olunmasını, həmçinin süd verən nəsilərə farmakoloji təsir

göstərmişdir. Yenidoğulmuşlar/körpələr üçün riski istisna etmək olmaz. Dapaqliflozin laktasiya dövründə istifadə edilməməlidir.

#### *Fertillik*

Dapaqliflozinin insanlarda fertilliyə təsiri öyrənilməmişdir. Erkək və dişi siçovullarda dapaqliflozin sınaqdan keçirilmiş və heç bir dozada fertilliyə təsir göstərməmişdir.

#### **Nəqliyyat vasitəsini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri**

Dapanın nəqliyyat vasitələrini və digər mexanizmləri idarə etmək qabiliyyətinə təsiri yoxdur və ya əhəmiyyətsizdir. Dapaqliflozin sulfonilur preparatları və ya insulinlə birlikdə istifadə edildikdə, xəstələrə hipotqlikemiya riski barədə xəbərdarlıq edilməlidir.

#### **İstifadə qaydası və dozası**

##### *Pozologiya*

##### *2-ci tip şəkərli diabet*

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

Dapaqliflozin insulin və ya sulfonilur kimi insulin sintezini dəstəkləyən dərmanlarla birlikdə istifadə edildikdə, hipotqlikemiya riskini azaltmaq üçün insulin və ya sulfonilur preparatlarının daha aşağı dozası nəzərdə tutulmalıdır.

##### *Ürək çatışmazlığı*

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

DAPA-HF tədqiqatında dapaqliflozin digər ürək çatışmazlığı müalicələri ilə birlikdə tətbiq edilmişdir.

##### *Xroniki böyrək xəstəliyi*

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

DAPA-XBX tədqiqatında dapaqliflozin digər xroniki böyrək xəstəliyi ilə əlaqəli müalicələrlə birlikdə tətbiq edilmişdir.

##### *Xüsusi xəstə qruplarına dair əlavə məlumat*

##### *Böyrək çatışmazlığı*

Böyrək funksiyası ilə əlaqəli olaraq dozanın tənzimlənməsi tələb olunmur.

Təxmini qlomerular filtrasiya sürəti (eQFS)  $< 25 \text{ ml/dəq/1,73 m}^2$  olan xəstələrdə dapaqliflozin ilə müalicəyə başlamaq tövsiyə edilmir.

2-ci tip şəkərli diabet xəstələrində dapaqliflozinin qlükoza azaldıcı effektivliyi eQFS  $< 45 \text{ ml/dəq/1,73 m}^2$  olduqda azalır və ağır böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə ehtimal ki, yoxdur.

Buna görə də, eQFS  $45 \text{ mL/dəq/1.73 m}^2$ -dən aşağı düşərsə, 2-ci tip şəkərli diabet olan xəstələrdə əlavə qlükoza azaldıcı müalicə nəzərdə tutulmalıdır.

##### *Qaraciyər çatışmazlığı*

Yüngül və ya orta dərəcəli qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələr üçün dozanın tənzimlənməsinə ehtiyac yoxdur. Ağır qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələrdə 5 mq başlanğıc doza tövsiyə olunur.

Yaxşı tolerə edildikdə, doza 10 mq-a qədər artırıla bilər.

##### *Yaşlılarda ( $\geq 65$ yaş)*

Yaşa görə dozanın tənzimlənməsi tövsiyə edilmir.

##### *Pediatridada*

10 yaş və yuxarı uşaqlarda 2-ci tip şəkərli diabetin müalicəsi üçün dozanın tənzimlənməsi tələb olunmur. 10 yaşdan kiçik uşaqlara dair heç bir məlumat yoxdur.

Dapaqliflozinin 18 yaşdan kiçik uşaqlarda ürək çatışmazlığının müalicəsi və ya xroniki böyrək xəstəliyinin müalicəsi üçün təhlükəsizliyi və effektivliyi hələ müəyyən edilməmişdir. Məlumat yoxdur.

##### *İstifadə qaydası*

Dapa gündə 1 dəfə, günün istənilən vaxtında yeməklə və ya yeməksiz qəbul edilə bilər. Tabletlər bütöv şəkildə udulmalıdır.

#### **Əlavə təsirləri**

##### *Təhlükəsizlik profilinin xülasəsi*

##### *2-ci tip şəkərli diabet*

2-ci tip diabetdə aparılan klinik tədqiqatlarda 15000-dən çox xəstə dapaqliflozinlə müalicə olunmuşdur. Təhlükəsizliyin və dözümlülüynün ilkin qiymətləndirilməsi 10 mq dapaqliflozin və 2295 plasebo ilə müalicə olunan 2360 subyektin iştirak etdiyi 13 qısamüddətli (24 həftəyə qədər) plasebo-nəzarətli tədqiqatın əvvəlcədən müəyyən edilmiş ümumiləşdirilmiş təhlilində aparılmışdır. 2-ci tip şəkərli diabetdə dapaqliflozin ürək-damarla bağlı hadisələrin nəticələrinin öyrənilməsi zamanı (Declare) orta hesabla 48 ay müddətində 8574 xəstə 10 mq dapaqliflozin və 8569 xəstə plasebo qəbul etmişdir. Ümumilikdə, dapaqliflozin ilə 30,623 xəstə/ il məruz qalmışdır. Klinik tədqiqatlar zamanı ən çox bildirilən əlavə təsirlər genital infeksiyalar olmuşdur.

#### *Ürək çatışmazlığı*

Atım fraksiyasının azalması olan ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə (DAPA-HF tədqiqatı) dapaqliflozinin ürək-damarla bağlı hadisələrin nəticələrinə dair tədqiqatda 2368 xəstə 10 mq dapaqliflozin və 2368 xəstə plasebo ilə 18 aylıq orta ekspozisiya müddəti ilə müalicə edilmişdir. Xəstə qruplarına 2-ci tip şəkərli diabeti olan və diabeti olmayan və eQDS  $\geq 30$  ml/dəq/1.73 m<sup>2</sup> olan xəstələr daxildir. Ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə dapaqliflozinin ümumi təhlükəsizlik profili dapaqliflozinin məlum təhlükəsizlik profilinə uyğun olmuşdur.

#### *Xroniki böyrək xəstəliyi*

Xroniki böyrək çatışmazlığı (DAPA-XBÇ) olan xəstələrdə dapaqliflozin ilə böyrəyə aid hadisələrin nəticələrinin öyrənilməsi zamanı 2149 xəstə 10 mq dapaqliflozin və 2149 xəstə plasebo ilə 27 ay orta ekspozisiya müddəti ilə müalicə edilmişdir.

Xəstə qruplarına 2-ci tip şəkərli diabeti olan və diabeti olmayan, eQFS  $\geq 25$  -  $\leq 75$  ml/dəq/1.73 m<sup>2</sup> olan xəstələr daxildir. eQFS 25 ml/dəq/1.73 m<sup>2</sup>-dən aşağı düşdükdə, müalicə davam etdirilmişdir. Xroniki böyrək xəstəliyi olan xəstələrdə dapaqliflozinin ümumi təhlükəsizlik profili dapaqliflozinin məlum təhlükəsizlik profilinə uyğun olmuşdur.

#### *Əlavə təsirlərin cədvəlli siyahısı*

Plasebo ilə idarə olunan klinik tədqiqatlar və marketinqdən sonrakı nəzarət zamanı aşağıdakı əlavə təsirlər müəyyən edilmişdir. Heç birinin doza ilə əlaqəli olmadığı aşkar edilmişdir. Aşağıda sadalanan əlavə təsirlər tezliyə və orqanlar sistemi sinifinə görə təsnif edilir.

Əlavə təsirlərin tezliyi aşağıdakı parametrlərlə təyin edilir: çox tez-tez ( $\geq 1/10$ ); tez-tez ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ); bəzən ( $\geq 1/1000$  -  $< 1/100$ ); nadir hallarda ( $\geq 1/10000$  -  $< 1/1000$ ); çox nadir hallarda ( $< 1/10000$ ); məlum deyil (əldə olan məlumatlara görə tezliyi qiymətləndirmək mümkün deyil).

*Cədvəl 1. Plasebo ilə idarə olunan klinik tədqiqatlarda və postmarketinq təcrübəsində müşahidə olunan əlavə təsirlər*

| Orqanlar sistemi sinfi                | Çox tez-tez                                                                                      | Tez-tez <sup>*</sup>                                                                                               | Bəzən <sup>**</sup>                                   | Nadir                                                                               | Çox nadir                                                       |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| İnfeksiyalar və invaziya              |                                                                                                  | Vulvovaginit, balanit və digər genital infeksiyalar <sup>*b,c</sup> , Sidik yollarının infeksiyası <sup>*b,d</sup> | Göbək infeksiyaları <sup>**</sup>                     |                                                                                     | Perineal nekrotizan fasiit (Fournier qanqrenası) <sup>b,i</sup> |
| Metabolizm və qidalanma pozğunluqları | Hipoqlisemiya (sulfonilur preparatları və ya insulinlə birlikdə istifadə edildikdə) <sup>b</sup> |                                                                                                                    | Hipovolemiya <sup>b,e</sup> , susuzluq <sup>**</sup>  | Diabetik ketoasidoz (2-ci tip şəkərli diabetdə istifadə edildikdə) <sup>b,i,k</sup> |                                                                 |
| Sinir sistemi pozğunluqları           |                                                                                                  | Başgicəllənmə                                                                                                      |                                                       |                                                                                     |                                                                 |
| Mədə-bağırsaq sistemi pozğunluqları   |                                                                                                  |                                                                                                                    | Qəbizlik <sup>**</sup> , ağızda quruluq <sup>**</sup> |                                                                                     |                                                                 |
| Dəri-dərialtı toxuma pozğunluqları    |                                                                                                  | Səpgi <sup>j</sup>                                                                                                 |                                                       |                                                                                     | Angiödem                                                        |
| Skelet-əzələ və                       |                                                                                                  | Bəldə ağrı <sup>*</sup>                                                                                            |                                                       |                                                                                     |                                                                 |

|                                              |  |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                |  |                           |
|----------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------|
| birləşdirici toxuma pozğunluqları            |  |                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                |  |                           |
| Böyrək və sidik yolları pozğunluqları        |  | Dizuria, poliuriya <sup>*,f</sup>                                                                                                          | Nocturia <sup>**</sup>                                                                                                                                                         |  | Tubulointerstisial nefrit |
| Reproduktiv sistem və süd vəzi pozğunluqları |  |                                                                                                                                            | Vulvovaginal qaşıntı <sup>**</sup> , genital qaşıntı <sup>**</sup>                                                                                                             |  |                           |
| Laborator göstəricilər                       |  | Hemoakritin yüksəlməsi <sup>g</sup> , ilkin müalicə zamanı kreatinin böyrək klirensinin azalması <sup>b</sup> , dislipidemiya <sup>h</sup> | İlkin müalicə zamanı qanda kreatinin yüksəlməsi <sup>**</sup> , <sup>b</sup> qanda sidik cövhərinin artması <sup>**</sup> bədən çəkisinin <sup>**</sup> azalması <sup>**</sup> |  |                           |

<sup>a</sup> Cədvəl qlisemiyadan asılı olmayaraq 24 həftəlik (qısamüddətli) məlumatları göstərir.

<sup>b</sup> Əlavə məlumat üçün aşağıdakı müvafiq alt bölməyə baxın.

<sup>c</sup> Vulvovaginit, balanit və digər genital infeksiyalar, məs. əvvəlcədən təyin edilmiş üstünlük verilən şərtlər: vulvovaginal göbələk infeksiyaları, vaginal infeksiya, balanit, genital infeksiya göbələk, vulvovaginal kandidoz, vulvovaginit, kandida balanit, genital kandidoz, genital infeksiya, kişi cinsiyyət orqanlarının infeksiyası, penis infeksiyası, vulvit, bakterial vaginit, vulva absesi.

<sup>d</sup> Sidik yollarının infeksiyası aşağıdakı üstünlük verilən terminləri əhatə edir və bildirilən tezlik sırasına görə sadalanır: sidik yollarının infeksiyası, sistit, Escherichia tərəfindən törədilən sidik yollarının infeksiyası, sidik-cinsiyyət yollarının infeksiyası, pielonefrit, triqonit, uretrit, böyrək infeksiyası və prostatit.

<sup>e</sup> Hipovolemiya daxildir, məs. əvvəlcədən təyin edilmiş üstünlük verilən şərtlər: dehidratasiya, hipovolemiya, hipotenziya.

<sup>f</sup> Poliuriyaya üstünlük verilən şərtlər daxildir: pollakiuriya, poliuriya, sidik ifrazının artması.

<sup>g</sup> Hematokritdə başlanğıc səviyyəsindən orta dəyişikliklər 10 mq dapaqliflozin üçün 2,30%, plasebo üçün isə 0,33% təşkil etmişdir. Hematokrit dəyərləri >55%, plasebo qəbul edənlərin 0,4%-lə müqayisədə 10 mq dapaqliflozin qəbul edən xəstələrin 1,3%-də bildirilmişdir.

<sup>h</sup> Dapaqliflozin 10 mq ilə müqayisədə ilkin göstəricinin orta faiz dəyişməsi plasebo, müvafiq olaraq: ümumi xolesterol 2,5% -lə müqayisədə 0,0%; HDL xolesterol 6,0% -lə müqayisədə 2,7%;

LDL xolesterol -1,0% -lə müqayisədə 2,9%; triqliseridlər -0,7% -lə müqayisədə -2,7%.

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

<sup>j</sup> Dapaqliflozin istifadəsi nəticəsində yaranan əlavə təsirlər post-marketing nəzarəti zamanı müəyyən edilmişdir. Səpgi klinik sınaqlarda tezlik sırasına görə sadalanan aşağıdakı üstünlük verilən terminləri əhatə edir: səpgi, ümumiləşdirilmiş səpgi, qaşınma, makulyar səpgi, makulo- papulyar səpgi, pustulyar səpgi, vezikulyar səpgi və eritematoz səpgi. Aktiv və plasebo ilə idarə olunan klinik sınaqlarda (dapaqliflozin, N=5936, bütün nəzarət, N=3403) müvafiq olaraq dapaqliflozin (1,4%) və bütün nəzarət (1,4%) üçün səpgilərin tezliyi oxşar olmuşdur.

<sup>k</sup> 2-ci tip şəkərli diabet xəstələrində ürək-damar hadisələrinin öyrənilməsi zamanı bildirilmişdir.

Tezlik illik məlumatlara əsaslanır.

\* Plasebo ilə müqayisədə 10 mq dapaqliflozin qəbul edən xəstələrin  $\geq 2\%$ -də və  $\geq 1\%$ -də daha çox və ən azı 3 daha çox xəstədə bildirilmişdir.

\*\* Tədqiqatçı tərəfindən ehtimal olunan, ehtimalla və ya tədqiqat ilə əlaqəli olduğu və plasebo ilə müqayisədə  $\geq 0,2\%$  və  $\geq 0,1\%$  daha çox və ən azı 3-dən çox subyektdə 10 mq dapaqliflozin qəbul edildiyi bildirilmişdir.

*Seçilmiş əlavə təsirlərin tezliyi*

*Vulvovaginit, balanit və digər genital infeksiyalar*

13 tədqiqatdan ibarət təhlükəsizliklə bağlı tədqiqatda, 10 mq dapaqliflozin və plasebo qəbul edən xəstələrin müvafiq olaraq 5,5% və 0,6% -ində vulvovaginit, balanit və digər genital infeksiyalar bildirilmişdir. Əksər infeksiyalar yüngül və ya orta ağırlıq dərəcəsində olub və subyektlər standart müalicənin ilkin kursuna cavab vermişlər və nadir hallarda dapaqliflozinlə müalicənin dayandırılması ilə nəticələnmişdir. Bu infeksiyalar qadınlarda daha tez-tez (dapaqliflozin və plasebo üçün müvafiq olaraq 8,4% və 1,2%) baş vermişdir və anamnezində bu xəstəliklər olan subyektlərin təkrar infeksiyaya yoluxma ehtimalı daha yüksək olmuşdur.

DECLARE tədqiqatında genital infeksiyaların ciddi əlavə təsir olan xəstələrin sayı azdır və balanslaşdırılmışdır: dapaqliflozin və plasebo qruplarının hər birində 2 xəstə.

DAPA-HF tədqiqatında dapaqliflozin və plasebo qrupunda heç bir xəstə genital infeksiyalara aid ciddi əlavə təsirlər bildirməmişdir.

Dapaqliflozin qrupunda genital infeksiyalar səbəbiylə müalicənin dayandırılmasına səbəb olan əlavə təsirləri olan 7 (0,3%) xəstə, plasebo qrupunda isə heç biri müşahidə edilməmişdir.

DAPA-XBX tədqiqatında dapaqliflozin qrupunda genital infeksiyaların ciddi əlavə təsirləri olan 3 (0,1%) xəstə, plasebo qrupunda isə heç biri müşahidə edilməmişdir.

Dapaqliflozin qrupunda genital infeksiyalar səbəbindən müalicənin dayandırılmasına səbəb olan əlavə təsirləri olan 3 (0,1%) xəstə, plasebo qrupunda isə heç biri müşahidə edilməmişdir. Diabeti olmayan xəstələrdə genital infeksiyaların ciddi əlavə təsirləri və ya genital infeksiyalar səbəbindən müalicənin dayandırılmasına səbəb olan əlavə təsirlər bildirilməmişdir.

*Perineumun nekrotizan fasiiti (Fournier qanqrenası)*

SGLT-2 inhibitorlarını, o cümlədən dapaqliflozin qəbul edən xəstələrdə Fournier qanqrenası halları postmarketinqdən sonra bildirilmişdir. 17,160 2-ci tip şəkərli diabet xəstəsi və orta ekspozisiya müddəti 48 ay olan DECLARE tədqiqatında dapaqliflozinlə müalicə olunan qrupda 1 və plasebo qrupunda 5 olmaqla cəmi 6 Fournier qanqrenası hadisəsi bildirilmişdir.

*Hipoqlisemiya*

Hipoqlisemiyanın tezliyi hər bir tədqiqatda istifadə olunan fon terapiyasının növündən asılı olmuşdur. Metforminə əlavə olaraq və ya sitaqliptinə əlavə olaraq (metforminlə və ya onsuz) dapaqliflozinin tədqiqatları üçün 102 həftəlik müalicəyə qədər plasebo da daxil olmaqla, müalicə qrupları arasında kiçik hipoglisemik epizodların tezliyi (< 5%) oxşar olmuşdur. Bütün tədqiqatlarda hipoglisemiya əsasən nadir idi və dapaqliflozin və ya plasebo ilə müalicə olunan qruplar arasında müqayisə edilə bilər. Əlavə insulin müalicəsi ilə aparılan bir tədqiqatda hipoglisemiyanın daha yüksək nisbətləri müşahidə edilmişdir. 104 həftəyə qədər insulin tədqiqatına əlavə olaraq, 24 və 104-cü həftələrdə 10 mq dapaqliflozin/ insulinin 0,5% və 1,0% -ində, müvafiq olaraq və 24 və 104-cü həftələrdə plasebo / insulin qrupları ilə müalicə olunan subyektlərin 0,5%-ində ciddi hipoglisemik epizodlar bildirilmişdir.

24 və 104-cü həftələrdə 10 mq dapaqliflozin /insulin qəbul edən xəstələrin 40,3% və 53,1% -ində və plasebo ilə birlikdə insulin qəbul edən xəstələrin 34,0% və 41,6% -ində müvafiq olaraq hipoglisemiyanın kiçik epizodları bildirilmişdir.

DECLARE tədqiqatında plasebo ilə müqayisədə dapaqliflozinlə müalicə zamanı ciddi hipoglisemiya riskinin artması müşahidə edilməmişdir. Dapaqliflozin qəbul edən 58 (0,7%) xəstədə və plasebo qəbul edən 83 (1,0%) xəstədə ciddi hipoglisemik hadisələr bildirilmişdir.

*Hipovolemiya*

Təhlükəsizliklə bağlı 13 tədqiqatda, 10 mq dapaqliflozin və plasebo qəbul edən subyektlərin müvafiq olaraq 1,1% və 0,7% -ində həcm azalmasına səbəb olan təsirlər (o cümlədən, dehidratasiya, hipovolemiya və ya hipotenziya) bildirilmişdir; 10 mq dapaqliflozin və plasebo arasında balanslaşdırılmış subyektlərin 0,2%-də ciddi reaksiyalar baş vermişdir.

DECLARE tədqiqatında, həcm azalmasına səbəb olan halların baş verdiyi xəstələrin sayı müalicə qrupları arasında balanslaşdırılmışdır: dapaqliflozin və plasebo qruplarında müvafiq olaraq 213 (2,5%) və 207 (2,4%); dapaqliflozin və plasebo qrupunda müvafiq olaraq 81 (0,9%) və 70 (0,8%) xəstədə ciddi əlavə təsirlər bildirilmişdir.

Yaş, diuretiklərdən istifadə, qan təzyiqi və AÇF-I/ARB istifadə alt qrupları üzrə müalicə qrupları arasında hallar ciddi əlavə təsir baş vermişdir.

İlkin mərhələdə eQFS < 60 ml/dəq/1.73 m<sup>2</sup> olan xəstələrdə dapaqliflozin qrupunda hipovolemiyaya işarə edən 19 və plasebo qrupunda ciddi əlavə təsir baş vermişdir.

DAPA-HF tədqiqatında hipovolemiyaya səbəb olan hadisələri olan xəstələrin sayı dapaqliflozin qrupunda 170 (7,2%) və plasebo qrupunda 153 (6,5%) olmuşdur. Dapaqliflozin qrupu (23 [1,0%]) plasebo qrupu (38 [1,6%]) ilə müqayisədə hipovolemiyaya işarə edən ciddi simptomları olan xəstələr daha az olmuşdur. Nəticələr başlanğıc və ilkin eQFS-də diabetin mövcudluğundan asılı olmayaraq oxşar olmuşdur.

DAPA-XBX tədqiqatında hipovolemiyaya səbəb olan hadisələri olan xəstələrin sayı dapaqliflozin qrupunda 120 (5,6%) və plasebo qrupunda 84 (3,9%) olmuşdur. Dapaqliflozin qrupunda həcm azalmasına işarə edən ciddi simptomlar olan 16 (0,7%) xəstə və plasebo qrupunda 15 (0,7%) xəstə var idi.

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

Orta ekspozisiya müddəti 48 ay olan DECLARE tədqiqatında 10 mq dapaqliflozin qrupunda 27 xəstədə və plasebo qrupunda 12 xəstədə DKA halları bildirilmişdir. Tədqiqat dövrü ərzində tezlik bərabər paylanmışdır. Dapaqliflozin qrupunda DKA halları olan 27 xəstədən 22-si hadisə zamanı eyni vaxtda insulinlə müalicə almışdır. DKA-ya səbəb olan amillər 2-ci tip şəkərli diabet xəstələrində gözlənilirdi kimi olmuşdur.

DAPA-HF tədqiqatında dapaqliflozin qrupunda 3 2-ci tip şəkərli diabet xəstəsində DKA halları bildirilmiş, plasebo qrupunda isə heç biri müşahidə edilməmişdir.

DAPA-XBX tədqiqatında dapaqliflozin qrupunda heç bir xəstədə və plasebo qrupunda 2 2-ci tip şəkərli diabet xəstəsində DKA halları bildirilməmişdir.

#### *Sidik yollarının infeksiyaları*

13 təhlükəsizlik tədqiqatında sidik yollarının infeksiyaları dapaqliflozin üçün plasebo ilə müqayisədə daha tez-tez bildirilmişdir (müvafiq olaraq 4,7% və 3,5%). Əksər infeksiyalar yüngül və ya orta ağırlıqda olmuş və subyektlər standart müalicənin ilkin kursuna cavab vermişlər və nadir hallarda dapaqliflozinlə müalicənin dayandırılması ilə nəticələnmişdir. Bu infeksiyalar qadınlarda daha tez-tez baş vermiş və anamnezində bu infeksiyalar olan subyektlərin təkrar infeksiyaya yoluxma ehtimalı daha yüksək olmuşdur.

DECLARE tədqiqatında sidik yolları infeksiyalarının ciddi halları plasebo ilə müqayisədə 10 mq dapaqliflozin qəbul edərkən, daha az məlumat verilmişdir (müvafiq olaraq, 79 (0,9%) hadisə ilə müqayisədə 109 (1,3%) hadisə).

DAPA-HF tədqiqatında sidik yolları infeksiyalarının ciddi əlavə təsirləri olan xəstələrin sayı dapaqliflozin qrupunda 14 (0,6%) və plasebo qrupunda 17 (0,7%) olmuşdur.

Dapaqliflozin və plasebo qruplarının hər birində sidik yollarının infeksiyaları səbəbindən müalicənin dayandırılmasına səbəb olan əlavə təsirlər olan 5 (0,2%) xəstə olmuşdur.

DAPA-CKD tədqiqatında sidik yolları infeksiyalarının ciddi mənfi hadisələri olan xəstələrin sayı dapaqliflozin qrupunda 29 (1,3%) və plasebo qrupunda 18 (0,8%) olmuşdur.

Dapaqliflozin qrupunda sidik yollarının infeksiyaları səbəbindən müalicənin dayandırılmasına səbəb olan əlavə təsirlər olan 8 (0,4%) və plasebo qrupunda 3 (0,1%) xəstə olmuşdur. Sidik yolları infeksiyalarının ciddi əlavə təsirləri və ya sidik yollarının infeksiyaları səbəbindən dayandırılmasına səbəb olan əlavə təsirlər barədə məlumat verən diabeti olmayan xəstələrin sayı müalicə qrupları arasında oxşar olmuşdur (dapaqliflozin və plasebo qruplarında müvafiq olaraq ciddi əlavə təsirlər üçün 6 [0,6%] ilə müqayisədə 4[0,6%], dayandırılmasına səbəb olan əlavə təsirlər üçün 1[0,1%]-lə müqayisədə 0).

#### *Kreatinin artması*

Kreatinin artması ilə əlaqəli əlavə təsirlər qruplaşdırılmışdır (məsələn, böyrək kreatinin klirensinin azalması, böyrək çatışmazlığı, qanda kreatininin artması və qlomerular filtrasiya sürətinin azalması). Təsirlərin bu qruplaşması, 10 mq dapaqliflozin və plasebo qəbul edən xəstələrin müvafiq olaraq 3,2% və 1,8% -ində bildirilmişdir. Normal böyrək funksiyası və ya yüngül böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə (əsas eQFS  $\geq 60$  ml/dəq/1.73 m<sup>2</sup>) bu təsirlərin qruplaşması 10 mq dapaqliflozin və plasebo qəbul edən xəstələrin müvafiq olaraq 1.3% və 0.8% -ində bildirilmişdir. Bu təsirlər ilkin eQFS  $\geq 30$  və  $< 60$  ml/dəq/1.73 m<sup>2</sup> olan xəstələrdə daha tez-tez baş vermişdir (18,5% dapaqliflozin 10 mq, 9,3% plasebo ilə müqayisədə).

Böyrək ilə əlaqəli əlavə təsirlər baş verən xəstələrin əlavə qiymətləndirilməsi göstərdi ki, əksər xəstələrdə plazmada kreatinin səviyyəsi başlanğıcdan  $\leq 44$  mikromol/l ( $\leq 0,5$  mq/dl) dəyişmişdir. Kreatinin artması ümumiyyətlə davamlı müalicə zamanı müvəqqəti və ya müalicə dayandırıldıqdan sonra geriycdönən olmuşdur.

DECLARE tədqiqatında, o cümlədən yaşlı xəstələr və böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə (eQFS 60 ml/dəq/1,73 m<sup>2</sup>-dən az), eQFS hər iki müalicə qrupunda zamanla azalmışdır. 1 il ərzində orta eQFS bir qədər aşağı olmuş və 4 ildə orta eQFS plasebo qrupu ilə müqayisədə dapaqliflozin qrupunda bir qədər yüksək olmuşdur.

DAPA-HF tədqiqatında eGFR həm dapaqliflozin qrupunda, həm də plasebo qrupunda zamanla azalmışdır.

Orta eQFS-də ilkin azalma dapaqliflozin qrupunda -4,3 ml/dəq/1,73 m<sup>2</sup> və plasebo qrupunda -1,1 ml/dəq/1,73 m<sup>2</sup> olmuşdur. 20 ayda eQFS-də başlanğıc səviyyəsindən dəyişiklik müalicə qrupları arasında oxşar olmuşdur: dapaqliflozin üçün -5,3 ml/dəq/1,73 m<sup>2</sup> və plasebo üçün -4,5 ml/dəq/1,73 m<sup>2</sup>.

DAPA-XBX tədqiqatında eQFS həm dapaqliflozin qrupunda, həm də plasebo qrupunda zamanla azalmışdır. Orta eQFS-də ilkin (14-cü gün) azalma dapaqliflozin qrupunda -4,0 ml/dəq/1,73 m<sup>2</sup> və plasebo qrupunda -0,8 ml/dəq/1,73 m<sup>2</sup> olmuşdur.

28 ayda eQFS-də ilkin səviyyədən dəyişiklik dapaqliflozin qrupunda -7,4 ml/dəq/1,73 m<sup>2</sup> və plasebo qrupunda -8,6 ml/dəq/1,73 m<sup>2</sup> olmuşdur.

#### *Pediatrriyada*

2-ci tip şəkərli diabeti olan 10 yaş və yuxarı uşaqlarda aparılan klinik tədqiqatda müşahidə edilən dapaqliflozinin təhlükəsizlik profili böyüklər üzərində aparılan tədqiqatlarda müşahidə edilənə oxşar olmuşdur.

#### *Şübhəli əlavə təsirlərin bildirilməsi*

Dərmanın marketinqinə icazə verildikdən sonra şübhəli əlavə təsirlər barədə məlumat vermək vacibdir. Bu, dərman vasitəsinin fayda-risk nisbətinin davamlı monitorinqinə imkan verir. Səhiyyə işçilərindən milli hesabat sistemi vasitəsilə hər hansı şübhəli əlavə təsirlər barədə məlumat vermələri xahiş olunur.

#### **Doza həddinin aşılması**

Dapaqliflozin sağlam insanlarda 500 mq-a qədər oral dozada (insan üçün tövsiyə olunan maksimum dozanın 50 qatı) heç bir toksiklik göstərməmişdir.

Bu subyektlərin sidiyində doza ilə bağlı bir müddət ərzində (500 mq doza üçün ən azı 5 gün) aşkar edilə bilən qlükoza olmuş, dehidratasiya, hipotenziya və ya elektrolit disbalansı barədə məlumat verilməmişdir və QTc intervalına klinik cəhətdən əhəmiyyətli təsiri olmamışdır.

Hipoqlisemiyanın tezliyi plasebo ilə oxşar olmuşdur. Sağlam və 2-ci tip şəkərli diabet xəstələrinə 2 həftə ərzində gündə bir dəfə 100 mq-a qədər (tövsiyə olunan maksimum insan dozasının 10 qatı) dozanın tətbiq olunduğu klinik tədqiqatlarda hipotenzionun tezliyi plasebo ilə müqayisədə bir qədər yüksək olmuşdur və doza ilə əlaqəli olmamışdır. Dehidratasiya və ya hipotenziya da daxil olmaqla, əlavə təsirlərin tezliyi plasebo ilə oxşar olmuş və laborator parametrlərdə, o cümlədən plazma elektrolitləri və böyrək funksiyasının biomarkerlərində doza ilə bağlı klinik cəhətdən əhəmiyyətli dəyişikliklər baş verməmişdir.

Doza həddinin aşılması halında, xəstənin klinik vəziyyətindən asılı olaraq müvafiq dəstəkləyici müalicəyə başlanılmalıdır. Dapaqliflozinin hemodializlə xaric edilməsi öyrənilməmişdir.

#### **Buraxılış forması**

10 tablet ALU/ALU blisterdə. 3 blister içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

#### **Saxlanma şəraiti**

30°C temperaturdan yüksək olmayan, işıqdan qorumaqla və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

#### **Yararlılıq müddəti**

2 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

#### **Aptekdən buraxılma şərti**

Resept əsasında buraxılır.

**İstehsalçı**

REIGN Pharmaceuticals PCSIR-KLC (Pvt) Ltd.  
TBIC Buidling-1, PCSIR Laboratories Complex,  
Karachi, Pakistan.

**Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi**

“B-MED”LLC, Azerbaijan Republic.  
Nizami district,R.Rustamov str.,House 41/42 AZ1002,Baku ,Azerbaijan.