

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)

DAPAQLİF örtüklü tabletlər
DAPAGLIF

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Dapagliflozin propanediol monohydrate

Tərkibi

Təsiredici maddə: 1 tabletin tərkibində 5 mq və ya 10 mq dapagliflozinə ekvivalent dapagliflozin propanediol monohidrat var.

Köməkçi maddələr: polietilenqlikol, laktoza, mikrokristallik sellüloza, krospovidon XL 10, kolloidal silisium dioksidi, maqnezium stearat, DRCOATFCU, titan dioksid.

Təsviri

DAPAQLİF 5: Açıq sarı rəngli, dairəvi formalı, 1 tərəfində kəsik xətti ilə iki tərəfi yuvarlaq, örtüklü tabletlərdir.

DAPAQLİF 10: Açıq sarı rəngli, dairəvi formalı, iki tərəfi yuvarlaq örtüklü tabletlərdir.

Farmakoterapevtik qrupu

Peroral qəbul üçün hipoqlikemik vasitə - 2-ci tip natrium asılı qlükoza daşıyıcısı inhibitoru.

ATC kodu: A10BK01.

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamikası

DAPAQLİF – peroral hipoqlikemik vasitə, natrium asılı 2-ci tip qlükoza daşıyıcısının inhibitorudur.

Dapagliflozin – qüvvətli, selektiv geri döənən 2-ci tip qlükoza kotransportyor inhibitorudur (SGLT2). SGLT2 böyrəklərdə seçici şəkildə ekspressiya olunur və 70-dən çox digər bədən toxumasında (qaraciyər, skelet əzələsi, piy toxuması, süd vəziləri, sidik kisəsi və beyin daxil olmaqla) tapılmaz. SGLT2 böyrək kanalcıqlarında qlükoza reabsorbsiyası ilə məşğul olan əsas daşıyıcıdır. 2-ci tip şəkərli diabet xəstələrində (T2DM) böyrək kanalcıqlarında qlükoza reabsorbsiyası hiperqlikemiya baxmayaraq davam edir. Dapagliflozin qlükozanın böyrək kanalcıqlarındakı reabsorbsiyasını azaltmaqla geri qana sorulmasına mane olur və böyrəklər tərəfindən qlükozanın xaric olmasına səbəb olur. Nəticədə acqarına qlükozanın və yeməkdən sonra 2-ci tip diabetli xəstələrdə glikozilləşdirilmiş hemoqlobinin konsentrasiyası azalır.

Qlükozanın sidiklə xaric olunması (qlükozurik effekt) preparatın ilk dozasını qəbul etdikdən sonra müşahidə olunur, sonrakı 24 saat ərzində və müalicə müddətində davam edir. Bu mexanizm səbəbilə böyrəklər tərəfindən xaric edilən qlükozanın miqdarı qanda qlükoza konsentrasiyasından və qlomerulyar filtrasiya dərəcəsindən (GFR) asılıdır. Dapagliflozin hipoqlikemiya cavab olaraq endogen qlükozanın normal istehsalına mane olmur. Dapagliflozin təsiri insulin ifrazı və insulinin həssaslığından asılıdır. Dapagliflozinin klinik tədqiqatlarında beta-hüceyrə funksiyasının yaxşılaşması qeyd edilmişdir (HOMA testi, homeostaz modelinin qiymətləndirilməsi).

Dapagliflozinin səbəb olduğu böyrəklər tərəfindən qlükozanın atılması kalorinin itirilməsi və bədən çəkisinin azalması ilə müşayiət olunur. Natrium qlükoza kotransportunun dapagliflozinlə inhibə edilməsi zəif sidikqovucu və keçici natriuretik təsirlərlə müşayiət olunur.

Dapaqliflozin periferik toxumalara qlükozanı nəql edən digər qlükoza daşıyıcılarına təsir göstərmir və SGLT2 üçün qlükozanın sorulmasına cavabdeh olan əsas bağırsaq daşıyıcısı SGLT2-dən 1400 qat daha çox seçicilik nümayiş etdirir.

Farmakokinetikası

Sağlam könüllülər və 2-ci tip diabetli xəstələr tərəfindən dapaqliflozin qəbul etdikdən sonra böyrəklər tərəfindən ifraz olunan qlükoza miqdarında artım müşahidə edildi. Dapaqliflozin 12 həftə ərzində gündə 10 mq dozada qəbul edildikdə, T2DM olan xəstələrdə gündə təqribən 70 q qlükoza böyrəklər tərəfindən atılır (bir gündə 280 kkal bərabərdir). Uzun müddət (2 ilədək) gündə 10 mq dozada dapaqliflozin qəbul edən 2-ci tip diabetli xəstələrdə müalicə zamanı sidikdə qlükoza ifrazı müşahidə olunurdu.

Dapaqliflozin ilə böyrəklər tərəfindən qlükoza xaric olması da osmotik diurezə və sidik həcmnin artmasına səbəb olur. Gündə 10 mq dozada dapaqliflozin qəbul edən 2-ci tip diabetli xəstələrdə sidik həcmində artım 12 həftə ərzində qalıb və təqribən 375 ml/gün təşkil edib. Sidik həcmnin artması böyrəklər tərəfindən natrium ifrazının az və keçici artması ilə müşayiət olundu, amma bu artım qan plazmasındakı natriumun konsentrasiyasının dəyişməsinə səbəb olmamışdır. Daxilə qəbul olunduqdan sonra dapaqliflozin həzm traktından sürətlə və tamamilə sorulur, qida qəbulundan asılı olmayaraq qəbul edilə bilər. Qan plazmasında dapaqliflozinin maksimal konsentrasiyası (C_{max}) adətən acqarına qəbuldan sonra 2 saat ərzində əldə edilir. C_{max} və AUC dəyərləri (konsentrasiya vaxtı əyrisi altında olan bölgə) dapaqliflozinin dozasına nisbətə artır. 10 mq dozada daxilə qəbul edildikdə, dapaqliflozinin mütləq biomənimsənilməsi 78%-dir. Qida qəbulu sağlam könüllülərdə dapaqliflozinin farmakokinetikasına orta dərəcədə təsir göstərmişdir. Yağlı qida qəbulu dapaqliflozinin C_{max} -u 50% azaltdı, T_{max} (plazmada maksimal konsentrasiyasına çatma vaxtı) təxminən 1 saat azaldı, ancaq acqarına qəbulla müqayisədə AUC-a təsir etmədi. Bu dəyişikliklər klinik cəhətdən əhəmiyyət kəsb etmir.

Dapaqliflozin təxminən 91% zülallarla birləşir. Müxtəlif xəstəlikləri olan pasiyentlərdə, məsələn, böyrək və ya qaraciyər funksiyası pozulmuş xəstələrdə bu göstərici dəyişmədi.

Metabolizmi

Dapaqliflozin – aqlikonu qlükoza ilə karbon-karbon əlaqəsi ilə bağlı olan və qlükozidazalara qarşı dayanıqlı olan C-bağlı qlükoziddir. Sağlam könüllülərdə birdəfəlik 10 mq dozada dapaqliflozin qəbulundan sonra plazmadan orta yarımçıxarılma müddəti ($T_{1/2}$) 12,9 saat təşkil edib. Dapaqliflozin, əsasən qeyri-aktiv metabolit olan dapaqliflozin-3-O-qlükuronidin əmələ gəlməsi ilə metabolizm olunur.

50 mq ^{14}C -dapaqliflozin daxilə qəbul edildikdən sonra dozanın 61%-i dapaqliflozin-3-O-qlükuronidə çevrilir, o da ümumi plazma radioaktivliyinin 42%-ni (AUC_{0-12 saat}) təşkil edir. Dəyişilməmiş dərmanın payına ümumi plazma radioaktivliyinin 39%-i düşür. Qalan metabolitlərin fraksiyaları fərdi olaraq ümumi plazma radioaktivliyinin 5%-dən çox deyil. Dapaqliflozin-3-O-qlükuronid və digər metabolitlər farmakoloji təsir göstərmir. Dapaqliflozin-3-O-qlükuronid qaraciyər və böyrəklərdə mövcud olan uridindifosfat-qlükuronilransferaza 1A9 (UGT1A9) fermentinin təsiri ilə yaranır, CYP sitoxrom izofermentləri metabolizm prosesinə daha az cəlb olunur.

Xaric olması

Dapaqliflozin və onun metabolitləri əsasən böyrəklər tərəfindən atılır və yalnız 2%-dən az hissəsi dəyişməz olaraq xaric olunur. 50 mq ^{14}C -dapaqliflozin qəbul etdikdən sonra 96% radioaktivlik – 75% sidikdə və 21% nəcisdə aşkar edildi. Nəcisdə aşkar olunan radioaktivliyin təxminən 15%-i dəyişməmiş dapaqliflozinin hesabına düşür.

Dapaqliflozinin maddələr mübadiləsi əsasən UGT1A9 təsiri altında qlükuronid birləşməsi yolu ilə həyata keçirilir.

In vitro tədqiqatlarda, dapaqliflozin, sitoxrom P₄₅₀ sisteminin CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 izofermentlərini inhibə etməyib. Bu baxımdan dapaqliflozinin bu izofermentlər tərəfindən metabolizm olunan digər preparatların farmakodinamikasına təsiri gözlənilmir.

İstifadəsinə göstərişlər

18 və yuxarı yaşlı pasiyentlərdə 2-ci tip diabetin müalicəsi məqsədilə, pəhriz və fiziki məşqlərə əlavə olaraq qlikemik nəzarəti yaxşılaşdırmaq məqsədilə

- *Monoterapiya qismində (metforminə dözümsüzlük hallarında)*
- *Metformin, sulfanil-sidik cövhəri törəmələri, tiazolidindionlar, dipeptidilpeptidaza-4 inhibitorları, uzunmüddətli təsirli eksenatid, insulin preparatları ilə kombinasiya şəklində (adekvat qlikemik kontrol olmazsa)*

2-ci tip diabeti olan təsdiqlənmiş ürək-damar xəstəliyi və ya 2 və daha çox ürək-damar risk amilləri olan böyük pasiyentlərdə ürək çatışmazlığına görə hospitalizasiya riskini azaltmaq məqsədilə

- *Xronik ürək çatışmazlığı*
- *Ürək atımı fraksiyası azalmış xronik ürək çatışmazlığı olan böyük pasiyentlərdə (NYHA təsnifatına görə II-IV funksional sinfi) ürək-damar hadisəsi səbəbindən ölüm və ürək çatışmazlığına görə hospitalizasiya riskini azaltmaq məqsədilə*
- *Xronik böyrək çatışmazlığı*
- *-Xronik böyrək xəstəliyinin progressivləşməsi riski olan böyük pasiyentlərdə YFS-nin sabit azalması riskini azaltmaq, xronik böyrək çatışmazlığının terminal mərhələsinin uzadılması, ürək-damar hadisəsi səbəbindən ölüm və ürək çatışmazlığına görə hospitalizasiya riskini azaltmaq məqsədilə*

Əks göstərişlər

- Dapaqliflozin və ya preparatın hər hansı digər komponentinə qarşı hiperhəssaslıq varsa
- Anamnezdə dapaqliflozinə qarşı angionevrotik ödem halı varsa
- 1-ci tip şəkərli diabet (çünki ağır hipoglikemiya ehtimalı istisna edilmir)
- Diabetik ketoasidoz, qanda keton cisimlərinin konsentrasiyanın artması
- Böyrək funksiyasının fizioloji azalması və dövrən edən qan həcmnin azalması səbəbindən 75 yaşdan yuxarı yaş qrupu pasiyentlər
- Qlomerulyar filtrasiya sürətinin 60 ml/dəq-dək azalması və ya şəkərli diabet ilə əlaqəli olmayan ağır böyrək çatışmazlığı ilə diabetik nefropatiya
- Təzyiqin azalması və susuzlaşma ilə müşayiət olunan təsirin artması səbəbilə ilgək (furosemid, torasemid) və tiazid (dixlortiazid, politiazid) diuretiklərin qəbul edilməsi
- QFS <25 ml/dəq/1,73m² olan böyrək çatışmazlığı
- 18 yaşa qədər uşaqlar, hamiləlik və laktasiya dövrü

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Preparatın qəbulu ilə yanaşı pasiyentə təyin olunmuş pəhriz və ya fiziki məşqlər davam etdirilməlidir.

Şəkərli diabetli yaşlı xəstələr, qaraciyər, ürək və ya böyrək çatışmazlığı olan pasiyentlər, xroniki infeksiyaları olan pasiyentlər ehtiyatla və həkim nəzarəti altında qəbul etməlidir.

Diabetik xəstələrdə halsızlıq, mədədə ağrı, kəskin susuzluq, tənəffüsün sürətlənməsi və dərinləşməsi, huşun qarışıq olması, qeyri-adi yuxululuq və ya yorğunluq, nəfəsvermədə şirin qoxu, ağızda şirin və ya metal dad, və ya sidik və ya tər qoxusu gələrsə, kəskin çəki itkisi olarsa həkiminizə məlumat verin.

Aşağıdakı əlamətlər müşahidə olunarsa preparatın qəbulunu dayandıraraq müalicə həkiminə müraciət edin:

- Sidikxararıcı yolların infeksiyası əlamətləri (qızdırma və ya üşütmə, siyimə zamanı göynəmə hissi, bel nahiyyəsi və ya yan tərəfdə ağrı) və ya sidikdə qan müşahidə olunarsa.
- Qanda şəkərin miqdarının enməsi (hipoglikemiya) yanaşı sulfanil-sidik cövhəri və ya insulin qəbul edən diabetli pasiyentlərdə müşahidə oluna bilər (əsmə, qüvvətli tərləmə, həyəcan, ürəkdöyülmə, aclıq, baş ağrı, görmənin pisləşməsi, əhval-ruhiyyənin kəskin dəyişməsi).
- Cinsiyyət üzvü və ya uşaqlıq yolunun infeksiyası əlamətləri (qıcıqlanma, qaşınma, göynəmə, qeyri-adi ifrazat və ya qoxu), həmçinin, kürəkdə ağrı, çoxlu maye qəbulu və ya sidik ifrazı, başgicəllənmə, səpgi.
- Çoxlu maye itkisinə görə dehidratasiya əlamətləri (ağzın quru və yapışqan olması, az miqdarda sidik ifrazı və ya siyiminin olmaması, sürətli ürəkdöyülmə, susuzluq, qəbizlik, çəkinin azalması).
- Sidikdə şəkərin miqdarı arta bilər. Bu preparatın təsir mexanizminə görə baş verir.

Əgər preparat qəbulu unudulubsa o zaman növbəti dozanın qəbuluna 12 saatadək zaman qaldığı təqdirdə preparatı qəbul etmək olar. Əgər növbəti dozanın qəbuluna 12 saatdan az zaman qalıbsa o zaman preparatı qəbul etmək lazım deyil.

Növbəti dozanı ikiqat qəbul etmək olmaz!

Müalicə həkiminizlə məsləhətləşmədən preparatın qəbulunu dayandırmayın, qanda şəkərin miqdarı kəskin arta bilər.

Əgər Siz sidikqovucu, insulin və ya sulfanil-sidik cövhəri tipli qanda şəkərin miqdarını azaldan digər preparat qəbul edirsinizsə mütləq müalicə həkiminizə məlumat verin.

Anamnezdə aşağıdakı hallar varsa müalicə həkiminizə məlumat verin:

- 1-ci tip şəkərli diabet, böyrək və ya qaraciyər problemi;
- antihipertenziv preparatlar qəbul edirsinizsə və ya aşağı qan təzyiqiniz varsa;

- bədəndə susuzlaşmaya səbəb ola bilən qanda şəkərin çox yüksək miqdarı;
- susuzlaşmaya səbəb ola bilən digər hallar (qusma, qızdırma, yeməkdən və içməkdən imtina);
- sidikçıxarıcı sistemin təkrarlanan infeksiyaları.

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

Dapaqliflozin tiazid və ilgək diuretiklərinin effektini qüvvətləndirərək susuzlaşma və arterial hipotenziyaya səbəb ola bilər.

İnsulin və insulinin ifrazını artıran digər preparatların fonunda istifadəsi hipoqlikemiya səbəb ola bilər.

Metformin, pioqlitazon, sitaqliptin, qlimepirid, voqliboza, hidroxlortiazid, bumetanid, valsartan, simvastatin, diqoksin, varfarin dapaqliflozinin farmakokinetikasına təsir göstərmir.

Dapaqliflozin və rifampisinin yanaşı qəbulu zamanı dapaqliflozinin sistem ekspozisiyası (AUC) 22% enir, bu qlükozanın böyrəklərlə sutkalıq ifrazına klinik cəhətdən əhəmiyyətli təsir göstərmir. Dozanın korreksiyasına ehtiyac duyulmur.

Dapaqliflozinlə mefenam turşusunun yanaşı qəbulu zamanı dapaqliflozinin sistem ekspozisiyası (AUC) 55% artır, bu qlükozanın böyrəklərlə sutkalıq ifrazına klinik cəhətdən əhəmiyyətli təsir göstərmir. Dozanın korreksiyasına ehtiyac duyulmur.

Dapaqliflozinin siqaretçəkmə, pəhriz, bitki tərkibli preparatlar və alkoqolla yanaşı qəbulu zamanı farmakokinetika öyrənilməmişdir.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

Preparatın hamilə qadınlar və ana südü ilə qidalanan uşaqlar üçün təhlükəsizliyi, habelə ana südü ilə xaric olması məlum deyil. Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi əks göstərişdir.

Nəqliyyat vasitəsini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

DAPAQLİF nəqliyyat vasitəsini və ya digər mexanizmləri idarə etmə qabiliyyətinə təsir göstərmir və ya əhəmiyyətsiz dərəcədə təsir göstərir.

DAPAQLİF qəbul edərkən başgicəllənmə müşahidə olunarsa nəqliyyat vasitəsini və ya digər mexanizmləri idarə etməyin.

İstifadə qaydası və dozası

DAPAQLİF tablet qida qəbulundan asılı olmayaraq, günün istənilən saatında, amma hər gün eyni vaxtda olmaqla qəbul olunur.

Gündə 1 dəfə 10 mq (bir 10 mq-lıq və ya iki 5 mq-lıq tablet) olmaqla daxilə qəbul olunur.

Ağır qaraciyər funksiyasının pozulması zamanı müalicə 5 mq-lıq doza ilə başlanıla bilər. Yaxşı keçirildiyi halda doza həkimin məsləhəti ilə artırıla bilər.

Böyrək funksiyası ilə əlaqəli olaraq dozanın tənzimlənməsi tələb olunmur. Qlomerular filtrasiya sürəti (eQFS) < 25 ml/dəq/1,73 m² olan xəstələrdə dapaqliflozin ilə müalicəyə başlamaq tövsiyə edilmir.

Tablet ½ stəkan su ilə daxilə qəbul olunur.

Əlavə təsirləri

Ən çox rast gəlinən əlavə təsirlər genital infeksiyalar, vulvovaginit, balanit, sidik yolu infeksiyaları, göbələk infeksiyası, bel ağrısı olmuşdur.

Çox nadir hallarda

Angioödemə əlamətləri

- Üz, dil və ya boğazın şişkinləşməsi
- Udmanın çətinləşməsi
- Övrə və tənəffüsün çətinləşməsi

Diabetik ketoasidoz 2-ci tip diabetli xəstələr arasında nadir hallarda rast gəlinir.

Əlamətləri

- Sidik və qanda keton cisimciklərinin səviyyəsinin artması
- Halsızlıq
- Qarında ağrılar
- Hədsiz susuzluq hissi

- Tezləşmiş və dərin tənəffüs
- Huşun qarışması
- Qeyri-adi yuxululuq və ya yorğunluq
- Ağızdan şirin qoxu, ağızda şirin və ya metallik dad, və ya sidik və ya tər qoxusu
- Kəskin çəki itirilməsi

Bu əlamətlər qanda şəkərin səviyyəsindən asılı olmayaraq baş verir. Müalicə həkimi müalicəni müvəqqəti və ya tamam dayandıra bilər.

Çox nadir hallarda cinsiyyət üzvləri və ya aralıq nahiyyəsinin yumşaq toxumalarının ciddi infeksiyası olan aralığın nekrozlaşan fassiyiti və ya Furnye qanqrenası müşahidə oluna bilər.

Aşağıdakı əlavə təsirlər müşahidə olunarsa həkiminizə məlumat verin:

Sidikçıxarıcı yolların infeksiyalarının əlamətləri:

- Qızdırma və/və ya üşütmə
- Siyimə zamanı yanğı hissi
- Kürək və ya yan tərəflərdə ağrılar

Əgər sidikdə qan varsa müalicə həkiminə bu haqda məlumat verin.

Sulfonilsidik cövhəri və ya insulnlə yanaşı qəbul edilməsi zamanı diabetli pasiyentlərdə qanda şəkərin səviyyəsinin aşağı düşməsi (hipoqlikemiya) tez-tez rast gəlinir. Bu zaman müalicə həkiminə müraciət etmək lazımdır.

Bunlar qanda şəkərin səviyyəsinin enməsi əlamətləridir:

- Əsmə, tərləmə, kəskin narahatlıq, tezləşmiş ürəkdöyülmə.
- Aclıq hissi, baş ağrısı, görmənin pisləşməsi
- Əhvalın dəyişməsi və ya çəşqınlıq hissi

Ümumi

Cinsiyyət üzvünün və ya uşaqılıq yolunun infeksiyası (qıcıqlanma, qaşınma, qeyri-adi əlamətlər, axıntı və ya qoxu ola bilər)

- Bel ağrısı
- Həmişə olduğundan daha çox miqdarda sidik ifrazı və ya daha tez-tez siyiməyə ehtiyac
- Qanda xolesterin və ya lipidlərin miqdarında dəyişikliklər
- Qanda qırmızı qan hüceyrələrinin miqdarının artması
- Müalicənin əvvəlində kreatinin böyrək klirensinin azalması
- Başgicəllənmə
- Səpgi

Qeyri-adi

- Orqanizmin çoxlu miqdarda maye itirməsi (susuzlaşma əlamətləri: ağzın quru və ya yapışqan olması, sidiyin miqdarının azalması və ya olmaması, tezləşmiş ürəkdöyülmə)
- Susuzluq
- Qəbizlik
- Ağızda quruluq
- Çəki itkisi
- Müalicənin əvvəlində kreatininin miqdarının yüksəlməsi
- Sidik cövhərinin səviyyəsinin yüksəlməsi

Doza həddinin aşılması

Əgər preparat təyin olunduğundan çox dozada qəbul olunubsa müalicə həkiminizə bu haqda məlumat verin və ya təcili olaraq xəstəxanaya müraciət edin. Dərman qutusunu özünüzlə götürün.

Buraxılış forması

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

Saxlanma şəraiti

25°C temperaturdan yüksək olmayan, işıqdan qorumaqla və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Yararlılıq müddəti

3 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı

Gliesse pharmaceuticals PVT LTD., İndia.

At, Survey No. 23/3P & 24, Opp. Jeans Factory Daduram Vistar, Bagdol, Tal.-Kathlal, Dist.- Kheda-387 630, Gujarat, İndia.

Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi

DERMAN LLC, Azerbaijan Republic.

Mehdi Abbasov h.2., Nizami distr., AZ 1096 - Baku City, Azerbaijan.