БЕКИТЕМ
Кыргыз Республикасынын
Саламаттык сактоо министрлигинин
алдындагы Дары каражаттары
жана медициналык буюмдар
департаментинин директорунун
орун басары
Кысанов Т.А. ____________
«_20_» ______________ 2026-ж.

ДАРЫ КАРАЖАТЫНЫН ЖАЛПЫ МҮНӨЗДӨМӨСҮ

1. ДАРЫ КАРАЖАТЫНЫН АТАЛЫШЫ

Дапафорс, 10 мг, жука чел кабык менен капталган таблеткалар

2. САПАТТЫК ЖАНА САНДЫК КУРАМЫ

Таасир берүүчү зат: дапаглифлозин.
Ар бир таблетка 10 мг дапаглифлозинди камтыйт.
Дары препаратынын курамындагы көмөкчү заттар: лактоза моногидраты, натрий (4.4. бөлүмдү караңыз).
Көмөкчү заттардын толук тизмеси 6.1. бөлүмүндө келтирилген.

3. ДАРЫНЫН ТҮРҮ

Жука чел кабык менен капталган таблеткалар.
Сүйрү, эки тарабы дөмпөйгөн, ачык күрөң-сары түстөгү, бир тарабында экиге бөлүүчү сызыгы бар жука чел кабык менен капталган таблеткалар. Экиге бөлүүчү сызыктын бир тарабында «1» маркировкасы жана экиге бөлүүчү сызыктын экинчи тарабында «0» маркировкасы менен.
Таблетканы тең дозага бөлүүгө болот.

4. КЛИНИКАЛЫК МААЛЫМАТТАР

4.1. Колдонууга көрсөтмөлөр

Препарат 18 жаштан башталган чоңдорду дарылоо үчүн көрсөтүлгөн:

- гликемиялык көзөмөлдү жакшыртуу үчүн диетага жана физикалык көнүгүүлөргө кошумча катары 2-типтеги кант диабетинде:

- метформинди колдонууда көтөрүмсүздүк болгондуктан, монотерапия катарында;
- метформин, сульфонилмочевинанын туундулары (анын ичинде, метформин менен айкалыш), тиазолидиндиондор, дипептидилпептидаза-4 ингибиторлору (ДПП-4) (анын ичинде, метформин менен айкалыш), глюкагон өңдүү полипептид-1 рецепторлорунун агонисти (ГПП-1), метформин, менен айкалыш пролонгирленген таасирдеги эксенатид; бул дарылоого адекваттуу гликемиялык көзөмөл жок болгондо инсулин препараттары (анын ичинде, пероралдуу колдонуу үчүн бир же эки гипогликемиялык препараттар менен айкалыш) менен айкалышкан дарылоодо;

- метформин менен баштапкы айкалышкан дарылоодо, бул дарылоо максаттуу болгон учурда;

- жүрөк жетишсиздиги боюнча госпитализация коркунучун азайтуу үчүн жүрөк-кан тамыр оорусу же жүрөк-кан тамыр коркунучунун эки же андан ашык факторлору аныкталган бейтаптардагы 2-типтеги кант диабети*.

*эркектердеги ≥ 55 же аялдардагы ≥ 60 жашка чейинки жаш курак жана бирден аз эмес коркунуч факторунун бар болушу: дислипидемия, артериалдык гипертензия, тамеки чегүү.

4.2. Дозалоо режими жана колдонуу ыкмасы

Дарылоону баштоонун алдында суу-туз алмашуунун абалын баалоо керек жана зарыл болгон учурда кандын айлануу көлөмүн (КАК) толтуруу керек.

Дозалоо режими

2-типтеги кант диабети

Монотерапия

Дапафорс препаратынын сунушталган дозасы суткасына бир жолу 10 мг түзөт.

Айкалышкан дарылоо

Дапафорс препаратынын метформин, сульфонилмочевинанын туундулары (анын ичинде, метформин менен айкалыш), тиазолидиндиондор, ДПП-4 басандатуучулары (анын ичинде, метформин менен айкалыш); ГӨП-1 рецепторлорунун агонисти - метформин менен айкалышта пролонгирленген таасирдеги эксенатид ; инсулин препараттары (анын ичинде, пероралдуу колдонуу үчүн бир же эки гипогликемиялык препараттар менен айкалыш) менен айкалыш сунушталган дозасы суткасына бири жолу 10 мг түзөт.

Гипогликемия коркунучун азайтуу максатында Дапафорс препаратын инсулин менен же инсулиндин секрециясын жогорулатуучу препараттар менен (мисалы, сульфонилмочевинанын туундулары менен) бир убакта дайындоодо инсулиндин же инсулиндин секрециясын жогорулатуучу препараттардын дозасын азайтуу талап кылынышы мүмкүн (4.5., 4.8. бөлүмдөрдү караңыз).

Метформин менен баштапкы айкалышкан дарылоо

Дапафорс препаратынын сунушталган дозасы суткасына бир жолу 10 мг түзөт, метформиндин дозасы – суткасына бир жолу 500 мг. Адекваттуу эмес гликемиялык көзөмөл учурда метформиндин дозасын көбөйтүү керек.

Жүрөк-кан тамыр оорусу же жүрөк-кан тамыр коркунучунун эки же андан ашык факторлору аныкталган бейтаптардагы 2-типтеги кант диабети, жүрөк жетишсиздиги боюнча госпитализация коркунучун азайтуу үчүн.

Дапафорс препаратынын сунушталган дозасы суткасына бир жолу 10 мг түзөт.

Бейтаптардын өзгөчө топтору

Бөйрөк функциясынын бузулуулары бар бейтаптар

Бөйрөк функциясына көз каранды дозаны түздөө талап кылынбайт.

Колдонуунун чектелүү тажрыйбасы болгондуктан клубочкалуу фильтрациянын эсептик ылдамдыгы (рКФЫ) < 25 мл/мин/1,73 $м^2$ менен бейтаптарда препарат менен дарылоону баштоо сунушталбайт.

2-типтеги кант диабети бар бейтаптарда дапаглифлозиндин гипогликемиялык таасири бөйрөк функциясынан көз каранды жана рКФЫ 45 мл/мин/1,73 $м^2$ азыраак бейтаптарда төмөндөйт, жана балким, оор бөйрөк алсыздыгы бар бейтаптарда жок болот.
2-типтеги кант диабети бар бейтаптарда гликемиянын андан аркы көзөмөлү зарыл болсо, рКФЫ 45 мл/мин/1,73 $м^2$ төмөнөшүндө кошумча гипогликемиялык дарылоону дайындоо зарыл (4.4., 4.8., 5.1., 5.2. бөлүмдөрдү караңыз).

1-таблица. рКФЫ көрсөткүчтөрүнө жараша препаратты дозалоо боюнча сунуштар

рКФЫ (мл/мин/1,73 $м^2$)	Сунушталган доза
рКФЫ 45 же жогору	Дозаны түздөө талап кылынбайт.
рКФЫ 45 азыраак 25 чейин	Дозаны түздөө талап кылынбайт. 2-типтеги кант диабети бар чоң бейтаптарда гликемиялык көзөмөлдү жакшыртуу үчүн препаратты колдонуу сунушталбайт.
рКФЫ 25 азыраак	Дарылоону баштоо сунушталбайт.
Диализди жүргүзүүнү талап кылуучу өнөкөт бөйрөк алсыздыгынын терминалдык баскычы.	Каршы көрсөтүлгөн.

Боор функциясынын бузулуулары бар бейтаптар
Боор функциясынын жеңил жана орточо деңгээлдеги бузулууларда, препараттын дозасын түздөө талап кылынбайт. Боор функциясынын оор деңгээлдеги бузулуулары бар бейтаптарга сунушталган баштапкы доза 5 мг (10 мг Дапафорс препаратынын ½ таблеткасы). Жакшы көтөрүмдүүлүктө дозаны 10 мг чейин жогорулатууга болот (4.4., 5.2. бөлүмдөрдү караңыз).
Улгайган курактагы бейтаптар
Дозаны жаш куракка жараша түздөө талап кылынбайт.
Балдар
Бүгүнкү күндөгү клиникалык маалыматтар 5.1., 5.2. бөлүмдөрдө келтирилген, бирок дозалоо режими боюнча сунуштарды берүү мүмкүн эмес.
Колдонуу жолу
Чайнабастан жана майдалабастан, тамакка көз карандысыз, аркасынан жарым стакан суу ичип кабыл алуу керек.

4.3. Каршы көрсөтмөлөр
Дапаглифлозинге же 6.1. бөлүмүндө аталган көмөкчү заттардын кайсы бирине жогорку сезгичтик.

4.4. Колдонуу боюнча өзгөчө көрсөтмөлөр жана сактык чаралары
Жалпы көрсөтмөлөр
Дапаглифлозинди 1-типтеги кант диабети бар бейтаптарга колдонууга болбойт («Диабетикалык кетоацидоз» бөлүмчөсүн караңыз).
Бөйрөк функциясынын бузулуулары

Колдонуунун чектелүү тажрыйбасы болгондуктан клубочкалуу фильтрациянын ылдамдыгы (КФЫ) < 25 мл/мин менен бейтаптарда дапаглифлозин менен дарылоону баштоо сунушталбайт.
Глюкозанын деңгээлинин төмөндөшүнө карата дапаглифлозиндин натыйжалуулугу бөйрөк функциясынан көз каранды жана рКФЫ 45 мл/мин/1,73 м^2 азыраак бейтаптарда төмөндөйт жана балким оор бөйрөк жетишсиздиги бар бейтаптарда жок болот (4.2., 5.1., 5.2. бөлүмдөрдү караңыз).
Бөйрөк функциясынын орточо оор деңгээлдеги бузулуулары (рКФЫ < 60 мл/мин/1,73 м^2) бар 2-типтеги кант диабети бар бейтаптардагы бир изилдөөдө креатининдин концентрациясынын, фосфордун, паратиреоиддик гормондун жогорулашы жана артериалдык гипотензия түрүндөгү жагымсыз реакциялар дапаглифлозин тобундагы көбүнчө бейтаптарда байкалган, плацебо тобуна салыштырганда.

Боор функциясынын бузулуулары

Клиникалык изилдөөлөрдө боор функциясынын бузулуулары бар бейтаптарда препаратты кабыл алуунун чектелүү маалыматтары алынган. Дапаглифлозиндин экспозициясы боор функциясынын оор деңгээлдеги бузулуулары бар бейтаптарда жогорулаган (4.2., 5.2. бөлүмдөрдү караңыз).

Кан айлануу көлөмүнүн төмөндөшү жана (же) артериалдык гипотензиянын өрчүү коркунучу бар бейтаптарда колдонуу

Дапаглифлозиндин таасир берүү механизмине ылайык диурез курчуйт, бул клиникалык изилдөөлөрдө белгиленген артериалдык кан басымдын (АК) бир аз төмөндөшүнө алып келиши мүмкүн (5.1. бөлүмдү караңыз). Диуретикалык натыйжа кандагы глюкозанын өтө жогорку концентрациясы бар бейтаптарда айкын болушу мүмкүн.
Дапаглифлозинден улам артериялык кан басымдын төмөндөшү коркунуч жаратышы мүмкүн болгон бейтаптарда этияттыкты сактоо керек, мисалы анамнезде гипотензия көрүнүштөрү бар гипотензивдик дарылоону алган бейтаптарда же улгайган курактагы бейтаптарда.
Кан айлануу көлөмүнүн төмөндөшүнө алып келиши мүмкүн болгон интеркурренттик абалдар учурда (мисалы, ичеги-карын жолунун оорулары), кан айлануу көлөмүнүн кылдат мониторинги сунушталат (мисалы, физикалык текшерүү, артериялык кан басымды өлчөө, лабораториялык изилдөөлөр, гематокритти жана электролиттердин концентрациясын аныктоо менен).
Дапаглифлозин менен дарылоону убактылуу токтотуу гиповолемия өрчүгөн бейтаптарга сунушталат, аны түздөө менен (4.8. бөлүмдү караңыз).

Диабетикалык кетоацидоз

Диабетикалык кетоацидоздун сейрек өрчүгөн учурлары тууралуу билдирилген, 2-типтеги (SGLT2) натрий-глюкоза котранспортеринин басаңдатуучуларын, дапаглифлозинди кошуп кабыл алган бейтаптарда өмүргө коркунуч жараткан жана өлүм учурлары менен. Кээ бир учруларда абалдын клиникалык көрүнүшү башкача болгон, кандагы глюкозанын концентрациясынын орточо 14 ммоль/л (250 мг/дл) азыраак жогорулашы менен.
Диабетикалык кетоацидоздун өрчүү коркунучун спецификалык эмес симптомдор пайда болгондо эске алуу керек, жүрөк айлануу, кусуу, анорексия, ич ооруу, ашыкча суусоо, дем алуунун кыйындашы, эс тутумдун чаташуусу, өтө чарчоо же уйкучулук сыяктуу.

Бул симптомдор пайда болсо, кандагы глюкозанын концентрациясына карабастан, кетоацидозго карата бейтапты дароо текшерүү керек.
Диабетикалык кетоацидозго шек санаганда же диагнозу бар, бейтаптарга дапаглифлозин менен дарылоону дароо токтотуу керек.
Чоң хирургиялык кийлигишүүлөрдүн же курч олуттуу оорулар менен байланыштуу госпитализацияланган бейтаптарда дарылоону токтотуу керек. Бул бейтаптарга кетон денелеринин курамын көзөмөлдөө сунушталат. Кандагы кетон денелеринин курамын өлчөө аларды заарада аныктоого караганда артыгыраак. Дапаглифлозин менен дарылоону кетон денелеринин курамы нормалдашканда жана бейтаптын абалы туруктакшанда кайра баштоого болот.
Дапаглифлозинди дайындоонун алдында кетоацидоздун өрчүшүнө алып келиши мүмкүн болгон бейтаптын анамнездеги маалыматтарын эске алуу керек.
Диабетикалык кетоацидоздун мүмкүн болгон жогорку өрчүү коркунуч тобуна бета-клеткалардын функциясынын төмөн резерви менен бейтаптар кирет (мисалы, С-пептиддин төмөн деңгээли менен 2-типтеги кан диабети бар бейтаптар же латенттик аутоиммундуу диабети менен чоңдор (LADA-диабет) же анамнезде панкреатити бар бейтаптар); тамак-ашты чектөөгө жана оор суусуздануга алып келүүчү оорулар менен бейтаптар; инсулиндин төмөн дозалары менен бейтаптар; курч оорудан улам инсулинге жогорку талабы бар бейтаптар, курч оору, хирургиялык кийлигишүү же алкоголду ашыкча колдонуудан улам инсулинге жогорку талабы бар бейтаптар.
Мындай бейтаптарга SGLT2 басаңдатуучуларын колдонууда этияттыкты сактоо керек.
SGLT2 ингибиторлору менен дарылоо учурунда пайда болгон диабетикалык кетоацидозу бар бейтаптарда, SGLT2 басандатуучулары менен дарылоону кайра баштоо сунушталбайт, эгер кандайдыр бир башка айкын фактор табылбаса же жок кылынбаса.
1-типеги кант диабети бар бейтаптарда дапаглифлозинди изилдөөдө диабетикалык кетоацидоздун өрчүшү көп байкалган. Дапаглифлозинди 1-типеги кант диабети бар бейтаптарды дарылоо үчүн колдонууга болбойт.

Чаттын некроздоштуруучу фасциити (Фурнье гангренасы)

SGLT2 басаңдатуучуларды кабыл алган аялдарда жана эркектерде каттоодон кийинки учурларда чаттын некроздоштуруучу фасциити (Фурнье гангренасы) тууралуу билдирилген (4.8. бөлүмдү караңыз). Бул сейрек, бирок өмүргө олуттуу коркунуч жаратуучу оору, шашылыш хирургиялык кийлигишүүнү жана антибиотиктерди колдонууну талап кылат. Бейтаптарга дарыгерге кайрылууну сунуштоо керек, эгерде аларда ооруксунуу, тийүүдө сезимталдык, эритема же гениталий жактагы же чаттагы шишимик, калтыратма жана талмаоорсуу болсо. Урогениталдык инфекция же чаттын абсцесси некроздоштуруучу фасциттин алдын алышы мүмкүн экендигин эске алуу керек. Фурнье гангренасына шек санаганда Дапафорс препаратын колдонууну токтотуу керек жана шашылыш дарылоону баштоо керек (антибиотиктерди жана хирургиялык тазалоону камтыйт).

Заара чыгаруу жолдорунун инфекциялары

Заара менен глюкозанын экскрециясы заара чыгаруу жолдорунун инфекцияларынын жогорку коркунучу менен байланыштуу болушу мүмкүн. Ошондуктан пиелонефритти же уросепсисти дарылоодо дапаглифлозин менен дарылоону токтотууну карап чыгуу керек.

Улгайган курактагы бейтаптар (≥ 65 жаш)

Улгайган курактагы бейтаптарда кан айлануу көлөмүнүн төмөндөө коркунучу жогору болушу мүмкүн жана аларга көбүнчө диуретиктерди дайындашат.
Улгайган курактагы бейтаптар көбүрөөк бөйрөк функциясынын бузулууларына ээ болушат жана (же) бөйрөк функциясын өзгөртүүгө алып келишине мүмкүн болгон гипотензивдик препараттар менен дарылоону алышат, ангиотензин айландыруучу ферменттин (ААФ) бачандатуучулары жана 1-типтеги ангиотензин II рецепторлорунун бөгөттөөчүлөрү (АРБ) сыяктуу. Улгайган курактагы бейтаптарга башка бейтаптар үчүн сыяктуу бөйрөк функциясына карата сунуштар таралат (4.2., 4.8., 5.1. бөлүмдөрдү караңыз).
Өнөкөт жүрөк жетишсиздиги
NYHA классификациясы боюнча IV функционалдык класстагы өнөкөт жүрөк жетишсиздигин бар бейтаптарда дапаглифлозинди колдонуу тажрыйбасы чектелүү.
Инфильтративдик кардиомиопатия
Инфильтративдик кардиомиопатиясы бар бейтаптарда дапаглифлозинди колдонуу изилденген эмес.
Кол-буттардын ампутациясы
2-типтеги кант диабети бар бейтаптарда SGLT2 басаңдатуучуларын колдонуунун узак мөөнөттүү клиникалык изилдөөлөрдө буттардын ампутациясынын учурлары жогорулагандыгы байкалган (биринчи кезекте буттун манжаларынын). Бул SGLT2 класстагы препараттардын таасири экендиги белгисиз. Кант диабети бар бейтаптарга буттарга үзгүлтүксүз профилактикалык кам көрүүнү сунуштоо маанилүү.
Заараның анализинин жыйынтыктарын баалоо
Дапафорс препаратын кабыл алган бейтаптарда препараттын таасир берүү механизминин жыйынтыгында глюкозага заара анализинин жыйынтыгы оң болот.
Көмөкчү заттар
Лактоза моногидраты
Галактозага сейрек кездешкен тубаса көтөрүмсүздүгү, лактаза жетишсиздиги же глюкоза-галактоздуу мальабсорбциясы бар бейтаптарга бул препаратты колдонууга болбойт.
Натрий
Бул препарат 1 таблеткада 1 ммоль (23 мг) азыраак натрийди камтыйт, демек натрийди дээрлик камтыбайт.

4.5. Башка дары препараттары менен өз ара таасири жана өз ара таасирдин башка түрлөрү

Фармакодинамикалык өз ара таасири
Диуретиктер
Дапаглифлозин тиазиддик жана «илмектүү» диуретиктердин диуретикалык таасирин күчөтүшү мүмкүн жана суусуздануу жана артериалдык гипотензиянын өрчүү коркунчун жогорулатат (4.4. бөлүмдү караңыз).
Инсулин жана инсулиндин секрециясын жогорулатуучу препараттар
Инсулин жана инсулиндин секрециясын жогорулатуучу препараттарды колдонуу фонунда гипогликемия өрчүшү мүмкүн. Ошондуктан гипогликемиянын өрчүү коркунучун төмөндөтүү максатында инсулиндин секрециясын жогорулатуучу дапаглифлозин менен инсулинди бир учурда колдонууда инсулиндин же анын секрециясын жогорулатуучу препараттардын дозасын азайтуу талап кылынышы мүмкүн (4.2., 4.8. бөлүмдөрдү караңыз).

Фармакокинетикалык өз ара таасири

Дапаглифлозиндин метаболизми негизинен UGT1A9 таасири астында глюкурониддик конъюгацияны аркылуу ишке ашат.

In vitro изилдөөлөрүн жүрүшүндө дапаглифлозин P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 цитохромунун системасын изоферменттерин басандаткан эмес жана CYP1A2, CYP2B6 же CYP3A4 изоферменттерин индуцирлеген эмес. Ушуга байланыштуу дапаглифлозиндин коштогон препараттардын метаболикалык клиренсине таасири күтүлбөйт, алар ушул изоферменттердин таасири астында метаболизмге учурайт.

Башка дары препараттарынын дапаглифлозинге таасири

Негизинен препараттын бир жолку дозасын кабыл алган дени сак ыктыярчылардын катышуусу менен өз ара таасирдин изилдөөлөрүндө метформин, пиоглитазон, ситаглиптин, глимепирид, воглибоза, гидрохлоротиазид, буметанид, валсартан же симвастатин дапаглифлозиндин фармакокинетикасына таасирин тийгизбегендигин көрсөткөн.

Дапаглифлозинди жана рифампицинди, дары препараттарын метаболиздөөчү ар кандай активдүү транспортерлордун индукторун жана ферменттерди чогуу колдонгондон кийин дапаглифлозиндин системалуу экспозициясынын (AUC) 22 % төмөндөгөндүгү байкалган, бөйрөктөр аркылуу глюкозанын суткалык бөлүнүп чыгышы клиникалык олуттуу таасирин тийгизбейт. Препараттын дозасын түздөө сунушталбайт. Башка индукторлор менен (мисалы, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал менен) колдонууда клиникалык маанилүү таасири күтүлбөйт.

Дапаглифлозинди жана мефенам кислотасын (UGT1A9 ингибиторун) бирге колдонгондон кийин, дапаглифлозиндин системалуу экспозициясынын 55 % жогорулагандыгы байкалган, бөйрөктөр аркылуу глюкозанын суткалык бөлүнүп чыгышы клиникалык олуттуу таасир тийгизбейт. Препараттын дозасын түздөө сунушталбайт.

Дапаглифлозиндин башка дары препараттарына таасири

Дапаглифлозинди литий препараттары менен бир учурда колдонуу кандын сары суусундагы литийдин концентрациясынын төмөндөшүнө алып келиши мүмкүн, литийдин заара менен бөлүнүп чыгышы күчөгөндүктөн. Литий препаратынын дозасын түздөө талап кылынышы мүмкүн.

Препараттын бир жолку дозасын кабыл алуу менен дени сак ыктыярчылардын катышуусу менен жүргүзүлгөн өз ара таасирдин изилдөөлөрүндө дапаглифлозин метформиндин, пиоглитазондун, ситаглиптиндин, глимепириддин, гидрохлоротиазиддин, буметаниддин, валсартандын, дигоксиндин (P-gp субстраты) же варфариндин (S-варфарин, CYP2C9 изоферментинин субстраты) фармакокинетикасына же Эл аралык нормалдаштырылган мамиле боюнча бааланууччу антикоагуляциялык таасирге таасирин тийгизген эмес. 20 мг дапаглифлозиндин жана симвастатиндин (CYP3A4 изоферментинин субстратынын) бир жолку дозасын колдонуу симвастатиндин AUC 19 % жогорулаткан жана симвастатин кислотасынын AUC 31 % жогорулаткан. Симвастатиндин жана симвастатин кислотасынын экспозициясынын жогорулашы клиникалык жактан олуттуу болуп саналбайт.

1,5-ангидроглюцитолду аныктоого таасири

1,5-ангидроглюцитолду аныктоонун жардамы менен гликемиялык көзөмөлдү баалоо сунушталбайт, анткени 1,5-ангидроглюцитолду өлчөө SGLT2 басандатуучуларын

кабыл алган бейтаптарда ишенимдүү эмес ыкма болуп саналат. Гликемиялык көзөмөлдү баалоо үчүн альтернативдүү ыкмаларды колдонуу керек.

Башка өз ара таасирлер

Дапаглифлозиндин фармакокинетикасынын параметрлерине тамеки чегүү, диета, өсүмдүк препараттарын кабыл алуу кирет жана алкоголду колдонуунун таасири изилденген эмес.

4.6. Фертилдүүлүк, кош бойлуулук жана эмчек эмизүү

Кош бойлуулук

Кош бойлуу аялдарга дапаглифлозинди колдонуу тууралуу маалыматтар жок. келемиштердин клиникага чейинки изилдөөлөрүндө бөйрөктөрдүн өрчүшүнө токсиндүүлүк аныкталган, адамда кош бойлуулуктун экинчи жана үчүнчү үч айларына туура келген мезгилде (5.3. бөлүмдү караңыз). Ошондуктан бул дары препаратын кош бойлуулуктун экинчи жана үчүнчү үч айларында колдонуу сунушталбайт. Кош бойлуулук тастыкталса дапаглифлозин менен дарылоону токтотуу керек.

Эмчек эмизүү

Дапаглифлозиндин жана (же) анын активдүү эмес метаболиттеринин эмчек сүтүнө кирээри белгисиз.

Жаныбарларга жүргүзүлгөн фармакодинамикалык/токсикологиялык жеткиликтүү изилдөөлөр дапаглифлозиндин/анын метаболиттеринин сүткө бөлүнүп чыкканын көрсөткөн, ошондой эле эмизген тукумда фармакологиялык-ортомчу таасир болгон (5.3. бөлүмдү караңыз). Ушуга байланыштуу ымыркайлар/балдар үчүн коркунуч жокко чыгарылбайт. Дапаглифлозинди эмчек эмизүү мезгилинде колдонууга болбойт.

Фертилдүүлүк

Дапаглифлозиндин фертилдүүлүккө тийгизген таасири адамда изилденген эмес. Келемиштердин эркек жана ургаачысында дапаглифлозин фертилдүүлүккө таасирин тийгизген эмес.

4.7. Унаа каражаттарын башкаруу жана механизмдер менен иштөө жөндөмдүүлүгүнө таасири

Дапаглифлозиндин унаа каражаттарын башкаруу жана механизмдер менен иштөө жөндөмдүүлүгүнө таасири боюнча изилдөөлөр жүргүзүлгөн эмес.

4.8. Жагымсыз реакциялар

Коопсуздук профилинин жыйынтыгы

2-типтеги кант диабети

2-типтеги кант диабети бар 15 000 ашык бейтап клиникалык изилдөөдө дапаглифлозин менен дарылоону алышкан.

Коопсуздуктун жана көтөрүмдүүлүктүн биринчи баалоосу 13 кыска мөөнөттүү (24 аптага чейин) плацебо-көзөмөлдөөчү изилдөөнүн алдын ала берилген бириктирилген анализинин алкагында 10 мг дапаглифлозинди алган 2 360 бейтаптардын жана плацебону алган 2 295 бейтаптардын катышуусу менен жүргүзүлгөн.

Дапаглифлозиндин 2-типтеги кант диабетинде жүрөк-кан тамыр натыйжаларынын изилдөөлөрүндө (DECLARE, 5.1. бөлүмдү караңыз) 8 574 бейтап 10 мг дапаглифлозинди алышкан жана 8 569 бейтап – плацебону алышкан, дарылоонун

орточо узактыгы 48 айды түзгөн. Жалпысынан дапаглифлозиндин орточо экспозициясы 30 623 бейтапты түзгөн.

Клиникалык изилдөөлөрдө белгиленген жагымсыз реакциялардын көбүнчөсү гениталдык инфекциялар болгон.

Жагымсыз реакциялардын жыйынтыгы

Дапаглифлозиндин плацебо-көзөмөлдөөчү изилдөөлөрүндө[1] жана каттоодон кийинки байкоодо белгиленген жагымсыз реакциялардын системалык-органдык классификациянын (СОК) тизмесине жана өрчүү жыштыгына ылайык органдардын системасы боюнча бөлүштүрүлгөн: өтө тез (1/10), тез (1/100, бирок < 1/10), тез эмес (1/1 000, бирок < 1/100), сейрек (1/10 000, бирок < 1/1000), өтө сейрек (< 1/10000), жыштыгы белгисиз (болгон маалыматтар боюнча баалоо мүмкүн эмес).

Жагымсыз реакциялар дозага көз каранды болгон эмес.

Инфекциялар жана инвазиялар:

Тез* - вульвовагинит, баланит жана аны менен байланышкан гениталдык инфекциялар[*,2,3], заара чыгаруу жолдорунун инфекциялары[*,2,4];

тез эмес** – кычыткы инфекциялык оорулар**;

өтө сейрек – чаттын некроздоштуруучу фасциити (Фурнье гангренасы)[2,9].

Метаболизм жана тамактануунун бузулушу:

өтө тез – гипогликемия (сульфонил мочевинанын туундулары же инсулин менен айкалыштырып колдонуу)[2];

тез эмес** – кан айлануу көлөмүнүн[2,5] төмөндөшү, суусоо[**];

сейрек – диабетикалык кетоацидоз (2-типтеги кант диабетинде колдонууда)[2,9,11].

Нерв системасы тарабынан бузулуулар:

тез* – баш айлануу.

Ичеги-карын бузулуулары:

тез эмес** – ич катуу**, ооз көңдөйүнүн былжыр челинин кургашы**.

Тери жана тери астындагы ткандар тарабынан бузулуулар:

тез* – тери бөртмөсү[10];

өтө сейрек – ангионевротикалык шишимик.

Булчуң, сөөк жана тутумдаштыргыч ткандар тарабынан бузулуулар:

тез* – белдеги ооруксунуу*.

Бөйрөк жана заара чыгаруу жолдору тарабынан бузулуулар:

тез* – дизурия, полиурия[*,6];

тез эмес** – никтурия[**];

өтө сейрек – тубулоинтерстициалдык нефрит.

Репродуктивдик системасы жана сүт бездери тарабынан бузулуулар:

тез эмес** – вульвовагиналдык кычышуу**, гениталдык кычышуу**.

Лаборатордук жана аспаптык маалыматтар:

тез* – дислипидемия[8], гематокриттин маанисинин жогорулашы[7], дарылоонун баштапкы этабында креатининдин бөйрөк клиренсинин төмөндөшү;

тез эмес** – кандагы мочевинанын концентрациясынын жогорулашы**, дарылоонун баштапкы этабында кандагы креатининдин концентрациясынын жогорулашы[**,2], дене салмагынын төмөндөшү**.

[1] Препаратты 24 аптага чейин колдонуунун маалыматтары көрсөтүлгөн (кыска мөөнөттүү дарылоо) кошумча гипогликемиялык препаратты кабыл алуудан көз карандысыз.

[2] тиешелүү бөлүмчөнү төмөндөн караңыз (кошумча маалыматты алуу үчүн).
[3] Вульвовагинит, баланит жана аны менен байланышкан гениталдык инфекциялар кийинкилерди камтыйт, мисалы, кийинки алдын ала аныкталган терминдер: вульвовагиналдык кычыткы инфекциясы, жыныс кынинфекция, баланит, жыныс органдарынын кычыткы инфекциясы, вульвовагиналдык кандидоз, вульвовагинит, кандидоздук баланит, гениталдык кандидоз, жыныс органдардын инфекциясы, эркектин жыныс органдарынын инфекциясы, жыныс мүчөсүнүн инфекциясы, вульвит, бактериалдык вагинит, вульва абсцесси.
[4] Заара чыгаруу жолдорунун инфекциялары жыштыктын азаюу тартибинде аталган кийинки артыкчылык терминдерди камтыйт: заара чыгаруу жолдорунун инфекциясы, цистит, Escherichia тукумундагы бактерия тарабынан пайда болгон заара чыгаруу жолдорунун инфекциясы, заара-жыныс инфекциясы, пиелонефрит, тригонит, уретрит, бөйрөктөрдүн инфекциясы жана простатит.
[5] Кан айлануу көлөмүнүн төмөндөшү кийинкилерди камтыйт, мисалы, кийинки алдын ала аныкталган артыкчылык терминдер: суусуздануу, гиповолемия, артериалдык гипотензия.
[6] Полиурия артыкчылык терминдерди камтыйт: поллакиурия, полиурия, диурездин күрчүшү.
[7] Гематокриттин маанилеринин орточо өзгөрүүлөрү баштапкы маанилерине карата 10 мг дапаглифлозин тобунда 2,30 % плацебо тобунда -0,33 % салыштырмалуу түзгөн. Гематокриттин маанилери > 55 % 10 мг дапаглифлозин алган 1,3 % бейтапта аныкталган плацебо алган 0,4 % бейтапка салыштырмалуу.
[8] 10 мг дапаглифлозин тобундагы жана плацебо тобундагы баштапкы маанилерге караганда кийинки көрсөткүчтөрдүн орточо өзгөрүүлөрдүн пайызы: жалпы холестерин 2,5 % жана 0,0 % салыштырмалуу; жогорку тыгыздыктагы холестерин липопротеиндер (ЖТЛП) 6,0 % жана 2,7 % салыштырмалуу; төмөн тыгыздыктагы холестерин липопротеиндер (ТТЛП) 2,9 % жана -1,0 % салыштармалуу; триглицериддер -2,7 % жана -0,7 % салыштырмалуу.
[9] 4.4. бөлүмдү караңыз.
[10] Жагымсыз реакциялар каттоодон кийинки байкоодо белгиленген. Бөртмө клиникалык изилдөөлөрдө өрчүү жыштыгынын тартибинде аталган кийинки артыкчылык терминдерди камтыйт: бөртмө, генерализацияланган бөртмө, кычыштыруучу бөртмө, макулездуу бөртмө, макуло-бүдүрлүү бөртмө, ириндүү бөртмө, исиркек бөртмө жана эритематоздуу бөртмө плацебону көзөмөлдөө астындагы клиникалык изилдөөдө жана активдүү көзөмөлү менен изидөөлөрдө (дапаглифлозин алган топ:n=5 936, көзөмөл тобу, n=3 403) бөртмөнүн өрчүү жыштыгы дапаглифлозинди (1,4 %) алган бейтаптарда жана көзөмөл тобундагы (1,4 %) бейтаптарда окшош болгон.
[11] 2-типтеги кант диабети бар бейтаптарда жүрөк-кан тамыр жыйынтыктарынын изилдөөсүндө белгиленген (DECLARE). Жыштык жылдык көрсөткүчтөрүнө негизделген.
* ≥ 2 % бейтаптарда жана ≥ 1 % га көбүрөөк жана 10 мг дапаглифлозин тобунда көбүнчө бейтаптарда (аз дегенде 3 бейтап) жана плацебо тобу менен салыштырмалуу белгиленген.
** Изилдөөчү тарабынан изилденген дарылоо менен байланыштуу болушу мүмкүн, балким байланыштуу же байланыштуу сыяктуу бааланган жана ≥ 0,2 % бейтапта жана

≥ 0,1 % көбүрөөк жана 10 мг дапаглифлозин тобундагы көбүрөөк бейтаптарда (аз дегенде 3 бейтап) белгиленген плацебо тобу менен салыштырганда.

Айрым жагымсыз реакциялардын сүрөттөмөсү

Вульвовагинит, баланит жана аны менен байланышкан гениталдык инфекциялар

Коопсуздук боюнча бириктирилген маалыматтардын 13 изилдөөсүдө вульвовагинит, баланит жана аны менен байланышкан гениталдык инфекциялар 10 мг дапаглифлозинди жана плацебону кабыл алган бейтаптардын 5,5 % жана 0,6 % катталган. Инфекциялардын көпчүлүгү начар жана орточо айкын болгон; стандарттуу дарылоонун баштапкы курсу натыйжалуу болгон, ушуга байланыштуу бейтаптар дапаглифлозинди кабыл алууну сейрек токтотушкан. Бул инфекциялар көбүнчө аялдарда өрчүгөн (дапаглифлозин жана плацебону колдонууда 8,4 % жана 1,2 %), ал эми анамнезде ушундай инфекциялары бар бейтаптарда көбүрөөк кайталанган. DECLARE изилдөөдө гениталдык инфекциялар түрүндөгү олуттуу жагымсыз реакциялары бар бейтаптардын саны төмөн жана салмактуу болгон: дапаглифлозин жана плацебо топторунда экиден бейтап.

Чаттын некроздоштуруучу фасциити (Фурнье гангренасы)

SGLT2 басаңдоочуларын кабыл алган бейтаптарда Фурнье гангренасынын каттоодон кийин өрчүгөн учурлар катталган, дапаглифлозинди кошкондо (4.4. бөлүмдү караңыз). 2-типтеги кант диабети бар жана таасирдин медианасы 48 ай менен 17 160 бейтапта DECLARE изилдөөдө жалпысынан Фурнье гангренасынын 6 учуру катталган: 1 учур дапаглифлозин тобунда жана 5 учур – плацебо тобунда.

Гипогликемия

Гипогликемиянын өрчүү жыштыгы 2-типтеги кант диабетинин клиникалык изилдөөсүндө колдонулуучу негизги дарылоонун түрүнөн көз каранды болгон. Монотерапия катары, метформинге кошумча катары жана ситаглиптинге кошумча катары (метформин менен же метформин жок) узактыгы 102 аптага чейинки дапаглифлозинди изилдөөдө жеңил гипогликемиянын эпизоддорунун өрчүү жыштыгы плацебону кошуп, дарылоо топторунда окшош болгон (< 5 %). Бардык изилдөөлөрдө оор гипогликемиянын эпизоддору көп катталган эмес жана алардын жыштыгы дапаглифлозин жана плацебо топторунун ортосунда салыштырмалуу болгон. Сульфонилмочевина препаратына же инсулин препаратына кошумча катары дапаглифлозин изилдөөлөрүндө гипогликемиянын жогорку жыштыгы байкалган (4.5. бөлүмдү караңыз). 24 жана 48 аптада дапаглифлозинди глимепиридке кошуу менен изилдөөдө гипогликемиянын маанилүү эмес эпизоддору 10 мг дапаглифлозин жана глимепирид тобунда көп катталган (6,0 % жана 7,9 %), плацебо жана глимепирид тобуна салыштырганда (2,1 % жана 2,1 %).

Дапаглифлозинди инсулин препараттарына кошулган изилдөөдө айкын гипогликемиянын эпизоддору 24 жана 104 аптада 10 мг дапаглифлозин жана инсулин препараттарын кабыл алган бейтаптардын 0,5 % жана 1,0 % катталган жана 24 жана 104 аптада плацебо жана инсулин препараттарын кабыл алган бейтаптардын 0,5 % катталган. 24 жана 104-апталарда гипогликемиянын маанилүү эмес эпизоддору 10 мг дапаглифлозин жана инсулин препараттарын кабыл алган бейтаптардын 40,3 % жана 53,1 % катталган жана плацебо жана инсулин препараттарын алган бейтаптардын 34,0 % жана 41,6 % катталган.

Дапаглифлозинди метформинге жана сульфонилмочевина препаратына кошуу менен жүргүзүлгөн 24 аптага чейинки изилдөөдө оор гипогликемиянын бир дагы эпизоду

катталган эмес. 10 мг дапаглифлозинди метформин менен жана сульфонилмочевина препараттары менен кошуп колдонгон бейтаптарда гипогликемиянын маанилүү эмес эпизоддору 12,8 % бейтапта катталган жана плацебону метформин жана сульфонилмочевинанын туундулары менен айкалыш кабыл алган бейтаптардын 3,7 % катталган.

DECLARE изилдөөдө плацебого караганда дапаглифлозин менен дарылоодо оор гипогликемиянын жогорку өрчүү коркунучу байкалган эмес. Гипогликемиянын оор учурлары дапаглифлозинди кабыл алган 58 (0,7 %) бейтапта жана плацебону кабыл алган 83 (1,0 %) бейтапта катталган.

Кан айлануу көлөмүнүн төмөндөшү

Кан айлануу көлөмүнүн төмөндөшүн көрсөтүүчү жагымсыз реакциялар 13 изилдөөсүнүн коопсуздугу боюнча бириккен маалыматтарда (суусуздануу, гиповолемия же артериалдык гипотензия тууралуу билдирүүлөрдү кошкондо), 10 мг дапаглифлозин жана плацебону кабыл алган бейтаптардын 1,1 % жана 0,7 % байкалган; олуттуу жагымсыз реакциялар бейтаптардын < 0,2 % байкалган, алар 10 мг дапаглифлозин жана плацебо топторунда салыштырмалуу болгон (4.4. бөлүмдү караңыз).

DECLARE изилдөөдө кан айлануу көлөмүнүн төмөндөшүн көрсөткөн симптомдору бар бейтаптардын саны дарылоо топторунун ортосунда тең салмактуу болгон: дапаглифлозин жана плацебо топторунда 213 (2,5 %) жана 207 (2,4 %). Олуттуу жагымсыз реакциялар дапаглифлозин жана плацебо тобундагы бейтаптардын 81 (0,9 %) жана 70 (0,8 %) катталган. Жалпысынан алар жаш курак категориясы, диуретиктерди колдонуу боюнча, артериялык кан басым жана 1 типтеги
АПФ/БРА II басаңдоочуларын колдонуу боюнча дарылоо топторунун ортосунда тең салмакта болгон. Дапаглифлозин тобундагы баштапкы рКФЫ < 60 мл/мин/1,73 м^2 бар бейтаптарда олуттуу жагымсыз реакциялардын 19 учуру белгиленген, кан айлануу көлөмүнүн төмөндөшүн көрсөткөн жана 13 учур – плацебо тобунда.

2-типтеги кант диабетиндеги диабетикалык кетоацидоз

Таасир берүү медианасы 48 ай менен DECLARE изилдөөдө диабетикалык кетоацидоздун симптомдору 10 мг дапаглифлозин тобунда 27 бейтапта катталган жана плацебо тобундагы 12 бейтапта катталган. Бул симптомдор изилдөө учурунда бирдей пайда болгон. Дапаглифлозин тобундагы диабетикалык кетоацидозу бар 27 бейтаптан 22 адамда реакция өрчүгөн учурда коштолгон инсулинотерапияны алышкан. Диабетикалык кетоацидоздун өрчүшүнө шарт түзгөн факторлор 2-типтеги кант диабети бар популяция үчүн күтүлгөн (4.4. бөлүмдү караңыз).

Заара чыгаруу жолдорунун инфекциялары

13 изилдөөсүнүн коопсуздугу боюнча бириккен маалыматтарда заара чыгаруу жолдорунун инфекциялары плацебо колдонгонго салыштырганда көбүнчө 10 мг дапаглифлозинди колдонууда катталган (4,7 % жана 3,5 %; 4.4. бөлүмдөрдү караңыз). Инфекциялардын көпчүлүгү начар же орточо айкын болгон; стандарттуу дарылоонун баштапкы курсу натыйжалуу болгон, ошого байланыштуу бейтаптар дапаглифлозинди колдонууну сейрек токтотушкан. Бул инфекциялар көбүнчө аялдарда өрчүгөн, ал эми анамнезде ушундай инфекциялары бар бейтаптарда көп кайталанган.

DECLARE изилдөөдө заара чыгаруу жолдорунун олуттуу инфекцияларынын учурлары плацебо менен салыштырганда 10 мг дапаглифлозин үчүн азыраак катталган: 109 (1,3 %) менен салыштырганда 79 учур (0,9 %).

Креатининдин концентрациясынын жогорулашы

Креатининдин концентрациясынын жогорулашы менен байланышкан жагымсыз реакциялар топтоштурулган (мисалы, бөйрөктүн креатинин клиренсинин төмөндөшү, бөйрөк функциясынын бузулушу, кандагы креатининдин концентрациясынын жогорулашы жана КФЫнын төмөндөшү). 13 изилдөөнүн коопсуздугу боюнча бириккен маалыматтарда реакциялардын бул тобу 10 мг дапаглифлозинди жана плацебону кабыл алган бейтаптардын 3,2 % жана 1,8 % белгиленген. Нормалдуу бөйрөк функциясы бар же бөйрөк функциясы жеңил деңгээлде бузулган бейтаптарда (баштапкы рКФЫ ≥ 60 мл/мин/1,73 $м^2$) бул реакциялардын тобу 10 мг дапаглифлозинди жана плацебону алган бейтаптардын 1,3 % жана 0,8 % катталган. Мындай реакциялар көбүнчө баштапкы рКФЫ ≥ 30 болгон жана < 60 мл/мин/1,73 $м^2$ болгон бейтаптарда байкалган (10 мг дапаглифлозин тобунда 18,5 % жана плацебо тобунда 9,3 %).

Бөйрөк функциясы менен байланышкан жагымсыз реакциялары бар бейтаптарды кошумча баалоодо сары суудагы креатининдин концентрациясынын баштапкы маанисине салыштырмалуу ≤ 44 микромоль/л (≤ 0,5 мг/дл) өзгөргөндүгүн көрсөткөн. Креатининдин концентрациясынын жогорулашы, жалпысынан, дарылоону улантуу фонунда убактылуу болгон же дарылоону токтоткондон кийин кайра калыбына келген. Улгайган курактагы бейтаптардын жана бөйрөк функциясынын (рКФЫ 60 мл/мин/1,73 $м^2$ төмөн) бузулуулары бар бейтаптарды камтыган DECLARE изилдөөдө рКФЫ убакыттын өтүшү менен дарылоонун эки тобунда тең төмөндөгөн. Дарылоодон кийин 1 жылдан кийин орточо рКФЫ маанилери дапаглифлозин тобунда бир аз төмөн болгон, ал эми дарылоодон кийин 4 жылдан кийин плацебо тобуна салыштырганда бир аз жогору болгон.

Шектүү жагымсыз реакциялар жөнүндө билдирүүлөр

Дары препаратынын «пайда-кооптуулук» катышына үзгүлтүксүз мониторинг жүргүзүүнү камсыздоо максатында дары препаратын каттагандан кийин шектүү жагымсыз реакциялар жөнүндө кабарлоо маанилүү. Медицина адистерине дары препаратынын ар кандай шектүү жагымсыз реакциялары жөнүндө Евразия экономикалык биримдигине мүчө мамлекеттердин жагымсыз реакциялар жөнүндө маалымдоонун улуттук системалары аркылуу билдирүү сунушталат.

Россия Федерациясы
109012, Москва ш., Славянск аянты, 4-үй, 1-курулуш
Саламаттык сактоо тармагындагы көзөмөлдөө боюнча федералдык кызмат
Телефону: +7 (800) 550 99 03
Эл. почтанын дареги: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Веб-сайты: www.roszdravnadzor.gov.ru

Беларусь Республикасы
220037, Минск ш., Товарищеский туюк көчөсү, 2а үй
«Саламаттык сактоодогу экспертизалар жана сыноолор борбору» УИ
Телефону: + 375 (17) 242 00 29
Факс: +375 (17) 242 00 29
Эл. почтанын дареги: rcpl@rceth.by
Веб-сайты: www.rceth.by

Казакстан Республикасы
010000, Астана ш., Байконур району, А. Иманов көч., 13-үй, «Нурсаулет 2» ББ
Казакстан Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигинин медициналык жана фармацевтикалык көзөмөлдөө комитетинин «Дары каражаттарды жана медициналык буюмдарды экспертизалоонун Улуттук борбору» ЧЖУ РМИ
Телефону: + 7 7172 235 135
Эл. почтанын дареги: farm@dari.kz
Веб-сайты: www.ndda.kz

Армения Республикасы
0051, Ереван ш., Комитас пр., 49/5 үй
ГНКО «Дарыларды жана медициналык технологияларды экспертизациялоо борбору»
Телефону: +374 60 83 00 73
Эл. почтанын дареги: info@ampra.am, vigilance@pharm.am, letters@pharm.am
Веб-сайты: http://www.pharm.am

Кыргыз Республикасы
720044, Чүй областы, Бишкек ш., 3-Линия көч., 25-үй
Дары каражаттары жана медициналык буюмдар департаменти
Телефону: + 96 (312) 21 92 86
Эл. почтанын дареги: dlsmi@pharm.kg
Веб-сайты: www.pharm.kg

4.9. Ашыкча дозалоо

Симптомдор

500 мг чейинки бир жолку дозаларды кабыл алгандан кийин дени сак ыктыярчыларда дапаглифлозин коопсуз жана жакшы көтөрүмдүү болгон (сунушталган дозадан 50 эсе жогору). Препаратты кабыл алгандан кийин заарада глюкоза аныкталган (аз дегенде 500 мг дозаны кабыл алгандан кийин 5 күн ичинде), мында суусуздануу, артериалдык гипотензия, электролиттик дисбаланс, QTc интервалына клиникалык олуттуу таасири аныкталган эмес. Гипогликемиянын өрчүү жыштыгы плацебону кабыл алган жыштыкка окшош болгон. Препараттын 100 мг га чейинки дозасын (максималдуу сунушталган дозадан 10 эсе жогору) 2 апта бою бир жолу кабыл алган дени сак ыктыярчыларды жана 2-типтеги кант диабети бар бейтаптарды клиникалык изилдөөдө гипогликемиянын өрчүү жыштыгы бир аз жогору болгон, плацебо кабыл алгандарга салыштырганда жана дозадан көз каранды болгон эмес. Жагымсыз реакциялардын өрчүү жыштыгы, суусуздануу жана артериалдык гипотензияны кошкондо плацебо тобундагы жыштык менен окшош болгон, ал эми лабораториялык көрсөткүчтөрдүн клиникалык маанилүү дозага көз каранды өзгөрүүлөрү аныкталган эмес, сары суу электролиттердин концентрациясын жана бөйрөк функциясынын биомаркерлерин кошкондо.

Дарылоо

Ашыкча дозалоодо бейтаптын абалын эске алуу менен колдоочу дарылоону жүргүзүү керек. Дапаглифлозиндин гемодиализдин жардамы менен бөлүнүп чыгышы изилденген эмес.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫК КАСИЕТТЕРИ

5.1. Фармакодинамикалык касиеттери

Фармадарылык тобу: кант диабетин дарылоо үчүн каражаттар; гипогликемиялык каражаттар, инсулиндерден башка; 2-типтеги глюкозаны ташуучу натрийге көз каранды басандатуучулар.

АТХ коду: A10BK01

Таасир берүү механизми

Дапаглифлозин – күчтүү (констант басаңдатуучу (K_i) 0,55 нМ) селективдүү кайра калыбына келүүчү SGLT2 басаңдатуучу.

Дапаглифлозин менен SGLT2 басаңдатуу натрийдин реабсорбциясын коштоп төмөндөтүү менен проксималдык бөйрөк түтүкчөлөрүндөгү клубочкалуу фильтраттан глюкозанын реабсорбциясын төмөндөтөт, глюкозанын бөйрөк менен бөлүнүп чыгышына жана осмотикалык диурезге алып келет. Ошентип, дапаглифлозин натрийдин дисталдык түтүкчөлөргө жеткирүүнү жогорулатат, түтүкчө-клубочкалык кайра байланышты жогорулатат жана клубочка ичиндеги басымды төмөндөтөт. Осмотикалык диурез менен кошулганда көлөм менен кайра жүктөөнү азайтууга алып келет, артериялык кан басымдын төмөндөшүн жана алдын ала жүктөөнү жана кийин жүктөөнү төмөндөтөт, бул жүрөктү ремоделдөөгө жана диастоликалык функцияга пайдалуу таасир көрсөтүшү мүмкүн жана бөйрөк функциясын сактайт. Башка таасирлер гематокриттин жогорулашын жана дене салмагынын төмөндөшүн камтыйт. Дапаглифлозиндин жүрөк-кан тамыр системасына жана бөйрөктөргө пайдалуу таасири кандагы глюкозанын концентрациясынын төмөндөшү менен гана шартталган эмес жана кант диабети бар бейтаптарда гана байкалган. Осмотикалык диурезден тышкары жана SGLT2 басаңдатууда пайда болгон аны менен байланышкан гемодинамикалык таасирден тышкары, жүрөк-кан тамыр системасына жана бөйрөктөргө дапаглифлозиндин жагымдуу таасирин камсыздоочу потенциалдуу механизм болуп миокарддын метаболизмине, ион каналдарына, фиброзго, адипокиндерге жана заара кислотасына карата экинчи таасирлер болушу мүмкүн.

Дапаглифлозинди ачкарын жана тамактан кийин кабыл алганда кандагы глюкозанын концентрациясын төмөндөтөт, ошондой эле бөйрөк түтүкчөлөрүндө глюкозанын реабсорбциясынын төмөндөшүнүн эсебинен гликирленген гемоглобиндин концентрациясын төмөндөтөт, глюкозанын бөйрөктөр менен бөлүнүп чыгышына шарт түзөт. Глюкозанын бөлүнүп чыгышы (глюкозуретикалык таасир) препараттын биринчи дозасын кабыл алгандан кийин эле байкалат, 24 саат бою сакталат жана дарылоо учурунда уланат. Бул механизмдин эсебинен бөйрөктөр аркылуу бөлүнүп чыгуучу глюкозанын саны кандагы глюкозанын концентрациясынан жана КФЫдан көз каранды. Демек, кандагы глюкозанын нормалдуу концентрациясы жана (же) КФЫ төмөн бейтаптарда дапаглифлозинди колдонуу фонунда гипогликемиянын өрчүшүнө төмөн жакындык аныкталаган. Дапаглифлозин гипогликемияга жооп катары эндогендик глюкозанын нормалдуу өндүрүшүн бузбайт. Дапаглифлозиндин таасири инсулиндин секрециясынан жана инсулинге сезгичтиктен көз каранды эмес. Дапаглифлозиндин клиникалык изилдөөсүндө бета-клеткалардын функциясынын жакшыргандыгы белгиленген (HOMA тести, homeostasis model assessment).

SGLT2 селективдүү бөйрөктөрдө экспрессияланат. Дапаглифлозин перифериялык ткандарга глюкозаны транспортун ишке ашыруучу глюкозанын башка ташуучуларына таасирин тийгизбейт, жана SGLT1 менен салыштырганда SGLT2 карата > 1400 эсе

селективдүүлүктү көрсөтөт, глюкозаны сиңирүүгө жооп берүүчү ичегидеги негизи транспортерго.

Фармакодинамикалык таасирлер

Дапаглифлозинди кабыл алгандан кийин дени сак ыктыярчыларда жана 2-типтеги кант диабети бар бейтаптарда бөйрөк аркылуу бөлүнүп чыгуучу глюкозанын санынын жогорулагандыгын байкашкан. 2-типтеги кант диабети бар бейтаптарга 12 апта ичинде суткасына 10 мг дозадагы дапаглифлозинди кабыл алганда суткасына болжол менен 70 г глюкоза бөйрөктөр аркылуу бөлүнүп чыккан (280 ккал/суткасына туура келет). 2-типтеги кант диабети бар 10 мг/сут дозадагы дапаглифлозинди узак убакытта (2 жылга чейин) кабыл алган бейтаптарда глюкозанын бөлүнүп чыгышы дарылоонун бардык курсунда колдоого алынган.

Дапаглифлозинди колдонууда глюкозанын бөйрөктөр аркылуу бөлүнүп чыгышы осмотикалык диурезге жана зааранын көлөмүнүн жогорулашына алып келет. 10 мг/сут дозада дапаглифлозинди кабыл алган 2-типтеги кант диабети бар бейтаптарда зааранын көлөмүнүн жогорулашы 12 апта бою байкалган жана болжол менен 375 мл/сутка түзгөн. Зааранын көлөмүнүн жогорулашы натрийдин бөйрөк аркылуу бөлүнүп чыгышынын транзитордук жогорулашы менен коштолгон, бул кандын сары суусундагы натрийдин концентрациясынын өзгөрүшүнө алып келген эмес.

Заара кислотасынын бөйрөк аркылуу экскрециясы убактылуу жогорулаган (3–7 күндүн ичинде) жана кандын сары суусунда заара кислотасынын туруктуу төмөндөшү менен коштолгон. Кандын сары суусунда заара кислотасынын 24 аптадан кийин төмөндөшү -48,3 төн -18,3 микромоль/л чейинки диапазондо болгон (-0,87 ден -0,33 мг/дл чейин).

Клиникалык натыйжалуулук жана коопсуздук

2-типтеги кант диабети

2-типтеги кант диабетин дарылоонун ажырагыс бөлүгү болуп гликемиялык көзөмөлдүн жакшыруусу жана жүрөк-кан тамыр патологиясынын жана бөйрөк тарабынан оорлошуулардын себебинен улам оорулардын жана өлүмдүн төмөндөшү саналат.

Гликемияны көзөмөлдөөнүн натыйжалуулугунун баалоо үчүн жана дапаглифлозиндин коопсуздугу үчүн 2-типтеги кант диабети бар 7 056 чоң бейтаптын катышуусу менен 14 кош жабык рандомизирленген көзөмөлдөөчү изилдөө жүргүзүлгөн, анда 4 737 бейтап дапаглифлозин алышкан. 12 изилдөө 24 аптага созулган дарылоону караштырган, 8 изилдөө – 24 төн 80 аптага созулган узак мөөнөтүү кошумча дарылоо мезгили менен (изилдөөнүн жалпы созулушу 104 апта), 1 изилдөө 28 аптага созулган дарылоо узактыгын караштырган жана 1 изилдөө – 52 аптага созулган дарылоо мезгили 52 жана 104 аптага созулган узак мөөнөттүү кошумча дарылоо мезгили менен (изилдөөнүн жалпы созулушу – 208 апта). 2-типтеги кант диабетини бар бейтаптарда орточо узактыгы 1,4 ден 16,9 жылга чейин вариацияланган. Бейтаптардын 50 % бөйрөк функциясы оордуктун жеңил деңгээлинде, бейтаптардын 11 % – бөйрөк функциясы оордуктун орточо деңгээлинде бузулуулар болгон. Бейтаптардын 51 % эркектер, 84 % европеоид расасына таандык, 8 % – монголоид расасына, 4 % – негроид расасына, ал эми 4 % – башка расалык топторго таандык. Бейтаптардын 81 % дене салмагынын индекстик (ДСИ) мааниси ≥ 27 кг/м^2 түзгөн. Андан тышкары, гликемиянын адекваттуу эмес көзөмөлү менен 2-типтеги кант диабети бар жана артериалдык гипертензиясы бар бейтаптарда 12 аптага созулган эки плацебо-көзөмөлдөөчү изилдөө жүргүзүлгөн. 10 мг

дозада дапаглифлозиндин таасирин баалоо үчүн жүрөк-кан тамыр жана бөйрөк натыйжаларына карата плацебо менен салыштырмалуу DECLARE жүрөк-кан тамыр натыйжаларынын изилдөөсү жүргүзүлгөн, анда диагноз коюлган жүрөк-кан тамыр оорулары бар же жок 2-типтеги кант диабети бар 17 160 бейтап катышкан.

Гликемияны көзөмөлдөө

Монотерапия

2-типтеги кант диабетинин адекваттуу эмес көзөмөлү бар бейтаптарда монотерапия катарында дапаглифлозиндин коопсуздугун жана натыйжалуулугун баалоо үчүн 24 аптага созулган эки жабык плацебо көзөмөлдөөчү изилдөө жүргүзүлгөн (кошумча дарылоо мезгили менен). Дапаглифлозинди суткасына 1 жолу кабыл алганда статистикалык маанилүү ($p < 0,0001$) гликирленген гемоглобиндин деңгээли ($p < 0,0001$) азайган (HbA1c), плацебону кабыл алуу менен салыштырганда (2-таблица).

Кошумча дарылоо мезгилинде HbA1c деңгээлинин төмөндөшү 102 аптага чейин сакталган (баштапкы деңгээлге карата түздөлгөн орточо өзгөрүү: 10 мг дапаглифлозин жана плацебо үчүн -0,61 % жана -0,17 %).

2-таблица. Дапаглифлозинди монотерапия катарында колдонуу менен жүргүзүлгөн плацебо-көзөмөлдөөчү изилдөөдө 24 аптадан кийин (LOCF[1]) алынган жыйынтыктар

	Монотерапия	
	10 мг дапаглифлозин	**Плацебо**
N[2]	70	75
HbA1c (%) **Баштапкы деңгээл (орточо)** Баштапкы деңгээлге карата өзгөрүү[3] Плацебого карата айырма[3] (ИИ 95 %)	 8,01 -0,89 -0,66[4] (-0,96, -0,36)	 7,79 -0,23
HbA1c < 7 % деңгээлге жеткен бейтаптардын % Баштапкы деңгээлге карата өзгөрүүнүн мааниси	 50,8[5]	 31,6
Дене салмагы (кг) Баштапкы деңгээл (орточо) Баштапкы деңгээлге карата өзгөрүү[3] Плацебого карата айырма[3] (ИИ 95 %)	 94,13 -3,16 -0,97 (-2,20, 0,25)	 88,77 -2,19

N – бейтаптардын саны, ИИ – ишенимдүү интервал.

Эскертүү.

1 LOCF: акыркы байкоо маалыматтарын алдыга жылдыруу (шашылыш дарылоону колдонууга чейин колдонгон бейтаптарда).

2 Эки жабык изилдөөнүн алкагында кыска мөөнөттүү эки жабык мезгилде изилденген препараттын 1 дозадан аз эмес алган бардык рандомизирленген бейтаптар.

3 Баштапкы деңгээлге карата түздөлгөн эң аз квадраттардын ыкмасы менен эсептелген орточо көрсөткүч.

4 p < 0,0001 плацебо менен айырмалоо үчүн.

5 Статистикалык маанини баалоону экинчилик акыркы чекиттеринин ырааттуу статистикалык анализин аткарууга байланыштуу.

Айкалышкан дарылоо

52 аптага созулган активдүү көзөмөлү менен аз эмес натыйжалуу изилдөөдө (52 жана 104 аптага созулган кошумча дарылоо мезгили менен) метформин менен дарылоого кошумча катары дапаглифлозинди баалоону жүргүзүшкөн, гликемиянын (HbA1c > 6,5 % жана ≤ 10 %) адекваттуу эмес көзөмөлү бар бейтаптардагы метформин менен дарылоого кошумча катары сульфонилмочевинанын туундулары (глипизид) менен салыштырганда. Изилдөөнүн жыйынтыктары боюнча 52-аптага чейин HbA1c деңгээлинин окшош орточо төмөндөшүн көрсөткөн, глипизид менен дарылоого салыштырганда, дапаглифлозин менен дарылоонун аз эмес натыйжалуулугу жөнүндө күбөлүндүрөт (3-таблица). 104 аптадан кийин HbA1 баштапкы деңгээлден түздөлгөн орточо өзгөрүшү дапаглифлозин үчүн -0,32 % жана глипизид үчүн -0,14 % түзгөн. 208 аптадан кийин HbA1 баштапкы деңгээлден түздөлгөн орточо өзгөрүшү дапаглифлозин үчүн -0,10 % жана глипизид үчүн 0,20 % түзгөн. 52, 104 жана 208 аптадан кийин гипогликемиянын жок дегенде бир эпизодун өткөргөн катышуучулардын үлүшү глипизид тобуна салыштырганда (40,8 %, 47 % жана 50,0 % тиешелүү) дапаглифлозин тобунда статистикалык олуттуу төмөн болгон (3,5 %, 4,3 % жана 5,0 % тиешелүү). Изилдөөдө 104 жана 208 аптадан кийин калган бейтаптардын үлүшү дапаглифлозин тобунда 56,2 % жана 39,7 жана глипизид тобунда 50,0 % жана 34,6 % түзгөн.

3-таблица. Метформин менен дарылоого дапаглифлозин жана глипизидди кошуп баалоо боюнча активдүү көзөмөл менен салыштырма изилдөөдө 52 аптадан кийин алынган жыйынтыктар (LOCF[1])

Көрсөткүч	**Метформинге дапаглифлозинди кошуу менен**	**Метформинге глипизидди кошуу менен**
N[2]	400	401
HbA1c (%)		
Баштапкы деңгээл (орточо)	7,69	7,74
Баштапкы деңгээлге карата өзгөрүшү[3]	-0,52	-0,52
Метформин менен глипизидди кошуп дарылоодогу айырмачылык[3]	0,00[4]	
(ИИ 95 %)	(-0,11, 0,11)	

Дене салмагы (кг) Баштапкы деңгээл (орточо) Баштапкы деңгээлден өзгөрүшү[3] Метформин менен глипизидди кошуп дарылоодогу айырмачылык[3] (ИИ 95 %)	 88,44 -3,22 $-4,65^5$ (-5,14, -4,17)	 87,60 1,44

Эскертүү.

1 LOCF: акыркы байкоо маалыматтарын алдыга жылдыруу.

2 Рандомизирленген жана баштапкы баалоо менен дарыланган бейтаптар жана баштапкы деңгээлден кийин аз дегенде натыйжалуулуктун бир баалоосу менен.

3 Баштапкы деңгээлге карата түздөө менен эң аз квадраттардын ыкмасы менен эсептелген орточо мааниси.

4 Метформин менен кошуп глипизид менен дарылоого салыштырганда аз эмес натыйжалуулук.

5 $p < 0,0001$.

Метформин, глимепирид, метформин жана сульфонилмочевинанын туундулары, ситаглиптин (метформин менен же ансыз) же инсулин препараттары менен дарылоого кошумча катары дапаглифлозинди колдонуу 24 аптадан кийин HbA1c деңгээлинин статистикалык маанилүү төмөндөшүнө алып келген, плацебону кабыл алууга салыштырганда ($p < 0,0001$; 4, 5, 6-таблицалар).

24 аптадан кийин байкалуучу HbA1c деңгээлинин төмөндөшү дапаглифлозинди кошуп (глимепиридке же инсулин препаратына) изилдөөдө туруктуу мүнөздү алып жүргөн, дарылоонун 48 аптасына (глимепирид) жана дарылоонун 104 аптасына (инсулин препараты) чейин алынган маалыматтарга ылайык. Ситаглиптин менен дарылоого (метформин менен же ансыз) кошумча катары дапаглифлозинди колдонуунун 48 аптасынан кийин түздөлгөн орточо өзгөрүү 10 мг дозадагы дапаглифлозин жана плацебо үчүн баштапкы деңгээлге карата -0,30 % жана 0,38 % түзгөн. Метформин менен дарылоого кошумча катары дапаглифлозинди изилдөөдө HbA1c деңгээлинин төмөндөшү 102 аптага чейин сакталган (баштапкы деңгээлге карата түздөлгөн орточо өзгөрүү: 10 мг дапаглифлозин жана плацебо үчүн тиешелүү -0,78 % жана 0,02 %). Инсулин препараттары менен дарылоого кошумча катары дапаглифлозинди изилдөөнүн 104 аптасынан кийин (кошумча гипогликемиялык препараттар менен айкалыш же ансыз) HbA1c деңгээлинин түздөлгөн орточо төмөндөшү 10 мг дапаглифлозин жана плацебо үчүн баштапкы деңгээлге карата тиешелүү -0,71 % жана -0,06 % түзгөн. 48 жана 104 аптадан кийин 10 мг дозада дапаглифлозинди кабыл алган бейтаптарда инсулин препаратынын дозасы баштапкы деңгээлге салыштырганда туруктуу бойдон калган жана орточо 76 МЕ/сутканы түзгөн. Плацебону алган топто 48 жана 104 аптадан кийин баштапкы деңгээлге карата (орточо доза: 84 ЕД/суткасына жана 92 ЕД/суткасына) инсулин препаратынын дозасынын 10,5 ЕД/суткага жана 18,3 ЕД/суткага орточо жогорулагандыгы байкалган. 104 аптадан кийин изилдөөдө калган катышуучулардын үлүшү 10 мг дапаглифлозин алган тобунда 72,4 % жана плацебо алган тобунда 54,8 % түзгөн.

4-таблица. Метформин же ситаглиптин (метформин менен же ансыз) менен дарылоого дапаглифлозинди кошуу менен жүргүзүлгөн узактыгы 24 апталык плацебо көзөмөлдөөчү изилдөөнүн жыйынтыктары (LOCF[3])

	Айкалышкан дарылоо (кошуу)			
	Метформин[1]		**Басандоочу ДПП-4 (ситаглиптин[2]) ± метформин[1]**	
	10 мг дапаглифлозин	**Плацебо**	**10 мг дапаглифлозин**	**Плацебо**
N[4]	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Баштапкы деңгээл (орточо)	7,92	8,11	7,90	7,97
Баштапкы деңгээлге карата өзгөрүү[5]	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Плацебого карата айырмачылык	-0,54[6]		-0,48[6]	
(ИИ 95 %)	(-0,74, -0,34)		(-0,62, -0,34)	
HbA1c < 7% деңгээлине жеткен бейтаптар %				
Баштапкы деңгээлге карата түздөлгөн мааниси	40,6[7]	25,9		
Дене салмагы (кг)				
Баштапкы деңгээл (орточо)	86,28	87,74	91,02	89,23
Баштапкы деңгээлге карата өзгөрүү[5]	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Плацебого карата айырмачылык[5]	-1,97[6]		-1,89[6]	
(ИИ 95 %)	(-2,63, -1,31)		(-2,37, -1,40)	

Эскертүү.

1 Метформин ≥ 1500 мг/суткасына.

2 Ситаглиптин 100 мг/суткасына.

3 LOCF: акыркы байкоо маалыматтарын алдыга жылдыруу (бейтаптарга шашылыш дарылоону колдонууга чейин аны колдонгон бейтаптар үчүн).

4 Кош жабык режимдекыска мөөнөттүү кош жабык мезгилде изилденген препараттын 1 дозадан аз эмес алган бардык рандомизирленген бейтаптар.

5 Баштапкы деңгээлге карататүздөлгөн,эң аз квадраттардын ыкмасы менен эсептелген орточо мааниси.
6 p < 0,0001 пероралдуу гипогликемиялык препараттарды плацебо менен айкалыштырып дарылоону айырмалоо үчүн
7 p < 0,05 пероралдуу гипогликемиялык препараттарды плацебо менен айкалыштырып дарылоону айырмалоо үчүн

5-таблица. Сульфонилмочевинанын туундуларына (глимепирид) же метформин жана сульфонилмочевинанын туундулары менен дарылоого кошумча катары дапаглифлозинди узактыгы 24 апталык плацебо-көзөмөлдөөчү изилдөөнүн жыйынтыктары

	Айкалышкан дарылоо (кошуу)			
	Сульфонилмочевинанын туундулары (глимепирид[1])		**Метформин менен айкалыш сульфонилмочевинанын туундулары [2]**	
	10 мг дапаглифлозин	**Плацебо**	**10 мг дапаглифлозин**	**Плацебо**
N[3]	151	145	108	108
HbA1c (%)[4]				
Баштапкы деңгээл (орточо)	8,07	8,15	8,08	8,24
Баштапкы деңгээлге карата өзгөрүү[5]	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Плацебого карата айырмачылык[5] (95 % ДИ)	-0,68[8] (-0,86, -0,51)		-0,69[8] (-0,89, -0,49)	
HbA1c < 7 % (LOCF)[6] деңгээлге жеткен бейтаптар %				
Баштапкы деңгээлге карата түздөлгөн мааниси	31,7[8]	13,0	31,8[8]	11,1
Дене салмагы (кг) (LOCF)[6]				
Баштапкы деңгээл (орточо)	80,56	80,94	88,57	90,07
Баштапкы деңгээлге карата өзгөрүү[5]	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58

Плацебого карата айырмачылык[5] (ИИ 95 %)	-1,54[8] (-2,17, -0,92)		-2,07[8] (-2,79, -1,35)	

Эскертүү.

1 Глимепирид 4 мг/сут.

2 ≥ 1 500 мг/сут дозада метформин (жай жана пролонгирленген бошонуусу менен препараттар) сульфонилмочевинанын туундусунун максималдуу көтөрүмдүү дозасы менен (максималдуу дозанын жарымынан аз эмес болушу керек) айкалыштырып изилдөөгө кошконго чейин аз дегенде 8 апта бою.

3 Рандомизирленген жана баштапкы баалоо менен дарылоону алган жана баштапкы деңгээлден кийин аз дегенде натыйжалуулуктун бир баалоосу менен бейтаптар.

4 1 жана 2-тилкелер – LOCF ыкмасын колдонуу менен HbA1c деңгээлинин анализи (6-эскертүүнү караңыз); 3 жана 4-тилкелер – LRM ыкмасын колдонуу менен HbA1c деңгээлинин анализи (7-эскертүүнү караңыз).

5 Баштапкы деңгээлге карата түздөлгөн, эң аз квадраттардын ыкмасы менен эсептелген орточо көрсөткүч.

6 LOCF: акыркы байкоо маалыматтарын алдыга жылдыруу (шашылыш дарылоону колдонууга чейинки бейтаптар).

7 LRM: кайталап өлчөөлөрдүн узун анализи.

8 $p < 0,0001$ пероралдуу гипогликемиялык препараттарды плацебого айкалыштырып дарылоону айырмалоо үчүн.

6-таблица. Инсулин менен айкалышкан дарылоо катарында дапаглифлозинди 24 аптадан кийин алынган плацебо-көзөмөлдөөчү изилдөөлөрдүн жыйынтыктары (LOCF[1]) (монотерапия катарында же пероралдуу гипогликемиялык препараттар менен айкалыш)

Көрсөткүч	**10 мг дапаглифлозин инсулин менен айкалыш ± пероралдуу гипогликемиялык препараттар[7]**	**Плацебо инсулин менен айкалыш ± пероралдуу гипогликемиялык препараттар[7]**
N[2]	194	193
HbA1c (%)		
Баштапкы деңгээл (орточо)	8,58	8,46
Баштапкы деңгээлге карата өзгөрүү[3]	-0,90	-0,30
Плацебого карата айырмачылык[3] (ИИ 95 %)	-0,60[4] (-0,74, -0,45)	
Дене салмагы (кг)		
Баштапкы деңгээл (орточо)	94,63	94,21
Баштапкы деңгээлге карата өзгөрүү[3]	-1,67	0,02
Плацебого карата айырмачылык[3]	-1,68[4]	

(ИИ 95 %)	(-2,19, -1,18)	
Инсулиндин суткалык орточо дозасы (ЕД)[6]		
Баштапкы деңгээл (орточо)	77,96	73,96
Баштапкы деңгээлге карата өзгөрүү[3]	-1,16	5,08
Плацебого карата айырмачылык[3] (ИИ 95 %)	-6,23[4] (-8,84, -3,63)	11,0
Инсулиндин 10 % (%) аз эмес орточо суткалык дозасы менен бейтаптар	19,7[5]	

Эскертүү.

1 LOCF: акыркы байкоо маалыматтарын алдыга жылдыруу (инсулиндин дозасын жогорулатууга чейин же зарыл болгон учурда биринчи жогорулатуу күнү).

2 Изилденген препараттын 1 дозадан аз эмес дозасын алган кош жабык режимдеги кыска мөөнөттүү кош жабык мезгилдеги бардык рандомизирленген бейтаптар.

3 Баштапкы деңгээлге жана пероралдык гипогликемиялык препараттын болушуна карата түзөдөлгөн, эң аз квадраттардын ыкмасы менен эсептелген орточо көрсөткүч.

4 $p < 0,0001$ инсулин ± пероралдык гипогликемиялык препарат менен айкалыштырып плацебо менен дарылоону айырмалоо үчүн.

5 $p < 0,05$ инсулин ± пероралдык гипогликемиялык препарат менен айкалыштырып плацебо менен дарылоону айырмалоо үчүн.

6 Инсулин препаратынын дозасын жогорулатуу (кыска таасир берүүчү инсулинди кошкондо, орточо таасир берүүчү инсулин жана базалык инсулин) бейтаптардын ачкарын кандын плазмасындагы глюкозанын концентрациясынын алдын ала берилген критерийлерине туура келген учурда гана жол берилет.

7 Бейтаптардын 50 % инсулин препараты менен монотерапия алышкан; бейтаптардын 50 % инсулин менен дарылоого кошумча 1 же 2 пероралдуу гипогликемиялык препаратты кабыл алышкан: бул топтон 80 % метформинди гана кабыл алышкан, 12 % метформинди сульфонилмочевинанын туундуларын айкалыштырып кабыл алышкан, ал эми калган бейтаптар башка пероралдуу гипогликемиялык препараттарды кабыл алышкан.

Мурда дарылоону албаган бейтаптарды метформин менен айкалыш дарылоо

Жалпысынан мурда дарылоону албаган 2-типтеги кант диабетинин адекваттуу эмес көзөмөлү менен (HbA1c ≥ 7,5 % жана ≤ 12 %) 1 236 бейтап узактыгы 24 аптага созулган активдүү көзөмөлү менен 2 изилдөөдө катышкан, монотерапия менен салыштырганда мурда дарыланбаган бейтаптарда дапаглифлозинди (5 мг же 10 мг) метформин менен айкалыш дарылоонун натыйжалуулугун жана коопсуздугун баалоо үчүн.

10 мг дозада дапаглифлозинди метформин менен айкалышта (суткасына 2000 мг чейин) дарылоо монотерапия менен салыштырганда (7-таблица) HbA1c деңгээлининстатистикалык олуттуу жакшырышын камсыз кылган жана ачкарын кандын плазмасындагы глюкозанын концентрациясынын (АПГ) (монотерапия менен

салыштырганда) жана дене салмагынын айкын төмөндөшүнө алып келген (метформин менен дарылоого салыштырганда).

7-таблица. Мурда дарылоону албаган бейтаптарда дапаглифлозин жана метформин менен айкалыш дарылоону баалоо боюнча активдүү көзөмөл менен салыштырма изилдөөдө 24 аптадан кийин алынган жыйынтыктар (LOCF[1])

Көрсөткүч	**10 мг дапаглифлозин метформин менен айкалыш**	**10 мг дапаглифлозин**	**Метформин**
N[2]	211[2]	219[2]	208[2]
HbA1c (%)			
Баштапкы деңгээл (орточо)	9,10	9,03	9,03
Баштапкы деңгээлге карата өзгөрүү[3]	-1,98	-1,45	-1,44
Дапаглифлозин менен дарылоого карата айырмачылык[3]	-0,53[4]		
(ИИ 95 %)	(-0,74, -0,32)		
Метформин менен дарылоого карата айырмачылык[3]	-0,54[4]	-0,01	
(ИИ 95 %)	(-0,75, -0,33)	(-0,22, 0,20)	

Эскертүү.

1 LOCF: акыркы байкоо маалыматтарын алдыга жылдыруу (шашылыш дарылоону колдонууга чейин колдонгон бейтаптар үчүн).

2 Изилденген препараттын 1 дозадан аз эмес дозасын алган кош жабык режимдеги кыска мөөнөттүү кош жабык мезгилдеги бардык рандомизирленген бейтаптар.

3 Баштапкы деңгээлге карата түздөлгөн эң аз квадраттардын ыкмасы менен эсептелген орточо көрсөткүч.

4 $p < 0,0001$.

<u>Пролонгирленген таасирдеги эксенатид менен айкалыш дарылоо</u>

Активдүү көзөмөлү менен узактыгы 28 апталык кош жабык изилдөөдө дапаглифлозин жана пролонгирленген таасирдеги эксенатид менен айкалыш дарылоону (глюкагон өңдүү пептиддин-1 рецепторлорунун агонисти менен (ГПП-1)) гликемиянын адекваттуу эмес көзөмөлү бар бейтаптардагы дапаглифлозин менен монотерапияны жана пролонгирленген таасирдеги эксенатид менен монотерапияны метформин менен монотерапияда (HbA1c ≥ 8 % жана ≤ 12 %) салыштырышкан. Дарылоонун бардык топторунда баштапкы деңгээл менен салыштырганда HbA1c деңгээлинин төмөндөгөнү белгиленген. 10 мг дозадагы дапаглифлозин жана пролонгирленген тассирдеги эксенатид менен айкалышкан дарылоо тобунда баштапкы деңгээл карата HbA1c деңгээлинин айкын төмөндөгөнүн байкашкан, дапаглифлозин менен монотерапияга жана пролонгирленген таасирдеги эксенатид менен монотерапияга салыштырганда (8-таблица).

8-таблица. Дапаглифлозин менен монотеарпияны жана пролонгирленген таасирдеги эксенатид менен монотерапияны салыштырганда (дайындалган дарылоо менен популяциядагы бейтаптар (ITT)) узактыгы 28 апталык

метформин менен айкалышта дапаглифлозин жана пролонгирленген таасирдеги эксенатид менен дарылоонун изилдөөсүнүн жыйынтыктары

Көрсөткүч	**Суткасына 1 жолу 10 мг дапаглифлозин 2 мг пролонгирленген таасирдеги эксенатид менен айкалыш аптасына 1 жолу**	**Суткасына 1 жолу 10 мг дапаглифлозин плацебо менен айкалыш аптасына 1 жолу**	**Аптасына 1 жолу 2 мг пролонгирленген таасирдеги эксенатид плацебо менен айкалыш суткасына 1 жолу**
N	**228**	**230**	**227**
HbA1c (%)			
Баштапкы деңгээл (орточо)	9,29	9,25	9,26
Баштапкы деңгээлге карата өзгөрүү[1]	-1,98	-1,39	-1,60
Айкалышкан дарылоо жана бир препарат менен дарылоонун ортосундагы баштапкы деңгээлге карата өзгөрүүнүн орточо айырмачылыгы (ИИ 95 %)		-0,59[2] (-0,84, -0,34)	-0,38[3] (-0,63, -0,13)
HbA1c < 7 % деңгээлге жеткен бейтаптар %	44,7	19,1	26,9
Дене салмагы (кг)			
Баштапкы деңгээл (орточо)	92,13	90,87	89,12
Баштапкы деңгээлге карата өзгөрүү [1]	-3,55	-2,22	-1,56
Айкалыш дарылоо жана бир препарат менен дарылоонун ортосундагы баштапкы деңгээлге карата өзгөрүүнүн орточо айырмачылыгы (ИИ 95 %)		-1,33[2] (-2,12, -0,55)	-2,00[2] (-2,79, -1,20)

Эскертүү.

1 Аз квадраттардын ыкмасы менен эсептелген түздөлгөн орточо маанилер жана 28 аптадан кийин баштапкы деңгээлге карата өзгөрүүдөгү айырмачылык кайталанган өлчөөлөр үчүн аралаш таасирлер менен моделди колдонуу менен моделдештирилген (MMRM), ал дарылоонун вариантын, аймакты, HbA1c баштапкы деңгээлинин башталышын (< 9,0 % же ≥ 9,0 %), дарылоо аптасын жана «дарылоо – апта» өз ара таасирин камтыган, туруктуу маанилер катарында жана ковариат катары баштапкы деңгээлдин мааниси.

2 $p < 0{,}001$.

3 $p < 0{,}01$.

Бардык p маанилер көптүктү жөнгө салуу менен түздөлгөн.
Статистикалык анализге шашылыш дарылоону колдонгондон кийин алынган өлчөөлөр кошулган эмес, ошондой эле изилденген препаратты убагынан эрте кабыл алууну токтоткондон кийин.

Ачкарын кандын плазмасындагы глюкозанын концентрациясы

10 мг дозада дапаглифлозинди монотерапия катары же метформин, глимепирид, метформин жана сульфонилмочевина туундулары, ситаглиптин (метформин менен же ансыз), же инсулин препараттары менен дарылоого кошумча катары колдонуу АПГстатистикалык олуттуу төмөндөшүнө алып келген (-1,90 дон -1,20 ммоль/л [-34,2 ден -21,7 мг/дл] чейин) плацебо менен салыштырганда (-0,33 ден 0,21 ммоль/л [-6,0 төн 3,8 мг/дл] чейин). Бул таасир дарылоодон кийин 1 аптадан кийин байкалган жана узактыгы 104 аптага чейинки изилдөөлөрдө сакталган.
10 мг дозада дапаглифлозин жана пролонгирленген таасирдеги эксенатид менен айкалышкан дарылоо 28 аптадан кийин АПГ айкын төмөндөшүнө алып келген: -2,73 ммоль/л (-49,2 мг/дл) менен салыштырганда -3,66 ммоль/л (-65,8 мг/дл) дапаглифлозин менен монотерапия тобунда ($p < 0,001$) жана -2,54 ммоль/л (-45,8 мг/дл) эксенатид менен монотерапия тобунда ($p < 0,001$).
рКФЫ ≥ 45 жана < 60 мл/мин/1,73 м2 менен 2-типтеги кант диабети бар бейтаптарды атайын изилдөөдө дапаглифлозин менен дарылоо 24 аптадан кийин АПГ төмөндөшүнө алып келген: -1,19 ммоль/л (-21,46 мг/дл) плацебо тобу менен салыштырганда ($p = 0,001$) -0,27 ммоль/л (-4,87 мг/дл).

Тамак-ашты кабыл алгандан кийин кандын плазмасындагы глюкозанын концентрациясы

10 мг дозада дапаглифлозинди глимепирид менен дарылоого кошумча катары колдонуу глюкозанын плазмалык концентрациясынын статистикалык олуттуу төмөндөшүнө алып келген, дарылоонун 24 аптасынан кийин тамак-ашты кабыл алгандан кийин 2 сааттан кийин, ал 48 аптага чейин сакталган.
10 мг дозада дапаглифлозинди ситаглиптин менен дарылоого кошумча катары колдонуу (метформин менен же ансыз) глюкозанын плазмалык концентрациясынын төмөндөшүнө алып келген, дарылоонун 24 аптасынан кийин тамак-ашты кабыл алгандан кийин 2 сааттан кийин, ал 48 аптага чейин сакталган.
10 мг дозада дапаглифлозин жана пролонгирленген таасирдеги эксенатид менен айкалышкан дарылоо кандын плазмасындагы глюкозанын концентрациясынын статистикалык олуттуу төмөндөшүнө алып келген, дарылоонун 28 аптасынан кийин тамак-ашты кабыл алгандан кийин 2 сааттан кийин ар бир препарат менен өзүнчө дарылоо менен салыштырганда.

Дене салмагы

10 мг дозада дапаглифлозинди метформин, глимепирид, метформин жана сульфонилмочевинанын туундулары, ситаглиптин (метформин менен же ансыз) же инсулин препараттары менен дарылоого кошумча катары колдонуу 24 аптадан кийин дене салмагынын статистикалык олуттуу төмөндөшүнө алып келген ($p < 0,0001$, 4, 5-таблицалар). Бул таасирлер узакка созулган изилдөөлөрдө туруктуу мүнөзгө ээ болгон.
48 аптадан кийин маанилердин айырмасы ситаглиптин (метформин менен же ансыз) менен дарылоого дапаглифлозинди кошкон топто жана плацебону алган топто -2,22 кг түзгөн. 102 аптадан кийин маанилердин айырмасы метформин менен дарылоого дапаглифлозинди кошкон топто жана плацебону алган топто жана инсулинг менен

дарылоого дапаглифлозинди кошкон топто жана плацебону алган топтогу маанилердин айырмасы тиешелүү -2,14 жана -2,88 кг түзгөн.
Метформин менен дарылоого активдүү көзөмөлү менен дапаглифлозинди кошуп колдонгондо аз эмес таасирдүүлүктү изилдөөдө дене салмагынын статистикалык олуттуу төмөндөшүнө алып келген, глипизидди колдонуу менен салыштырганда (52 аптадан кийин -4,65 кг га ($p < 0,0001$, 3-таблица)), ал 104 жана 208 аптадан кийин сакталган (тиешелүү -5,06 кг жана -4,38 кг).
10 мг дозада дапаглифлозин жана пролонгирленген таасирдеги эксенатид менен айкалыштырып дарылоо катары колдонуу дене салмагынын статистикалык олуттуу төмөндөшүнө алып келген, ар бир препарат менен өзүнчө болгон монотерапияга салыштырганда (8-таблица).
Дененин сандык курамын баалоо үчүн 2-типтеги кант диабети бар 182 бейтаптын катышуусу менен эки энергетикалык рентгендик абсорбциометрияны колдонуу менен жүргүзүлгөн 24 апталык изилдөөдө эки энергетикалык рентгендик абсорбциометрияны колдонуу менен өлчөнгөн маалыматтар боюнча плацебону метформин менен кошуп колдонууга салыштырганда 10 мг дозада дапаглифлозинди метформин менен кошуп колдонууда тиешелүү булчуӊ салмагынын жана суюктукту жоголушуна эмес, дене салмагынын жана дененин май салмагынын төмөндөшүнө алып келген.
Дапаглифлозинди метформин менен айкалышын колдонуу магниттик-резонанстык томографияны колдонуу менен жүргүзүлгөн субизилдөөдө висцералдык май тканынын санынын төмөндөшүнө алып келген, плацебону метформин менен айкалыш колдонуу менен салыштырганда.

Артериалдык кан басым

13 плацебо-көзөмөлдөөчү изилдөөнүн бириктирилген маалыматтардын анализинин негизинде алдын ала белгиленген өзгөрүүлөр боюнча 10 мг дозада дапаглифлозин менен дарылоодон 24 жумадан кийин систоликалык артериалдык кан басымдын (САК) деӊгээлинин -3,7 мм рт.ст. жана диастоликалык артериялык кан басымдын (ДАК) -1,8 мм рт.ст. баштапкы деӊгээлге карата өзгөрүшү көрсөтүлгөн, плацебо алган тобунда -0,5 мм рт.ст. систоликалык артериалдык кан басымдын жана -0,5 мм рт.ст. диастоликалык артериялык кан басымдын өзгөрүшү менен салыштырганда.
Окшош өзгөрүүлөр дарылоонун 104 аптасына чейин байкалган.
10 мг дозада дапаглифлозинди жана пролонгирленген таасирдеги эксенатид менен айкалыш дарылоо 28 аптадан кийин систоликалык артериалдык кан басымдын статистикалык олуттуу төмөндөшүнө алып келген (-4,3 мм рт.ст.), дапаглифлозин менен монотерапия (-1,8 мм рт.ст., $p < 0,05$) жана пролонгирленген таасирдеги эксенатид менен монотерапия менен салыштырганда (-1,2 мм рт.ст., $p < 0,01$).
Узактыгы 12 апталык 2 плацебо-көзөмөлдөөчү изилдөөлөрдө жалпысынан 2-типтеги кант диабетинин адекваттуу эмес көзөмөлү бар жана артериалдык гипертензиясы бар 1062 бейтап (бир изилдөөдө ААФ басандоочулары же АРА II менен мурунку туруктуу дарылоого жана башка изилдөөдө ААФ басандоочуларды же АРА дагы бир антигипотензивдик препаратты айкалыштырууга карабастан) 10 мг дозада дапаглифлозин менен дарылоону же плацебону алышкан. Эки изилдөөдө 12 аптадан кийин 10 мг дозада дапаглифлозинди стандарттуу диабетке каршы дарылоо менен айкалыштыруу HbA1c деӊгээлинин жакшырышына жана плацебону эске алуу менен түзөлгөн систоликалык артериалдык кан басымдын орточо 3,1 жана 4,3 мм рт.ст. тиешелүү төмөндөшүнө алып келген.

рКФЫ ≥ 45 жана < 60 мл/мин/1,73 м2 менен 2-типтеги кант диабети бар бейтаптарды атайын изилдөөдө 24 аптадан кийин дапаглифлозин менен дарылоо отурган абалда систоликалык артериалдык кан басымдын төмөндөшүнө алып келген : плацебо тобунда ($p < 0,05$). -1,7 мм рт.ст. менен салыштырганда -4,8 мм рт.ст.

Орточо деңгээлде бөйрөк функциясынын бузулуулары бар бейтаптарда гликемияны көзөмөлдөө (бөйрөктүн 3А баскычтагы өнөкөт оорусу, рКФЫ ≥ 45 жана < 60 мл/мин/1,73 $м^2$)

Дапаглифлозиндин натыйжалуулугу стандарттуу дарылоодо 2-типтеги кант диабети бар рКФЫ ≥ 45 жана < 60 мл/мин/1,73 $м^2$ менен гликемиянын адекваттуу эмес көзөмөлү менен бейтаптарда изилдөөдө бааланган. Дапаглифлозин менен дарылоо плацебо менен салыштырганда HbA1c деңгээлинин жана дене салмагынын төмөндөшүнө алып келген (9-таблица).

9-таблица. рКФЫ ≥ 45 жана < 60 мл/мин/1,73 $м^2$ менен 2-типтеги кант диабети бар бейтаптарда дапаглифлозинди колдонуу менен жүргүзүлгөн плацебо-көзөмөлдөөчү изилдөөдө 24 аптадан кийин алынган жыйынтыктар

	Дапаглифлозин 10 мг	**Плацебо**
N2	**159**	**161**
HbA1c (%)		
Баштапкы деңгээл (орточо)	8,35	8,03
Баштапкы деңгээлге карата өзгөрүү	-0,37	-0,03
Плацебого карата айырмачылык (ИИ 95 %)	-0,344 (-0,53, -0,15)	
Дене салмагы (кг)		
Баштапкы деңгээли (орточо)	92,51	88,30
Баштапкы деңгээлге карата (%) өзгөрүү	-3,42	-2,02
Плацебодогу (%) өзгөрүүгө карата айырмачылык3 (ИИ 95 %)	-1,434 (-2,15, -0,69)	

Эскертүү.

[1] Метформин же метформин гидрохлорид стандарттуу дарылоого 10 мг дозада дапаглифлозинди кабыл алган топтогу бейтаптардын 69,4 % жана 64,0 % кирген, тиешелүү плацебону кабыл алган топто дагы.

[2] Баштапкы деңгээлге карата түздөлгөн эң аз квадраттардын ыкмасы менен эсептелген орточо көрсөткүч.

[3] Баштапкы деңгээлге карата түздөлгөн, эң аз квадраттардын ыкмасы менен эсептелген орточо маанинин негизинде аныкталган.

[4] $p < 0,001$.

HbA1c ≥ 9 % баштапкы деңгээл менен бейтаптар

Баштапкы HbA1c ≥ 9,0 % деңгээли менен бейтаптарда маалыматтардын анализинин негизинде алдын ала белгиленген өзгөрүүлөр боюнча 24 апта колдонуудан кийин 10 мг дозада дапаглифлозин менен дарылоо монотерапия катары HbA1c деңгээлинин

статистикалык олуттуу төмөндөшүнө алып келген (баштапкы деңгээлге карата түздөлгөн орточо өзгөрүү: 10 мг дапаглифлозин жана плацебо үчүн тиешелүү -2,04 % жана -0,19 %) жана метформин менен дарылоого кошкондо (баштапкы деңгээлге карата түздөлгөн орточо өзгөрүү: дапаглифлозин жана плацебо үчүн тиешелүү -1,32 % жана -0,53 %).

Жүрөк-кан тамыр жана бөйрөк натыйжалары

Дапаглифлозиндин жүрөк-кан тамыр натыйжаларына таасиринин изилдөөсү (DECLARE) – эл аралык көп борборлуу рандомизирленген кош жабык плацебо-көзөмөлдөөчү клиникалык изилдөөнү жүрөк-кан тамыр натыйжаларына дапаглифлозиндин таасирин аныктоо үчүн жүргүзүшкөн, плацебо менен салыштырганда аны учурдагы негизги дарылоого кошууда. Бардык бейтаптарда 2-типтеги кант диабети жана же эки же андан ашык жүрөк-кан тамыр ооруларынын өрчүү коркунучунун кошумча факторлору болгон (эркектерде жаш курак ≥ 55 жаш же аялдарда ≥ 60 жаш жана бир же андан көп кийинки факторлордун бири: дислипидемия, артериалдык гипертензия же тамеки чегүү) же аныкталган жүрөк кан тамыр оорусу.
17 160 рандомизирленген бейтаптардын ичинен 6 974 (40,6 %) жүрөк-кан тамыр оорусу аныкталган, ал эми 10 186 (59,4 %) мындай болгон эмес. Жалпысынан 8 582 бейтап 10 мг дозада дапаглифлозин колдонгон тобуна рандомизирленген, ал эми 8578 бейтап – плацебо тобуна; байкоо узактыгынын медианасы 4,2 жылды түзгөн.
Изилденген популяциянын орточо жаш курагы 63,9 жылды түзгөн, бейтаптардын 37,4 % аялдар болгон. Жалпысынан бейтаптардын 22,4 % ≤ 5 жылдын ичинде 2-типтеги кант диабети менен жабыркашкан, 2-типтеги кант диабетинин орточо узактыгы 11,9 жылды түзгөн. HbA1c деңгээлинин орточо мааниси 8,3 % түзгөн, ал эми орточо ДСИ – 32,1 кг/м^2 түзгөн.
Башында анамнезде бейтаптардын 10,0 % жүрөк жетишсиздиги белгиленген. Орточо рКФЫ 85,2 мл/мин/1,73 м^2 түзгөн. Бейтаптардын 7,4 % рКФЫ 60 мл/мин/1,73 м^2 аз болгон. Бейтаптардын 30,3 % микро- же макроальбуминурия байкалган (зааранын А/Кр катышы) ≥ 30 жана ≤ 300 мг/г же > 300 мг/г.
Башында бейтаптардын көпчүлүк бөлүгү (98 %) бир же бир нече диабетке каршы препараттарды алышкан, метформинди (82 %), инсулин препараттарын (41 %) жана сульфонилмочевинанын туундуларын (43 %) кошкондо.
Биринчилик акыркы чекиттер жүрөк-кан тамыр патологиясы, миокард инфаркты же ишемиялык инсульттун себеби боюнча өлүмдү камтыган айкалышкан акыркы чекиттердин биринчи көрүнүшү өрчүгөнгө чейинки убакытты камтыган (негизги жүрөк-кан тамыр окуялары), ошондой эле жүрөк жетишсиздиги же жүрөк-кан тамыр оорусунан улам өлүмдү камтыган госпитализацияны кошкондо айкалышкан акыркы чекиттердин биринчи көрүнүшү өрчүгөнгө чейинки убакытты камтыган. Экинчилик акыркы чекиттер бөйрөк натыйжаларынын жана ар кандай себеп менен өлүмдүн айкалышкан акыркы чекитин камтыган.

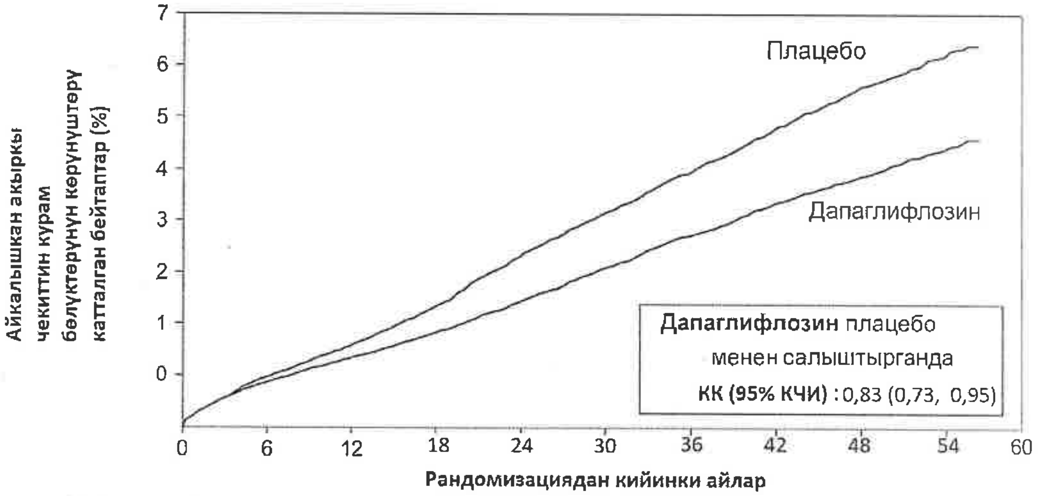
Негизги жүрөк-кан тамыр окуялары

10 мг дозада дапаглифлозин жүрөк-кан тамыр патологиясы, миокард инфаркты же ишемиялык инсульттан улам өлүмдү камтыган айкалышкан акыркы чекитке карата плацебо менен салыштырганда аз эмес натыйжалуулукту көрсөткөн (бир тараптуу р < 0,001).

Өнөкөт жүрөк жетишсиздиги же жүрөк-кан тамыр патологиясынан улам өлүм

10 мг дозада дапаглифлозин жүрөк жетишсиздиги же жүрөк-кан тамыр патологиясынан улам өлүмдү камтыган госпитализацияны камтыган биринчилик айкалышкан акыркы чекитин жок кылууда плацебо менен салыштырганда артыкчылыкты көрсөткөн (1-сүрөт).
Дарылоо таасиринин айырмасы жүрөк-кан тамыр патологиясынан улам өлүмгө карата айырмасыз жүрөк жетишсиздиги боюнча госпитализациянын эсебинен жетишилген (2-сүрөт).
Плцебо менен салыштырганда дапаглифлозин менен дарылоонун артыкчылыгы аныкталган жүрөк-кан тамыр оорулары бар жана анысы жок, баштапкы жүрөк жетишсиздиги бар же анысы жок бейтаптарда байкалган жана негизги топ алдына салыштырмалуу болгон, жаш куракты, жынысын, бөйрөк функциясын (рКФЫ) жана регионду кошкондо.

1-сүрөт. Жүрөк жетишсиздигинен же же жүрөк-кан тамыр патологиясынан улам биринчи госпитализацияга чейинки убакыт



Коркунуч тобундагы бейтаптар

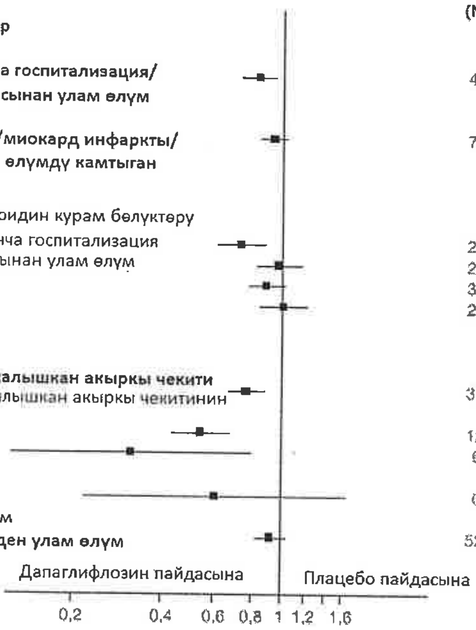
Дапаглифлозин	8582	8557	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Плацебо	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Эскертүү.
«Коркунуч тобундагы бейтаптар» мезгилдин башындагы коркунуч тобундагы бейтаптардын санын түшүндүрөт. КК = коркунучтардын катышы.
Биринчилик жана экинчилик акыркы чекиттер үчүн алынган жыйынтыктар 2-сүрөттө көрсөтүлгөн. Дапаглифлозин менен дарылоонун артыкчылыгы плацебо менен салыштырганда негизги жүрөк-кан тамыр окуяларына карата көрсөтүлгөн эмес (p = 0,172), ушуга байланыштуу бөйрөк натыйжаларынын айкалышкан акыркы чекитин жана ар кандай себептен өлүмдү изилдөөнүн тастыктаган текшерүүлөрдү жүргүзүү ыкмасына ылайык аткарылган эмес.

2-сүрөт. Биринчилик айкалышкан акыркы чекиттерге жана алардын курамдык бөлүктөрүнө, ошондой эле экинчилик акыркы чекиттерге же алардын курамдык

бөлүктөрүнө карата дарылык таасирлер

	Дапаглифлозин n (%) (N = 8582)	Плацебо n (%) (N = 8578)	Коркунучтардын катышы (95% КЧИ)	р мааниси
Биринчилик акыркы чекиттер				
Жүрөк жетишсиздиги боюнча госпитализация/ жүрөк-кан тамыр патологиясынан улам өлүм	417 (4,9)	496 (5,8)	0,83 (0,73, 0,95)	0,005
Жүрөк-кан тамыр оорулары/миокард инфаркты/ ишемиялык инсульттан улам өлүмдү камтыган айкалышкан акыркы чекит	756 (8,8)	803 (9,4)	0,93 (0,84, 1,03)	0,172
Айкалышкан акыркы чекиттеридин курам бөлүктөрү				
Жүрөк жетишсиздиги боюнча госпитализация	212 (2,5)	286 (3,3)	0,73 (0,61, 0,88)	<0,001
Жүрөк-кан тамыр ооруларынан улам өлүм	245 (2,9)	249 (2,9)	0,98 (0,82, 1,17)	0,830
Миокард инфаркты	393 (4,6)	441 (5,1)	0,89 (0,77, 1,01)	0,080
Ишемиялык инсульт	235 (2,7)	231 (2,7)	1,01 (0,84, 1,21)	0,916
Экинчилик акыркы чекиттер				
Бөйрөк натыйжаларынын айкалышкан акыркы чекити	370 (4,3)	480 (5,6)	0,76 (0,67, 0,87)	<0,001
Бөйрөк натыйжаларынын айкалышкан акыркы чекитинин курам бөлүктөрү				
рКФЫ туруктуу төмөндөшү	120 (1,4)	221 (2,6)	0,54 (0,43, 0,67)	<0,001
Бөйрөк жетишсиздигинин терминалдык баскычы	6 (<0,1)	19 (0,2)	0,31 (0,13, 0,79)	0,013
Бөйрөк тарабынан оорлошуулардан улам өлүм	6 (<0,1)	10 (0,1)	0,60 (0,22, 1,65)	0,324
Кандайдыр бир себептерден улам өлүм	529 (6,2)	570 (6,6)	0,93 (0,82, 1,04)	0,198



Эскертүү.

Бөйрөк натыйжаларынын айкалышкан акыркы чекити кийинкилерди камтыйт: рКФЫнын ≥ 40 % га тастыкталган төмөндөшү рКФЫ < 60 мл/мин/1,73 м^2 чейин жана (же) терминалдык баскычтагы бөйрөк жетишсиздиги (≥ 90 күн диализ же бөйрөктөрдүн трансплантациясы, туруктуу тастыкталган көрсөткүч рКФЫ < 15 мл/мин/1,73 м^2), жана (же) бөйрөк тарабынан оорлошуулардын жыйынтыгынан улам өлүм же жүрөк-кан тамыр ооруларынан улам өлүм.

«Р» мааниси эки тараптуу болуп саналат. «Р» мааниси экинчилик акыркы чекиттер жана айрым курамдык бөлүктөр үчүн номиналдуу болуп саналат. Айкалышкан акыркы чекиттин биринчи көрүнүшү өрчүгөнгө чейинки убакытты Кокстун пропорционалдуу коркунучутарынын моделинин жардамы менен анализдешкен. Айкалышкан акыркы чекиттин айрым курамдык бөлүктөрү боюнча биринчи көрүнүштөрдүн саны ар бир курамдык бөлүктүн биринчи көрүнүштөрүнүн так саны болуп саналат жана айкалышкан акыркы чекитте көрүнүштөрдүн саны менен суммаланбайт.

Нефропатия

Дапаглифлозин менен дарылоо айкалышкан акыркы чекиттин көрүнүштөрүнүн жыштыгынын төмөндөшүнө алып келген, рКФЫнын тастыкталган туруктуу төмөндөшүн, бөйрөк жетишсиздигинин терминалдык баскычын, бөйрөк тарабынан оорлошуулардан улам болгон өлүмдү жана жүрөк-кан тамыр ооруларынан улам болгон өлүмдү камтыйт. Топтордун ортосундагы айырмачылык бөйрөк натыйжаларынын айкалышкан акыркы чекитинин курамдык бөлүктөрүнүн көрүнүштөрүнүн санынын төмөндөшү менен шартталган, рСКФЫнын туруктуу төмөндөшүн , бөйрөк жетишсиздигин терминалдык баскычын жана бөйрөк тарабынан оорлошуулардан улам болгон өлүмдү камтыйт (2-сүрөт). Нефропатия өрчүгөнгө чейинки убакыт боюнча КК (рКФЫнын туруктуу төмөндөшү, бөйрөк жетишсиздигинин терминалдык баскычы, бөйрөк тарабынан оорлошуулардан улам болгон өлүм) 0,53 түзгөн (ИИ 95 %: 0,43, 0,66), плацебо менен салыштырганда дапаглифлозин үчүн.

Ошондой эле, дапаглифлозин менен дарылоо туруктуу альбуминуриянын өрчүшүнүн жаңы учурларынын коркунучун азайткан (КК: 0,79 [ИИ 95 % 0,72, 0,87]) жана макроальбуминуриянын айкын регрессиясына алып келген (КК: 1,82 [ИИ 95 % 1,51, 2,20]), плацебо менен салыштырганда.

Балдар

2-типтеги кант диабети

2-типтеги кант диабети бар 10 жаштан 24 жашка чейинки балдарда жана өспүрүмдөрдөгү клиникалык изилдөөдө 39 бейтап 10 мг дозада дапаглифлозин тобуна рандомизирленген, ал эми 33 бейтап – метформин, инсулин же метформин жана инсулин айкалышы менен айкалышкан дарылоо катарында плацебо тобуна рандомизирленген. Рандомизация учурунда бейтаптардын 74 % 18 жаштан төмөн куракта болгон. 24 аптага чейинки баштапкы деңгээлден HbA1c деңгээлинин түздөлгөн орточо өзгөрүшү плацебо менен салыштырганда дапаглифлозинди колдонууда -0,75 % түзгөн (ИИ 95 %: -1,65, 0,15). 18 жаштан төмөн курактагы топто HbA1c деңгээлинин түздөлгөн орточо өзгөрүшү плацебо менен салыштырганда дапаглифлозинди колдонууда -0,59 % түзгөн (ИИ 95 %: -1,66, 0,48). 18 жаштан башталган жана андан жогорку курактагы топто HbA1c деңгээлинин орточо өзгөрүшү баштапкы деңгээлге карата дапаглифлозин (n = 9) кабыл алган топто -1,52 % түзгөн жана плацебо (n = 6) алган топто 0,17 % түзгөн. Коопсуздук жана натыйжалуулук дапаглифлозинди кабыл алган чоң бейтаптарда байкалган тиешелүү көрсөткүчтөргө окшош болгон. Коопсуздукту жана көтөрүмдүүлүктү андан ары тастыктоо кошумча изилдөө мезгилинде алынган, узактыгы 28 апта коопсуздукту баалоо үчүн арналган (4.2. бөлүмдү караңыз).

5.2. Фармакокинетикалык касиеттери

Абсорбция

Дапаглифлозинди ичип кабыл алгандандан кийин ичеги-карын жолунда тез жана толугу менен сиңет; тамактануу учурунда же андан тышкары кабыл алууга болот. Кандын плазмасындагы дапаглифлозиндин максималдуу концентрациясы (C_{max}) көбүнчө ачкарын кабыл алгандан кийин 2 сааттын ичинде жетишилет. Дапаглифлозин үчүн C_{max} жана AUC орточо геометриялык маанилери тең салмак абалда суткасына бир жолу 10 мг дозаны кабыл алгандан кийин тиешелүү 158 нг/мл жана 628 нг с/мл түзгөн. 10 мг дозада дапаглифлозинди ичип кабыл алгандан кийин абсолюттук биожеткиликтүүлүгү 78 % түзгөн. Майлардын жогорку курамын камтыган тамак-ашты кабыл алуу дапаглифлозиндин C_{max} 50 % төмөндөткөн, кандын плазмасындагы максималдуу концентрацияга жетүү убактысын (T_{max}) болжол менен 1 саатка узарткан, бирок ачкарын кабыл алганга салыштырганда AUC таасирин тийгизген эмес. Бул өзгөрүүлөр клиникалык маанилүү болуп саналбайт.

Таралуу

Дапаглифлозиндин болжол менен 91 % кандын белоктору менен байланышат. Ар кандай оорулары бар бейтаптарда, мисалы, бөйрөк же боор функциясынын бузулуулары менен, бул көрсөткүч өзгөргөн эмес. Тең салмак абалда дапаглифлозинди бөлүштүрүүнүн орточо көлөмү 118 литрди түзгөн.

Биотрансформация

Дапаглифлозин көбүнчө дапаглифлозин-3-О-глюкуронид активдүү эмес метаболитти пайда кылуу менен зат алмашат.

Дапаглифлозин-3-О-глюкуронид жана башка метаболиттер гипогликемиялык таасир тийгизбейт. Дапаглифлозин-3-О-глюкуронид боордо жана бөйрөктө бар болгон уридиндифосфат-глюкуронозилтрансфераза 1A9 (UGT1A9) ферментинин таасиринин астында пайда болот, CYP цитохромунун изоферменттери аз деңгээлде зат алмашууга катышкан.

Элиминация

Дени сак ыктыярчыларда кандын плазмасынан орточо жарым-жартылай бөлүнүп чыгуу мезгили (T½) 10 мг дозада дапаглифлозинди бир жолку ичип кабыл алгандан кийин 12,9 саатты түзгөн. Дапаглифлозиндин орточо жалпы системалуу клиренси вена ичине куйганда 207 мл/мин түзгөн. Дапаглифлозин жана анын метаболиттери көбүнчө бөйрөктөр аркылуу бөлүнүп чыгат, 2 % дан азы өзгөрүлбөгөн түрдө бөлүнүп чыгат. 50 мг ^{14}C-дапаглифлозинди кабыл алгандан кийин 96 % радиоактивдүүлүгү байкалган – заарада 75 % жана заңда – 21 %. Заңда табылган радиоактивдүүлүктүн болжол менен 15 % өзгөрүлбөгөн дапаглифлозинге келген.

Сызыктуулук

Дапаглифлозиндин экспозициясы 0,1 ден 500 мг чейин диапазондо дозасынын көбөйүшүнө пропорционалдуу жогорулаган, ал эми дапаглифлозиндин фармакокинетикалык касиеттери 24 аптага чейин күнүгө көп жолу кабыл алууда убакыттын өтүшү менен өзгөргөн эмес.

Фармакокинетикалык-фармакодинамикалык көз карандылык

Бөйрөк алсыздыгы

Тең салмак абалда (7 күн ичинде 20 мг дозада дапаглифлозинди кабыл алуу) дапаглифлозиндин системалуу экспозициясы 2-типтеги кант диабети жана жеңил, орточо же оор деңгээлде бөйрөк функциясынын бузулуулары бар бейтаптарда (йогексол клиренси боюнча аныкталган) 32 %, 60 % жана 87 % жогору болгон, 2-типтеги кант диабети жана нормалдуу бөйрөк функциясы бар бейтаптарга салыштырганда. Бөйрөк аркылуу бөлүнүп чыгуучу глюкозанын саны сутканын ичинде дапаглифлозинди кабыл алганда тең салмак абалда бөйрөк функциясынын абалынан көз каранды болгон. 2-типтеги кант диабети жана нормалдуу бөйрөк функциясы жана бөйрөк функциясынын жеңил, орточо жана оор деңгээлде бузулуулары бар бейтаптарда суткасына тиешелүү 85, 52, 18 жана 11 г глюкоза бөлүнүп чыккан. Гемодиализ дапаглифлозиндин экспозициясына таасирин тийгизээри белгисиз. Препараттын системалуу экспозициясына бөйрөк функциясынын төмөндөшүнүн таасирин популяциялык фармакокинетикалык моделде баалашкан. Өнөкөт бөйрөк оорусу бар бейтаптарда модель менен болжолдонгон AUC жогору болгон, нормалдуу бөйрөк функциясы бар бейтаптарга салыштырганда жана 2-типтеги кант диабети бар же анысы жок өнөкөт бөйрөк оорусу бар бейтаптарда олуттуу айырмаланган эмес, мурда алынган маалыматтарга туура келет.

Боор алсыздыгы

Жеңил жана орточо деңгээлдеги боор алсыздыгы бар бейтаптарда (Чайлд-Пью шкаласы боюнча А жана В класстары) дапаглифлозиндин C_{max} жана AUC орточо маанилери тиешелүү 12 % жана 36 % жогору болгон, дени сак ыктыярчылар менен салыштырганда. Бул айырмалар клиникалык маанилүү болуп саналбайт, ошондуктан жеңил жана орточо деңгээлдеги боор алсыздыгы бар бейтаптарда дапаглифлозиндин дозасын түздөө талап кылынбайт (4.2. бөлүмдү караңыз). Оор деңгээлдеги боор жетишсиздиги бар бейтаптарда (Чайлд-Пью шкаласы боюнча С классы)

дапаглифлозиндин C_{max} жана AUC орточо маанилери тиешелүү 40 % жана 67 % жогору болгон, дени сак ыктыярчыларга салыштырганда.

Улгайган курактагы бейтаптар (≥ 65 жаш)

70 жашка чейинки курактагы бейтаптарда экспозициянын клиникалык маанилүү жогорулашы байкалган эмес (жаш курактан башка факторлорду эске албаганда). Ошентсе да, жаш куракка байланыштуу бөйрөк функциясынын төмөндөшүнүн эсебинен экспозициянын жогорулашын күтүүгө болот. 70 жаштан жогорку курактагы бейтаптарда экспозиция тууралуу маалыматтар жетишсиз.

Жыныс

Аялдарда AUC орточо мааниси тең салмак абалда эркектердеги окшош көрсөткүчтөн 22 % жогору болгон.

Расалык таандык

Европеоид, негроид жана монголоид расаларынын өкүлдөрүндө системалуу экспозициянын клиникалык маанилүү айырмачылыгы аныкталган эмес.

Дене салмагы

Жогорку дене салмагында экспозициянын төмөн маанилери белгиленген. Ошондуктан дене салмагы төмөн бейтаптарда экспозиция бир аз жогорулаган, ал эми жогорку дене салмагы бар бейтаптарда – дапаглифлозиндин экспозициясы төмөндөгөнү аныкталган. Бирок бул айырмалар клиникалык маанилүү болуп саналбайт.

Балдар

10 жаштан 17 жашка чейинки 2-типтеги кант диабети бар балдарда колдонууда фармакокинетика жана фармакодинамика (глюкозурия) 2-типтеги кант диабети бар чоң бейтаптарда байкалган тиешелүү көрсөткүчтөргө окшош болгон.

5.3. Клиникага чейинки коопсуздук маалыматтары

Салттуу клиникага чейинки изилдөөдөн алынган маалыматтардын негизинде (фармакологиялык коопсуздукту изилдөө, көп жолку куюудагы токсиндүүлүктү изилдөө, генотоксиндүүлүк, канцерогендик потенциалды изилдөө жана репродуктивдүү токсиндүүлүктү изилдөө сыяктуу) адам үчүн өзгөчө коркунуч аныкталган эмес. Узакыгы 2 жыл канцерогендүүлүктү изилдөөдө дапаглифлозиндин изилденген дозаларын колдонууда чычкандарда, келемиштерде шишиктердин өрчүшүн пайда кылган эмес.

Репродуктивдүү жана онтогенетикалык токсиндүүлүк

Жаш эмчектен чыгарылган келемиштерде түздөн-түз дапаглифлозинди колдонууда жана кош бойлуулуктун акыркы айларындагы кыйыр таасири (адамдын бөйрөктөрүнүн жетилүүсү жактан алып караганда кош бойлуулуктун экинчи жана үчүнчү үч айларына тиешелүү убактылуу мөөнөттөр) жана эмизүү учурунда жыштыктын жогорулашы жана (же) тукумдагы бөйрөк күлтүгүнүн жана бөйрөк түтүктөрүнүн кеңейүүсүнүн оор деңгээли менен байланыштуу болгон.

Жынысы жетиле элек жаныбарларда токсиндүүлүктү изилдөөдө 21 ден 90 күнгө чейинки жаш келемиштерде дапаглифлозинди түздөн-түз колдонууда дозалардын бардык деңгээлин колдонууда бөйрөк күлтүгүнүн жана бөйрөк түтүкчөлөрүнүн кеңейүүсү байкалган; эң төмөн сыналган дозада тукумдагы экспозиция адам үчүн максималдуу сунушталган дозадан ≥ 15 эсе жогору болгон. Ошондой эле дозалардын бардык деңгээлин колдонууда бөйрөктүн салмагынын дозага көз каранды

жогорулоосун жана бөйрөктүн гипертрофиясынын макроскопиялык белгилерин байкашкан. Жаш жаныбарларда байкалуучу бөйрөк күлтүгүнүн жана бөйрөк түтүкчөлөрүнүн кеңейүүсү болжол менен бир айды түзгөн калбына келүү мезгилдин ичинде толугу менен кайра калыбына келген эмес.
Төрөткө чейинки жана төрөттөн кийинки өрчүүнүн өзүнчө изилдөөсүндө гестациянын 6-күнүнөн баштап төрөттөн кийинки мезгилде 21 күнгө чейин препаратты кош бойлуу келемиштердин ургаачыларында колдонушкан, ошентип тукум түйүлдүк ичинде жана эмизүү учурунда препараттын таасирине дуушар болгон. Сүттөгү жана тукумдагы дапаглифлозиндин экспозициясын баалоону кошумча изилдөөнүн алкагында жүргүзүшкөн. Жыштыктын жана бөйрөк күлтүгүнүн кеңейүүсүнүн оордугунун жогорулашы эң жогорку сыналган дозада гана препаратты алган ургаачы тукумдун чоңдорунда байкалган (ургаачы жана тукумдагы дапаглифлозиндин тиешелүү экспозициясы адамда максималдуу сунушталган дозаны колдонууда байкалган экспозициядан тиешелүү 1 415 эсе жана 137 эсе жогору болгон). Онтогенетикалык токсиндүүлүктүн кошумча белгилери тукумдун дене салмагынын төмөндөшү менен чектелген жана ≥ 15 мг/кг/суткасына дозаларды колдонууда гана байкалган (тукумдагы экспозицияга туура келген, макисмалдуу сунушталган дозада препаратты колдонууда адамда байкалган экпозициядан ≥ 29 эсе жогору болгон). Эненин организминде токсиндүүлүктүн белгилеринин пайда болушу эң жогорку сыналган дозада белгиленген жана дене салмагынын убактылуу төмөндөшү менен жана тамак-аш керектөө менен чектелген. Байкалган жагымсыз таасирлердин өрчүшүнө алып келбеген максималдуу доза (NOAEL), онтогенетикалык токсиндүүлүккө карата (эң төмөн сыналган доза), ургачыларда эселенген системалуу экспозицияга туура келет, болжол менен адам үчүн максималдуу сунушталган дозаны колдонууда адамда байкалуучу экспозициядан 19 эсе жогору болгон.
Келемиштердеги жана коендордогу эмбриофеталдык өрчүүнүн кошумча изилдөөсүндө дапаглифлозинди ар бир түрдө органогенездин негизи мезгилдери менен туура келген аралык менен колдонушкан. Коендордо сыналган бир дагы дозада эненин организми үчүн токсиндүүлүктүн белгилери же онтогенетикалык токсиндүүлүктүн белгилери байкалган эмес; эң чоң сыналган доза эселенген системалуу экспозицияга туура келет, адам үчүн максималдуу сунушталган дозадан болжол менен 1 191 эсе жогору болгон. Келемиштерге колонууда дапаглифлозин эмбриолеталдык жана тератогендик таасир пайда кылган эмес, адам үчүн макисмалдуу сунушталган дозадан 1 441 эсе жогору болгон экспозицияда.

6. ФАРМАЕВТИКАЛЫК КАСИЕТТЕРИ

6.1. Көмөкчү заттардын тизмеси

Микрокристаллдуу целлюлоза (101 тиби)
Микрокристаллдуу целлюлоза (102 тиби)
Лактоза моногидраты
Гидроксипропилцеллюлоза
Кросповидон
Натрий стеарилфумараты
Жука чел кабык
Чел кабык пайда кылуучу аралашма:
- поливинил спирти

- макрогол 3350
- титан диоксиди (Е171)
- тальк

Темир оксид сары боегучу (Е172)

6.2. Шайкеш келбестик

Колдонулбайт.

6.3. Жарактуулук мөөнөтү (сактоо мөөнөтү)

3 жыл.

6.4. Сактоодогу өзгөчө сактык чаралары

Дары препараты сактоонун өзгөчө шарттарын талап кылбайт.

6.5. Баштапкы таңгактын мүнөзү жана курамы

Аралаш материалдан ОПА/Ал/ПВХ жана алюминий фольгадан жасалган блистерде 10, 14 же 15 таблеткадан.

3, 6, 9 же 10 блистер (10 таблеткадан), же 1, 2, 4 же 7 блистер (14 таблеткадан), же 2, 4 же 6 блистер (15 таблеткадан) кошумча баракча менен бирге картон кутуга салынган. Бардык таңгак өлчөмдөрү сатууда болбошу мүмкүн.

6.6. Колдонулган дары препаратын же дары препаратын колдонгондон кийин алынган калдыктарды жок кылуу боюнча өзгөчө сактык чаралары жана препарат менен башка манипуляциялар.

Утилизацияга өзгөчө талаптар жок.

7. КАТТОО КҮБӨЛҮГҮНҮН ЭЭСИ

Словения

«КРКА, д.д., Ново место» АК, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Телефону: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Эл. почтанын дареги: info@krka.biz

7.1. Каттоо күбөлүгүнүн ээсинин өкүлү

Керектөөчүлөрдүн дооматтарын төмөнкү дарекке жөнөтүү керек:

Россия Федерациясы

«КРКА-РУС» ЖЧК

143500, Москва обл., Истра ш., Москва көч., 50-үй

Телефону: +7 (495) 994-70-70

Факс: +7 (495) 994-70-78

Эл. почтанын дареги: krka-rus@krka.biz

Беларусь Республикасы

Беларусь Республикасындагы «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto» (Словения Республикасы) Акционердик коомунун өкүлчүлүгү

220114, Минск ш., Филимонов көч., 25Г үй, 315-кеңсе

Телефону: 8 740 740 9230
Факс: 8 740 740 9230
Эл. почтанын дареги: info.by@krka.biz

Казакстан Республикасы
«КРКА Казакстан» ЖЧШ
050040, Алма-Ата ш., КОКТЕМ-1 кичи району, 15А үй, 601-кеңсе
Телефону: + 7 (727) 311 08 09
Эл. почтанын дареги: info.kz@krka.biz

Армения Республикасы
Армения Республикасында «Крка, д.д., Ново место» өкүлчүлүгү
0001, Ереван ш., Налбандян көч., 106/1 үй («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-БОРБОРУ), 103-кеңсе
Телефону: + 374 11 560011
Эл.почтанын дареги: info.am@krka.biz

Кыргыз Республикасы
Кыргызстандагы «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» АКтын өкүлчүлүгү
720040, Чүй областы, Бишкек ш., Эркиндик бульвары, 71-үй, А блогу
Телефону+ 996 (312) 66 22 50
Эл. почтанын дареги: info.kg@krka.biz

8. КАТТОО КҮБӨЛҮГҮНҮН НОМЕРИ

9. БАШТАПКЫ КАТТОО КҮНҮ (КАТТООНУ ТАСТЫКТОО, КАЙРА КАТТОО)

10. ТЕКСТТИ КАЙРА КАРАП ЧЫГУУ КҮНҮ

Дапафорс препаратынын жалпы мүнөздөмөсү «Интернет» маалыматтык-коммуникациялык тармагында https://eec.eaeunion.org. Евразия экономикалык биримдигинин маалымат порталында жеткиликтүү.