KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CALİRA-MET XR 5 mg/1000 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Dapagliflozin	5 mg
Metformin hidroklorür	1000 mg

Yardımcı maddeler:
Laktoz susuz (sığır kaynaklı laktoz) 48 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Kırmızı renkli, oblong, oval şekilde film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar
CALİRA-MET XR, tip 2 diabetes mellitusu olan erişkin hastalarda dapagliflozin ve metforminin her ikisi ile tedavinin uygun olduğu durumlarda glisemik kontrolü iyileştirmek için diyet ve egzersize ilave olarak endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Hekimler CALİRA-MET XR'nin başlangıç dozunu hastanın mevcut tedavisini esas alarak bireyselleştirilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi
CALİRA-MET XR günde bir kez sabahları yemeklerle birlikte alınmalı, metformine bağlı gastrointestinal yan etkileri azaltmak için doz aşamalı olarak artırılmalıdır.

Dozlama etkililik ve tolerabilite esas alınarak ayarlanabilir; fakat 10 mg dapagliflozin ve 2000 mg metformin HCl şeklinde olan maksimum önerilen günlük doz aşılmamalıdır.

Metformin XR'nin akşam dozunu alan hastalar CALİRA-MET XR'ye başlamadan önce son dozlarını atlamalıdır.

Eğer bir doz CALİRA-MET XR alınması unutulmuşsa hatırlanır hatırlanmaz bu doz alınmalıdır. Bununla birlikte, eğer bir sonraki dozu alma zamanı geldiyse, unutulan doz atlanarak bir sonraki doz normal zamanında alınmalıdır.

Hacim kaybı olan hastalarda CALİRA-MET XR'ye başlamadan önce bu durumun düzeltilmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli
Oral yolla kullanılır. CALİRA-MET XR bir bütün olarak yutulmalı ve hiçbir zaman ezilmemeli, bölünmemeli veya çiğnenmemelidir. CALİRA-MET XR'nin inaktif maddeleri nadiren feçeste, tableti andıran yumuşak, sulu bir kütle şeklinde atılacaktır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Hafif derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda CALİRA-MET XR için herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir (tahmini glomerüler filtrasyon oranı [eGFR] 60 mL/dk/1,73 m^2 veya daha yüksek).

CALİRA-MET XR tedavisine başlamadan önce ve daha sonra yılda 1 kez periyodik olarak böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmelidir. Böbrek yetmezliği riski taşıyan ve yaşlı hastalar 3-6 ayda bir kontrol edilmelidir.

CALİRA-MET XR orta ila ağır derecede böbrek yetmezliği (eGFR<60 mL/dk/1,73 m^2 veya kreatinin klerensi [CrCl]<60 mL/dk ya da son evre böbrek hastalığı [SEBH] şeklinde tanımlanır) olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3, Bölüm 4.4, Bölüm 4.8).

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer fonksiyonlarında bozulma olan hastalarda metformin kullanımı bazı laktik asidoz olguları ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle genel olarak karaciğer yetmezliği olan hastalarda CALİRA-MET XR kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
Dapagliflozin/Metformin XR'nin 18 yaş altında güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon (≥ 65 yaş):
CALİRA-MET XR dozajında yaşa bağlı olarak herhangi bir doz ayarlamasının yapılması önerilmemektedir. Metformin kısmen böbrekler yolu ile vücuttan atıldığından ve yaşlı hastalar azalmış böbrek fonksiyonuna sahip olmaya daha yatkın olduğundan CALİRA-MET XR, yaş ilerledikçe dikkatli kullanılmalıdır. Metformin ile ilişkili laktik asidozun önlenmesine yardımcı olması için özellikle yaşlı hastalar olmak üzere böbrek fonksiyonlarının takip edilmesi faydalıdır. Dapagliflozin ile hacim deplesyonu riski de göz önünde bulundurulmalıdır. 75 yaş üzerinde kullanımı ile ilgili yeterli veri olmadığı için bu yaş gurubunda başlanması önerilmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar
CALİRA-MET XR aşağıdaki durumlarda kontredikedir:
- Dapagliflozine, metformine veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta (bkz. Bölüm 4.8),
- Her tipte metabolik ketoasidoz (laktik asidoz, diyabetik ketoasidoz),
- Diyabetik pre-koma;
- Ağır böbrek yetmezliği (GFR<30 ml/dk.)
- Aşağıdakiler gibi böbrek fonksiyonunu bozma potansiyeli olan durumlar:
  - dehidratasyon,
  - şiddetli enfeksiyon,

- şok,
- Aşağıdakiler gibi doku hipoksisine neden olabilecek akut ya da kronik hastalık:
  - kalp veya solunum yetmezliği,
  - yakın tarihte miyokard infarktüsü,
  - şok;
- Karaciğer fonksiyon bozukluğu (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2);
- Akut alkol intoksikasyonu, alkolizm (bkz. Bölüm 4.5);

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

CALİRA-MET XR tip 1 diabetes mellitusu olan hastalarda veya diyabetik ketoasidoz tedavisinde kullanılmamalıdır.

Laktik asidoz:

Pazarlama sonrasında, fatal olgular da dahil olmak üzere metformin ile ilişkili laktik asidoz olguları ortaya çıkmıştır. Bu olguların yavaş bir başlangıcı vardır ve huzursuzluk, miyaljiler, karın ağrısı, solunum sıkıntısı ya da uyuşuklukta artış gibi spesifik olmayan semptomlar eşlik eder, bununla birlikte, ciddi asidoz ile birlikte hipotermi, hipotansiyon ve dirençli bradiaritmiler de ortaya çıkmıştır. Metformin ile ilişkili laktik asidoz yüksek kan laktat konsantrasyonları (>5 mmol/Litre), anyon boşluğu asidozu (ketonüri ya da ketonemi kanıtı olmadan) ve bir laktat: piruvat oranı artışıyla karakterize olmuştur; metforminin plazma düzeyleri genellikle >5 mcg/mL'dir. Metformin laktatın karaciğer tarafından alınmasını azaltır, kandaki laktat düzeyleri artar ve bu durum başta risk altındaki hastalar olmak üzere laktik asidoz riskini artırır.

Dehidratasyon durumunda (ciddi diyare, kusma, ateş, sıvı alımında azalma) CALİRA-MET XR bırakılmalıdır. Doktora başvurulması önerilmelidir.

Renal fonksiyonu azaltan ilaçlar dikkatle kullanılmalı ve aşırı alkol alımı, hepatik yetmezlik, yeterince kontrol altına alınamayan diyabet, ketozis, uzun süreli açlık, hipoksiyle ilişkili herhangi bir durum laktik asidoza yol açabilir.

Laktik asidoz asidotik dispne, abdominal ağrı, kas krampları, asteni, hipotermi ve takiben koma ile karakterizedir. Şüpheli semptomlar gözlenmesi durumunda hasta CALİRA-MET XR almayı bırakmalıdır ve derhal tıbbi yardım almalıdır. Tanıya ilişkin laboratuar bulguları kan pH düzeyinde düşüş (<7,35), plazma laktat düzeylerinde 5 mmol/l'nin üzerine artış, anyon açığı ve laktat/pirüvat oranında artış yer alır.

Eğer metformin ile ilişkili laktik asidoz şüphesi olursa, bir hastane ortamında hızla genel destekleyici önlemler alınmalı ve beraberinde derhal CALİRA-MET XR bırakılmalıdır. CALİRA-MET XR ile tedavi edilen ve laktik asidoz tanısı ya da güçlü şüphesi bulunan hastalarda asidozu düzeltmek ve birikmiş olan metformini uzaklaştırmak için derhal hemodiyaliz yapılması önerilir (metformin hidroklorür, iyi hemodinamik koşullar altında 170 mL/dakika'ya kadar bir klirens ile diyalize edilebilir). Hemodiyaliz genellikle semptomların düzelmesine ve iyileşmeye yol açmaktadır.

Hastalar ve aileleri laktik asidoz semptomları hakkında eğitilmeli ve eğer bu semptomlar ortaya çıkarsa CALİRA-MET XR'yi bırakmaları ve bu semptomları sağlık bakımını sağlayanlara bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır.

Metformin ile ilişkili laktik asidozun bilinen ve olası risk faktörlerinin her biri için, metformin ile

ilişkili laktik asidoz riskni azaltmaya ve tedavisine yönelik öneriler aşağıda sunulmuştur:

Böbrek bozukluğu
Bu tıbbi ürünün bir bileşeni olan dapagliflozinin etkililiği böbrek fonksiyonuna bağlıdır, orta düzeyde böbrek bozukluğu olan hastalarda etkililik azalır ve ağır böbrek bozukluğu olanlarda da muhtemelen etkililik hiç yoktur. Bu nedenle ortadan ağıra değişen (GFR<60 ml/dk. olan hastalar) düzeyde böbrek bozukluğu olan hastalarda bu tıbbi ürünün kullanılması önerilmez.

Pazarlama sonrası metformin ile ilişkili laktik asidoz olguları öncelikle anlamlı böbrek bozukluğu olan hastalarda ortaya çıkmıştır. Metformin birikimi ve metformin ile ilişkili laktik asidoz riski, metformin büyük ölçüde böbrekler aracılığıyla atıldığı için böbrek bozukluğunun şiddetine bağlı olarak artmaktadır.

Böbrek fonksiyonları aşağıdaki durumlarda değerlendirilmelidir:
- CALİRA-MET XR'ye başlamadan önce ve kullanmayı takiben düzenli olarak bir glomüler filtrasyon oranı hesaplaması (eGFR) yapılmalıdır.
- GFR seviyeleri hafif böbrek bozukluğuna yaklaşanlarda ve yaşlı hastalarda yılda en az 2 ila 4 defa,
- Renal fonksiyonda düşüşe neden olabilecek eşzamanlı tıbbi ürün başlatılmasının öncesinde ve ardından periyodik olarak.
- GFR<60 mL/dak düzeyinin altına gerçekleşen renal fonksiyon düşüşlerinde tedavi durdurulmalıdır.
- Metformin, GFR değeri<30 mL/dak düzeyinin altında olan hastalarda kontrendikedir ve renal fonksiyonda değişikliğe neden olan durumların varlığında geçici olarak durdurulmalıdır.
- CALİRA-MET XR alan tüm hastalarda en azından yılda bir kez eGRF ölçümü yapılmalıdır. Böbrek bozukluğu gelişimi açısından risk altında olan hastalarda (örn. yaşlılar), böbrek fonksiyonu daha sık değerlendirilmelidir.

İlaç Etkileşimleri
CALİRA-MET XR'nin spesifik ilaçlarla eşzamanlı kullanımı metformin ile ilişkili laktik asidoz riskini arttırabilir: böbrek fonksiyonunu bozabilenler, anlamlı hemodinamik değişikliklere yol açabilir, asit-baz dengesiyle etkileşime girebilir ya da metformin birikimini artırabilirler (örn. katyonik ilaçlar). Bu nedenle hastaların daha sık takibi dikkate alınmalıdır.

Antihipertansiflerin (ACE-I ve ARB) kullanımı böbrek fonksiyonlarını azaltabilir.

Yaşlı hastalarda böbrek fonsiyonunda azalma sık görülür ve asemptomatiktir. Böbrek fonksiyonunun bozulabileceği durumlarda, örneğin anti-hipertansif veya diüretik tedavisi başlatılırken ya da bir NSAİİ ile tedaviye başlanırken, özel dikkat gösterilmelidir.

65 yaş ve üzeri
Yaşlı hastalarda genç hastalara kıyasla hepatik, renal ya da kardiyak bozukluk olasılığı daha fazla olduğu için, metformin ile ilişkili laktik asidoz riski hastanın yaşı ile birlikte artmaktadır.

≥65 yaşındaki gönüllülerde plaseboya kıyasla dapagliflozin uygulanan gönüllülerin daha yüksek bir oranı böbrek yetersizliği veya yetmezliği ile ilişkili advers reaksiyonlar yaşamıştır. Böbrek fonksiyonu ile ilişkili en yaygın bildirilen advers reaksiyon serum kreatinin artışıdır ve vakaların çoğunun geçici ve geri çevrilebilir olduğu görülmüştür (bkz. bölüm 4.8).

Yaşlı hastaların volüm deplesyonu riski daha yüksek ve diüretiklerle tedavi görme olasılığı daha

fazla olabilir. ≥65 yaşındaki gönüllüler arasında dapagliflozin uygulananların daha yüksek bir oranı volüm deplesyonu ile ilişkili advers reaksiyonlar yaşamıştır (bkz. bölüm 4.8).

75 yaş ve üzeri hastalarda terapötik deneyim kısıtlıdır. Bu popülasyonda tedavi başlatılması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.2. ve 5.2).

Kontrast Madde ile Radyolojik Çalışmalar
Metformin ile tedavi edilen hastalara intravasküler iyotlu kontrast ajanların uygulanması böbrek fonksiyonunda akut bir azalma ve laktik asidoz oluşmasına yol açmıştır. Karaciğer bozukluğu, alkolizm ya da kalp yetmezliği öyküsü olan hastalarda ya da intra-arteriyel iyotlu kontrast madde uygulanacak olan hastalarda iyotlu kontrast görüntüleme zamanında ya da öncesinde CALİRA-MET XR kesilmelidir. Görüntüleme prosedüründen 48 saat sonra eGFR yeniden değerlendirilir ve eğer böbrek fonksiyonu stabil ise yeniden CALİRA-MET XR başlanır.

Alt ekstremite ampütasyonları
Bir başka SGLT2 inhibitörüyle yürütülmekte olan uzun süreli klinik çalışmalarda alt ekstremite ampütasyonlarında (esas olarak ayak baş parmağı) bir artış gözlenmiştir. Bunun bir sınıf etkisi oluşturup oluşturmadığı bilinmemektedir. Tüm diyabetli hastalar için olduğu gibi, hastalara rutin önleyici ayak bakımı konusunda bilgi verilmesi gerekmektedir.

Hipoksik Durumlar
Akut konjestif kalp yetmezliği durumunda (özellikle hipoperfüzyon ve hipoksemi eşlik ettiğinde) çeşitli pazarlama sonrası metformin ile ilişkili laktik asidoz olguları meydana gelmiştir. Kardiyovasküler kollaps (şok), akut miyokard infarktüsü, sepsis ve hipoksemi ile ilişkili başka koşullar, laktik asidoz ile ilişkili olmuştur ve ayrıca prerenal azotemiye de neden olabilirler. Bu tür olaylar olduğunda CALİRA-MET XR kesilmelidir.

Aşırı Alkol Alımı
Alkol metforminin laktat metabolizması üzerindeki etkini şiddetlendirir ve bu durum metformin ile ilişkili laktik asidoz riskini arttırabilir. CALİRA-MET XR alırken hastalar aşırı alkol alımı konusunda uyarılmalıdır.

Karaciğer Bozukluğu
Karaciğer bozukluğu olan hastalarda metformin ile ilişkili laktik asidoz olguları gelişmiştir. Bu durum kanda daha yüksek laktat düzeyleriyle sonuçlanan laktat klirensi bozukluğuna bağlı olabilir. Bu nedenle, karaciğer hastalığının klinik ya da laboratuar kanıtı olan hastalarda CALİRA-MET XR kullanılmamalıdır.

Hacim deplesyonu, hipotansiyon ve/veya elektrolit dengesizliği bulunan hastalarda kullanım
Etki mekanizması nedeniyle, dapagliflozin kan basıncında orta düzeyde bir azalışla birlikte diürezi artırır (bkz. Bölüm 5.1) ve bu durum yüksek kan glukozu konsantrasyonları bulunan hastalarda daha belirgin olabilir. Bu tıbbi ürün, loop diüretikleri alan (bkz. bölüm 5.5) ya da örneğin akut hastalığa (gastrointestinal hastalık gibi) bağlı hacim deplesyonu olan hastalarda önerilmez. Bilinen kardiyovasküler hastalığı olan hastalar, hipotansiyon öyküsüyle birlikte antihipertansif tedavi alan hastalar ya da yaşlı hastalar gibi kan basıncında dapagliflozin kaynaklı düşüşün risk oluşturabileceği hastalarda dikkatli olunmalıdır. Bu tıbbi ürünü alan hastalarda, hacim deplesyonuna yol açabilecek eşzamanlı koşulların olması durumunda, hacim durumunun dikkatli takibi (örn. fizik muayene, kan basıncı ölçümleri, hematokrit dahil laboratuar testleri) ve elektrolit takibi önerilir. Hacim deplesyonu gelişen hastalarda, deplesyon durumu düzelinceye kadar bu tıbbi ürün ile tedaviye geçici olarak ara verilmesi önerilir (bkz. bölüm 4.8).

Ketoasidoz
Dapagliflozini de içeren SGLT2 inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrasında, yaşamı tehdit edici olanlar da dahil olmak üzere nadir diyabetik ketoasidoz (DKA) olguları bildirilmiştir. Bir dizi olguda, durumun ortaya çıkış biçimi atipik olmuş, kan glukozu değerleri 14 mmol/l (250 mg/dl) altında olmak üzere sadece orta düzeyde artmıştır. Daha yüksek dapagliflozin dozlarıyla DKA'nın ortaya çıkma olasılığının daha fazla olup olmadığı bilinmemektedir. Bulantı, kusma, anoreksi, karın ağrısı, aşırı susama, nefes alma güçlüğü, konfüzyon, alışılmadık yorgunluk ya da uyku hali gibi spesifik olmayan semptomlar olduğunda diyabetik ketoasidoz riski dikkate alınmalıdır. Bu semptomların ortaya çıkması durumunda hastalar kan glukozu düzeyinden bağımsız olarak derhal ketoasidoz açısından değerlendirilmelidir. DKA tanısı ya da şüphesi olması durumunda, dapagliflozin tedavisi derhal kesilmelidir. Majör cerrahi prosedürler ya da akut ciddi tıbbi hastalıklar nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda tedaviye ara verilmelidir. Her iki durumda da hastanın durumu stabil hale geldiğinde dapagliflozin tedavisine yeniden başlanabilir. Dapagliflozine başlamadan önce hastanın öyküsünde ketoasidoza yatkınlık oluşturabilecek faktörler dikkate alınmalıdır. DKA açısından risk altında olabilecek hastalar, düşük beta-hücresi fonksiyonu rezervi olan hastalar (örn. düşük C-peptid bulunan tip 2 diyabet hastaları ya da erişkinlerde latent otoimmün diyabet (LADA) ya da pankreatit öyküsü olan hastalar), kısıtlı gıda alımına ya da ciddi dehidratasyona yol açan koşullar bulunan hastalar, insülin dozu azaltılmış olan hastalar ve akut tıbbi hastalıklar, cerrahi ya da alkol kötüye kullanımı nedeniyle insülin gereksinimleri artan hastaları içermektedir. SGLT2 inhibitörleri bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Daha önce SGLT2 inhibitörü tedavisi altında DKA yaşayan hastalarda, başka bir hızlandırıcı faktör tanımlanmadığı ve düzeltilmediği sürece yeniden SGLT2 inhibitörü tedavisine başlanması önerilmez. Dapagliflozinin tip 1 diyabet bulunan hastalardaki güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir ve dapagliflozin, tip 1 diyabet bulunan hastaların tedavisi için kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalardan elde edilen sınırlı veriler tip 1 diyabet bulunan hastalar SGLT2 inhibitörleriyle tedavi edildiklerinde DKA'nın daha sık oluştuğunu düşündürmektedir.

Cerrahi
Genel, spinal veya epidural anestezi ile gerçekleştirilen ameliyatlarda CALİRA-MET XR durdurulmalıdır. Tedavi ameliyatın ardından en az 48 saat geçmeden veya oral beslenmeye geri dönülmeden önce yeniden başlatılmamalıdır ve öncesinde renal fonksiyon yeniden değerlendirilmiş ve stabil olduğu görülmüş olmalıdır.

Daha önce kontrol altına alınmış tip 2 diyabeti olan hastaların klinik durumlarındaki değişiklik
Daha önceden CALİRA-MET XR ile iyi düzeyde kontrol edilen, laboratuvar anomalilerinin veya klinik hastalığın (özellikle belirsiz ve iyi tanımlanmamış hastalık) geliştiği tip 2 diyabet hastaları derhal ketoasidoz veya laktik asidoz göstergeleri açısından değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme serum elektrolitleri ve ketonları, kan glukozu ve gerekli görülüyorsa kan pH'sı, laktat, piruvat ve metformin düzeylerini içermelidir. Asidoz meydana gelirse CALİRA-MET XR derhal durdurulmalı ve diğer uygun düzeltici önlemler başlatılmalıdır.

Hipoglisemiye neden olduğu bilinen ilaçlar ile kullanım
Dapagliflozin
İnsülin ve insülin sekretagoglarının hipoglisemiye neden olduğu bilinmektedir. Dapagliflozin, insülin veya insülin sekretagogu ile kombine edildiğinde hipoglisemi riskini artırabilir. Bu nedenle, bu ilaçlar CALİRA-MET XR ile kombinasyon halinde kullanıldığında hipoglisemi riskinin azaltılması için daha düşük bir insülin veya insülin sekretagogu dozu gerekli olabilir.

Metformin hidroklorür
Normal kullanım koşullarında tek başına metformin alan hastalarda hipoglisemi meydana gelmez; fakat kalorik alım yetersiz olduğunda, ağır egzersiz kalori takviyesi ile dengelenmediğinde veya diğer glukoz düşürücü ilaçlar (sülfonilüreler ve insülin gibi) ya da etanol ile eşzamanlı kullanım sırasında ortaya çıkabilir. Yaşlılar, zayıflamış veya yetersiz beslenmiş hastalar ve bunlarla beraber adrenal veya hipofiz yetmezliği olan hastalar veya alkol zehirlenmesi meydana gelen hastalar hipoglisemik etkilere karşı özellikle duyarlıdır. Yaşlılarda ve beta-adrenerjik bloker ilaçları alan kişilerde hipogliseminin fark edilmesi zor olabilir.

Üriner sistem enfeksiyonları
Üriner sistem enfeksiyonları, 24 haftaya kadar olan bir birleşik analizde plaseboya kıyasla dapagliflozin ile daha sık bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Piyelonefrit seyrek olmuş ve kontrol ile benzer sıklıkta ortaya çıkmıştır. Üriner glukoz atılması, artmış üriner sistem enfeksiyonu ile ilişkili olabilir, bu nedenle piyelonefrit ya da ürosepsis tedavi edilirken tedaviye geçici olarak ara verilmesi düşünülmelidir.

Vitamin B_{12} konsantrasyonları
Metformin ile yürütülen 29 haftalık kontrollü klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %7'sinde önceden normal olan serum vitamin B_{12} düzeylerinde klinik gösterge olmaksızın normalin altındaki seviyelere düşüşler gözlenmiştir. Diğer yandan, muhtemelen B_{12} intrinsik faktör kompleksinden B_{12} emilimine müdahaleye bağlı olan bu düşüş çok seyrek olarak anemi ile ilişkilidir ve metformin veya vitamin B_{12} takviyesinin kesilmesinden sonra hızla geri dönüşlü olduğu görülmektedir. CALİRA-MET XR tedavisi görmekte olan hastalarda hematolojik parametrelerin yıllık olarak ölçülmesi tavsiye edilir ve gözlemlenebilir her türlü anormallik gerektiği şekilde araştırmalı ve tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).
Belirli kişilerin (vitamin B_{12} veya kalsiyum alımı veya emilimi yetersiz kişiler) normalin altında vitamin B_{12} düzeyleri geliştirme eğiliminde olduğu görülmektedir. Bu hastalarda 2 ila 3 yıllık aralıklarla rutin serum vitamin B_{12} ölçümleri faydalı olabilir.

Genital mikotik enfeksiyonlar
Dapagliflozin, genital mikotik enfeksiyonların oluşma riskini artırır. Genital mikotik enfeksiyon öyküsü olan hastaların genital mikotik enfeksiyonlar geliştirme olasılığı daha yüksektir (bkz. Bölüm 4.8). Uygun takip ve tedavi yapılmalıdır.

Pioglitazonla tedavi uygulanan hastalarda kullanım
Dapagliflozin ile mesane kanseri arasında bir nedensel ilişki bulunması muhtemel olmamakla birlikte (bkz. Bölüm 4.8. ve 5.3), önlem olarak bu ilacın eşzamanlı şekilde pioglitazon ile tedavi uygulanan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Pioglitazona ilişkin mevcut epidemiyolojik veriler, pioglitazonla tedavi uygulanan diyabetli hastalarda mesane kanseri riskinde küçük bir artış olduğuna işaret etmektedir.

Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) artışları
Dapagliflozin ile LDL-C artışları meydana gelir (bkz. Bölüm 4.8). CALİRA-MET XR tedavisine başlandıktan sonra LDL-C izlenmeli ve bakım standardına göre tedavi edilmelidir.

Mesane kanseri
22 klinik çalışma arasında yeni tanı konulan mesane kanseri olguları dapagliflozin ile tedavi edilen 10/6045 hastada (%0,17) ve plasebo/karşılaştırılan ürün ile tedavi edilen 1/3512 hastada (%0,03) bildirilmiştir. Mesane kanseri tanısının konulduğu tarihte çalışma ilacına maruziyeti bir yıldan az olan hastalar hariç tutulduğunda dapagliflozin ile 4 olgu söz konusu olurken, plasebo/karşılaştırılan ürün ile herhangi bir olgu yoktur. Mesane kanseri risk faktörleri ve

hematüri (önceden mevcut tümörlerin potansiyel bir göstergesi) başlangıçta tedavi kolları arasında dengelidir. Bu olayların oraya çıkışının dapagliflozin ile ilgili olup olmadığını anlamak için olgu sayısı çok azdır.

Dapagliflozinin önceden mevcut mesane tümörleri üzerinde etkisinin olup olmadığını belirlemek için yeterli veri mevcut değildir. Sonuç olarak CALİRA-MET XR, aktif mesane kanseri olan hastalarda kullanılmamalıdır. Önceden mesane kanseri öyküsü olan hastalarda CALİRA-MET XR ile bilinmeyen kanser nüksü riski karşısında, glisemik kontrolün yararları göz önünde bulundurulmalıdır.

Makrovasküler sonuçlar
Dapagliflozin/Metformin HCl XR veya diğer herhangi bir antidiyabetik ilaç ile makrovasküler riskin azaldığına dair kesin kanıt sağlayan klinik çalışmalar mevcut değildir.

Bu tıbbi ürün her bir film kaplı tablette 48 mg laktoz susuz ihtiva eder. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Hematokrit artışı
Dapagliflozin tedavisiyle hematokrit artışı gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8); bu nedenle daha önce yüksek hematokrit bulunan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Kalp yetmeziği
NYHA sınıf I-II ile deneyim sınırlıdır ve klinik çalışmalarda NYHA sınıf III-IV'de dapagliflozin ile deneyim yoktur.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Çoklu dozlar halinde dapagliflozin ve metforminin eşzamanlı uygulaması sağlıklı kişilerde dapagliflozin ya da metforminin farmakokinetiğini anlamlı biçimde değiştirmemektedir. Dapagliflozin/Metformin XR için etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Aşağıdaki ifadeler her bir etkin madde hakkında mevcut bilgileri yansıtmaktadır.

Farmakodinamik etkileşimler
Diüretikler
Bu tıbbi ürün tiyazid ve kıvrım diüretiklerinin etkisine katkıda bulunabilir ve dehidratasyon ve hipotansiyon riskini arttırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

İnsülin ve insülin salgılatıcılar
İnsülin ve sülfonilüreler gibi insülin salgılatıcı ilaçlar hipoglisemiye neden olur. Bu nedenle, dapagliflozin ile kombine olarak kullanıldığında hipoglisemi riskini azaltmak için daha düşük dozda insülin ya da bir insülin salgılatıcı gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.2. ve 4.8).

Farmakokinetik etkileşimler
Dapagliflozin metabolizması öncelikle UDP-glukuronosiltransferaz 1A9 (UGT1A9) aracılı glukuronid konjugasyonuyla olur.

İn vitro çalışmalarda dapagliflozin; sitokrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4'ü inhibe etmemiş, CYP1A2, CYP2B6 ya da CYP3A4'ü uyarmamıştır. Bu nedenle bu tıbbi ürünün, bu enzimler tarafından metabolize edilen eşzamanlı uygulanan tıbbi ürünlerin metabolik klirensini değiştirmesi beklenmemektedir.

Diğer tıbbi ürünlerin dapagliflozin üzerindeki etkileri
Özellikle tek-dozlu tasarım kullanılarak sağlıklı gönüllülerde yürütülen etkileşim çalışmaları dapagliflozin farmakokinetiğinin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, vogliboz, hidroklorotiyazid, bumetanid, valsartan ya da simvastatin tarafından değiştirilmediğini düşündürmektedir.

Dapagliflozinin rifampisin (çeşitli aktif taşıyıcıların ve ilaç-metabolize edici enzimlerin bir uyaranı) ile eşzamanlı uygulamasının ardından dapagliflozinin sistemik maruziyetinde (EAA) %22'lik bir azalma gözlenmiştir, ancak 24 saatlik üriner glukoz atılması üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etki olmamıştır. Doz ayarlaması önerilmez. Diğer indükleyicilerle (örn. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital) klinik olarak önemli bir etki beklenmemektedir.

Dapagliflozinin mefenamik asit (bir UGT1A9 inhibitörü) ile eşzamanlı uygulamasının ardından, dapagliflozinin sistemik maruziyetinde %55'lik bir artış görülmüştür, ancak 24 saatlik üriner glukoz atılması üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etki olmamıştır. Doz ayarlaması önerilmez.

Dapagliflozinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi
Özellikle tek-dozlu tasarım kullanılarak sağlıklı gönüllülerde yürütülen etkileşim çalışmalarında dapagliflozin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, hidroklorotiyazid, bumetanid, valsartan, digoksin (P-gp substratı) ya da varfarinin (S-varfarin, CYP2C9 substratı) farmakokinetiklerini ya da warfarinin INR ile ölçülen anti-koagülasyon etkilerini değiştirmemiştir.

Tek doz dapagliflozin 20 mg ve simvastatin (CYP3A4 substratı) kombinasyonu simvastatin EAA değerinde %19 artış ve simvastatin asit EAA değerinde %31 artış ile sonuçlanmıştır. Simvastatin ve simvastatin asit maruziyetlerindeki artış klinik açıdan anlamlı kabul edilmemiştir.

Diğer etkileşimler
Sigara, diyet, bitkisel ürünler ve alkol kullanımının dapagliflozin farmakokinetiği üzerindeki etkileri çalışılmamıştır.

1,5-anhidroglusitol (1,5-AG) tayini ile etkileşim
SGLT2 inhibitörleri alan hastalarda glisemik kontrolün değerlendirilmesi konusunda 1,5-AG ölçümleri güvenilir olmadığından 1,5-AG tayini ile glisemik kontrol takibi önerilmemektedir. Glisemik kontrol takibi için alternatif yöntemler kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon
Etkileşim çalışmaları sadece erişkinlerde yapılmıştır.

Metformin
Önerilmeyen kombinasyonlar
Akut alkol intoksikasyonunda (özellikle açlık, malnütrisyon ya da karaciğer bozukluğu durumunda) bu tıbbi ürünün metformin aktif maddesine bağlı olarak laktik asidoz riskinde artış vardır (bkz. Bölüm 4.4). Alkol ve alkol içeren tıbbi ürünlerin tüketiminden kaçınılmalıdır.

Renal tübüler sekresyon ile elimine edilen katyonik maddeler (örn. simetidin), ortak renal tübüler taşıma sistemleriyle yarışarak metformin ile etkileşime girebilirler. Yedi sağlıklı gönüllüde yürütülen bir çalışma, günde iki kez 400 mg olarak uygulanan simetidinin, metforminin sistemik maruziyetini (EAA) %50 ve C_{maks}'ı %81 arttırdığını göstermiştir. Bu nedenle eşzamanlı olarak renal tübüler sekresyon ile elimine edilen katyonik maddeler uygulandığında yakın glisemi kontrolü, önerilen pozoloji içinde doz ayarlaması ve diyabetik tedavide değişiklikler dikkate alınmalıdır.

Radyolojik çalışmalarda intravasküler olarak iyotlu kontrast maddelerin uygulanması böbrek yetmezliğine yol açabilir ve sonuçta metformin birikebilir ve laktik asidoz riski ortaya çıkar. Bu nedenle, bu tıbbi ürün test öncesinde ya da test zamanında bırakılmalı ve 48 saat sonrasına kadar ve sadece böbrek fonksiyonu yeniden değerlendirildikten ve normal olduğu doğrulandıktan sonra tekrar başlanmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Kullanım önlemi gerektiren kombinasyon
Glukortikoidler (sistemik ve lokal yollarla uygulanır), beta-2 agonistler ve diüretiklerin intrensek hiperglisemik etkileri vardır. Hasta bilgilendirilmeli, özellikle bu tür bir tedavinin başında daha sık kan glukozu takibi yapılmalıdır. Eğer gerekiyorsa başka tıbbi ürülerle tedavi ve bunların bırakılması sırasında glukoz-düşürücü tıbbi ürünün dozu ayarlanmalıdır. Diüretikler, örn. selektif siklo-oksijenaz (COX) II inhibitörleri dahil NSAİİ'ler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve özellikle de kıvrım diüretikleri, böbrek fonksiyonunu azaltma potansiyelleri nedeniyle laktik asidoz riskini arttırabilir.

İnsülin ve insülin salgılatıcılar
İnsülin ve sülfonilüreler gibi insülin salgılatıcılar hipoglisemiye neden olurlar. Bu nedenle metformin ile kombine olarak kullanıldığında hipoglisemi riskini azaltmak için daha düşük dozda insülin ya da bir insülin salgılatıcı gerekli olabilir (bkz. bölüm 4.8).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Gebe kalmayı planlayan hastalarda, anormal kan glukoz seviyelerine bağlı fetüsdeki malformasyon riskini düşürmek için, diyabetin medikal ilaçlarla tedavi edilmediği, ancak insülinin kan glukoz seviyelerini olabildiğince normale yakın seviyede tutulmasında kullanılacağı tavsiye edilir.

Gebelik dönemi
Dapagliflozin/Metformin HCl XR'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan arastırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlarda dapagliflozin/metformin HCl XR ile ilgili uygun ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur. Hayvanlarda yapılan üreme ve gelişme toksisitesi çalışmalarına göre, dapagliflozin böbrek gelişimi ve olgunlaşmasını etkileyebilir. Dapagliflozin kullanılan bir juvenil sıçan çalışmasında ve fetusların gebeliğin geç evresinde (insan gebeliğinde ikinci ve üçüncü trimesterlere karşılık gelmektedir) ve yavruların laktasyon sırasında dolaylı maruziyetleri sırasında, 10 mg'lık doza göre klinik maruziyetin yaklaşık 15 katı olan en düşük test edilen dozda renal pelvik ve tübüler dilatasyonların insidans ve/veya ciddiyetinde artış ortaya çıkmıştır.

Bu sonuçlar hayvan gelişim süreci boyunca, insan gebeliğinin ikinci üç aylık döneminin sonu ve üçüncü üç aylık dönemi ile korelasyon gösteren dönemlerindeki ilaç maruziyetlerinde ortaya çıkmıştır. Gebelik sırasında özellikle ikinci ve üçüncü trimesterler olmak üzere insülin gibi uygun alternatif tedaviler dikkate alınmalıdır. Hamilelik sırasında ya da hamilelik planlanıyorsa, hastanın CALİRA-MET XR kullanmaması, onun yerine kan şekerinin insülin ile kontrol altına alınması gerekir.

Gebe kadınlarda metformin kullanımıyla ilgili sınırlı miktardaki veri konjenital malformasyon

riskinde bir artışı işaret etmemiştir. Metformin ile yapılan hayvan çalışmaları, gebelik, embriyonik ya da fetal gelişme, doğum veya doğum sonrası gelişime yönelik zararlı etkileri ortaya koymamıştır.

Laktasyon dönemi
Dapagliflozin/Metformin HCl XR'ın insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Ayrı ayrı bileşenler ile gerçekleştirilen çalışmalarda hem dapagliflozinin (maternal plazmada bulunanın 0.49 katı düzeylere ulaşmıştır) hem de metforminin emziren sıçanların sütü ile atıldığını göstermiştir.

Doğrudan dapagliflozine maruz bırakılan jüvenil sıçanlara dair veriler matürasyon sırasında gelişmekte olan böbrek için risk (renal pelvik ve tübüler dilatasyonlar) göstermiştir. İnsan böbreğinin matürasyonu in utero ve yaşamın ilk iki yılında gerçekleştiğinden (laktasyon ile maruziyetin olabileceği dönem), gelişmekte olan insan böbreği için bir risk söz konusu olabilir.

Hayvanlardan elde edilmiş mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler dapagliflozin/metabolitlerin süte geçtiğini ve emzirilen yavrularda farmakolojik-aracılı etkiler olduğunu göstermiştir. Metformin insanlarda küçük miktarlarda anne sütüne geçmektedir. Yeni doğan/bebekler için risk dışlanamaz.

Bu tıbbi ürün emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Dapagliflozin/Metformin HCl XR ile fertilite bozukluğunu değerlendirmek üzere herhangi bir hayvan çalışması yürütülmemiştir. Dapagliflozin/Metformin HCl XR ile fertilite bozukluğunu değerlendiren hayvan çalışmaları yapılmamıştır. Erkek ve dişi sıçanlarda dapagliflozin, test edilen herhangi bir dozda fertilite üzerinde etki göstermemiştir. Metformin için, hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesi ortaya koymamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Dapagliflozinin ve metforminin, araç ve makine kullanma becerisi üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamakta ya da ihmal edilebilir düzeyde etkileri olabilmektedir. Dapagliflozin, bir sülfonilüre veya insülin ile kombinasyon halinde kullanıldığında, hastalara, hipoglisemi riskine karşı dikkatli olmaları önerilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler
Klinik çalışmalar çok geniş çapta değişen koşullar altında gerçekleştirildiğinden, bir ilacın klinik çalışmalarda gözlenen advers reaksiyon oranları, başka bir ilacın klinik çalışmalardaki oranları ile doğrudan karşılaştırılamaz ve klinik uygulamada gözlenen oranları yansıtmıyor olabilir.

Dapagliflozin ve Metformin hidroklorür
Güvenlilik profilinin özeti
Metformine ek olarak uygulanan dapagliflozin üzerinde yürütülen plasebo kontrollü 5 çalışmayı konu alan bir analizde güvenlilik sonuçlarının plasebo kontrollü 12 dapagliflozin çalışması üzerinde gerçekleştirilen önceden belirlenmiş toplu analizde elde edilenlerle benzer olduğu görülmüştür (aşağıda bulunan Dapagliflozin, Güvenlilik profilinin özeti bölümüne bakın). Dapagliflozin + metformin grubunda ayrı ayrı bileşikler için bildirilmiş olana kıyasla hiçbir ilave advers reaksiyon tespit edilmemiştir. Metformine eklenen dapagliflozin konusunda yürütülen ayrı bir toplu analizde 623 gönüllüye metformine ek olarak 10 mg dapagliflozin, 523 gönüllüye ise plasebo + metformin uygulanmıştır.

Aşağıdaki listede dapagliflozin ve metforminin kullanımı ile ilişkili yaygın advers reaksiyonlar listelenmiştir. Bu advers reaksiyonlar başlangıçta mevcut değildir; plaseboya göre dapagliflozin ve metformin ile daha yaygın olarak görülmüştür ve dapagliflozin 5 mg veya dapagliflozin 10 mg ile tedavi edilen hastaların en az %2'sinde meydana gelmiştir.

Advers reaksiyonlar MedDRA Sistem Organ Sınıfına göre listelenmiş olup, her bir advers reaksiyon en sık bildirilenden başlanarak listelenmektedir. Advers reaksiyonlar, her bir sıklık grubu içinde azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila<1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila<1/100); seyrek (≥1/10.000 ila<1/1000); çok seyrek (<1/10.000),bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın: Genital enfeksiyon
Vulvovaginal mikotik enfeksiyon, balanit, vaginal enfeksiyon, fungal genital enfeksiyon, vulvovaginal kandidiyazis, kandida balaniti, vulvovaginit, genital kandidiyazis, vulvit, balanopostit, erkek genital enfeksiyonu, genitoüriner sistem enfeksiyonu, openil apseler, penil enfeksiyon, postit, vulval apse ve bakteriyel vaginit.

Üriner sistem enfeksiyonu
Üriner sistem enfeksiyonu, sistit, Escherichia üriner sistem enfeksiyonu, genitoüriner sistem enfeksiyonu, piyelonefrit, trigonit, üretrit, böbrek enfeksiyonu ve prostatit
Yaygın olmayan: Mantar enfeksiyonu

Metabolizma ve beslenme bozuklukları
Çok yaygın: Hipoglisemi (SU ya da insulin ile birlikte kullanıldığında)
Yaygın olmayan: Hacim deplesyonu, susama
Seyrek: Diyabetik ketoasidoz
Çok seyrek: Laktik asidoz, B12 vitamini eksikliği

Sinir sistemi bozuklukları
Yaygın: Tat alma bozukluğu, baş dönmesi
Gastrointestinal bozukluklar
Çok yaygın: Gastrointestinal semptomlar
Yaygın olmayan: Konstipasyon, ağız kuruluğu

Hepatobiliyer bozukluklar
Çok seyrek: Karaciğer fonksiyonu bozuklukları, hepatit

Cilt ve cilt-altı dokusu bozuklukları
Yaygın: Döküntü, Genel döküntü, Pruritik döküntü, Maküler döküntü, Makülo-papüler döküntü, Püstüler döküntü; Veziküler döküntü, Eritematöz döküntü.
Çok seyrek: Ürtiker, eritem, prurit.

Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik bozuklukları
Yaygın: sırt ağrısı

Renal Üriner Bozukluklar
Yaygın: pollakiüri, poliüri, idrar çıkışında azalma
Yaygın olmayan: Noktüri, böbrek bozukluğu

Üreme sistemi ve meme bozuklukları
Yaygın: Vulvovaginal kaşıntı, genital kaşıntı

İncelemeler
Yaygın: Hematokrit artışı, renal kreatinin klirensi azalması, dislipidemi
Yaygın olmayan: Kanda kreatinin artışı, kanda üre artışı, kilo kaybı

Dapagliflozin 10 mg ile tedavi edilen hastaların ≥%5'indeki ilave advers reaksiyonlar, plasebo/karşılaştırma hastalarındakinden ≥%1 daha fazladır ve dapagliflozin 10 mg ile tedavi edilen en az üç fazla hastada ortaya çıkmış, araştırmacı tarafından dapagliflozin ile ilişkisinden bağımsız olarak bildirilmiş ve tedavi rejimine göre incelenmiştir.

Bu kriterleri karşılayan metformin ile tedavi bileşeni olan tek çalışma şu olmuştur: metformine ilave: başağrısı (dapagliflozin 10 mg %5,3. ve plasebo %3,1).

Orta derecede böbrek bozukluğu olan hastalar üzerine yapılmış özel bir çalışmada, 104. haftaya kadar kemik kırığı şeklinde bir advers olayı olan 13 hasta bildirilmiş, bunlardan 8'i dapagliflozin 10 mg grubunda ortaya çıkmıştır. Bu 13 kırığın sekizi (8), eGFR 30 ila 45 mL/dak/1,73 m^2 olan hastalarda olmuş, 13 kırığın 11'i ilk 52 hafta içinde bildirilmiştir. Kırık yeri açısından belirgin bir yapı olmamıştır. Bu çalışmada bu analitlerin başlangıç değerlerinin yüksek olduğu şartlarda, plasebo ile karşılaştırıldığında dapagliflozin 10 mg ile tedavi edilen hastalarda 52. Haftada ve 104. haftaya kadar devam edecek şekilde ortalama paratiroid hormonu (PTH) ve serum fosforunda daha fazla artışlar gözlenmiştir.

Hacim deplesyonu
Hacim deplesyonu ile ilgili reaksiyonlar (dehidrasyon, hipovolemi veya hipotansiyon bildirimleri dahil) 10 mg dapagliflozin ve plasebo alan gönüllülerin sırasıyla %1,1'inde ve %0,7'sinde bildirilmiştir; ciddi reaksiyonlar gönüllülerin<%0,2'sinde gözlenmiştir ve 10 mg dapagliflozin ile plasebo gruplarında dengeli oldukları görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

Hipoglisemi
Hipogliseminin sıklığı her bir çalışmada kullanılan arkaplan tedavinin tipine bağlı olmuştur. İlave ya da arkaplan tedavi olarak sülfonilüreler ya da insülini içeren dapagliflozin çalışmalarında, plasebo tedavisine kıyasla dapagliflozin tedavisiyle hipoglisemi oranları daha yüksek olmuştur.

Başlangıç kombinasyonu olarak metformin ile dapagliflozin kullanılan çalışmalarda, tek başına metformine ilave ya da sitagliptine ilave (metformin ile birlikte ya da değil) ya da saksagliptin ve metformin ile kombinasyonda, plasebo da dahil olmak üzere 102 haftalık tedaviye kadar minör hipoglisemi atakları olan hastaların sıklığı (<%5) tedavi grupları arasında benzer olmuştur.

Bir sülfonilüre ya da insülini içermeyen tüm dapagliflozin ve metformin çalışmalarında sadece dapagliflozin 10 mg ve sitagliptin (metformin olmadan) alan bir hastada hipoglisemi şeklinde bir majör olay meydana gelmiştir.

52 haftaya kadar metformin ve bir sülfonilüre ile kombinasyon ek çalışmasında bildirilen majör hipoglisemi atağı olmamıştır. Dapagliflozin 10 mg artı metformin ve bir sulfonilüre ile tedavi edilen hastaların %15,6'sında ve plasebo artı metformin ve bir sülfonilüre ile tedavi edilen hastaların %4,6'sında minör hipoglisemi atakları bildirilmiştir.

208 haftaya kadar dapagliflozini glipizid ile karşılaştıran bir metformine ek çalışmasında, glipizid artı metformin ile tedavi edilen hastalarda 3 (%0,7) majör hipoglisemi atağı görülürken,

dapagliflozin artı metformin ile tedavi edilenlerde bu durum oluşmamıştır. Dapagliflozin artı metformin ile tedavi edilen hastaların %3,2'sinde ve glipizid artı metformin ile tedavi edilen hastaların %45,6'sında minör hipoglisemi atakları bildirilmiştir.

Uzatılmış salımlı eksenatid (metformin temelinde) ile eşzamanlı olarak başlananan bir dapagliflozin 10 mg çalışmasında, majör ya da minör hipoglisemi atağı bildirilmemiştir.

24 aya kadar süreyle dapagliflozin 10 mg artı insülini plasebo artı insulin ile karşılaştıran bir insüline ilave çalışmasında (metformin de dahil olmak üzere 2 ilave oral antidiyabetik ajan ile birlikte olan ya da olmayan), dapagliflozin 10 mg artı insulin ile tedavi edilen bir hastada 1 (%0,5) majör hipoglisemi atağı ve plasebo artı insülin ile tedavi edilen bir hastada 1 (%0,5) atak olmuştur. 104. haftada insüline eklenen dapagliflozin 10 mg ya da plasebo ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %1,0 ve %0,5'inde majör hipoglisemi atakları bildirilmiştir.

24 haftaya kadar dapagliflozin 10 mg artı insulin ile tedavi edilen hastaların %40,3'ünde ve plasebo artı insülin ile tedavi edilen hastaların %34'ünde minör ataklar bildirilmiştir. 104. haftada, insüline ek olarak dapagliflozin 10 mg ya da plasebo ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %53,1 ve %41,6'sında minör ataklar bildirilmiştir. Arkaplan tedavi olarak büyük bölümü insülin alan (tek başına veya bir ya da daha fazla oral antidiyabetik tedaviyle birlikte) hastaları dahil eden 2 ilave çalışmada (bkz. Bölüm 5.1) minör hipoglisemi atağı oranı da plasebo ile tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında dapagliflozin 10 mg ile tedavi edilen hastalarda artmıştır.

Maligniteler
21-çalışmalı, aktif ve plasebo-kontrollü grupta (monoterapi olarak ya da diğer antidiyabetik tedavilerle kombine olarak dapagliflozin), malign ya da tanımlanmamış tümörleri olan hastaların genel oranı dapagliflozin (%1,50) ve plasebo/karşılaştırma ilacı (%1,50) ile tedavi edilen hastalar arasında benzer olmuş ve hayvan verilerinde karsinojenisite ya da mutajenisite uyarısı olmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

Farklı organ sistemlerinde oluşan tümör olguları dikkate alındığında, dapagliflozin ile ilişkili nispi risk bazı tümörler için (örn. mesane ve meme) 1'in üzerinde ve diğerleri için (örn. kan ve lenfatik, over, renal sistem) 1'in altında olmuştur.

Herhangi bir organ sistemindeki risk artışları ya da azalmaları istatistiksel açıdan anlamlı olmamıştır.

Klinik dışı çalışmalarda tümör bulgularının olmaması ve ilk ilaç maruziyeti ile tümör tanısı arasındaki kısa gecikme göz önüne alındığında, spesifik tümör tipine özel bir nedensel ilişki olası görünmemektedir.

Karaciğer Fonksiyon Testleri
21-çalışmalı, aktif ve plasebo-kontrollü grupta (monoterapi olarak ya da diğer antidiyabetik tedavilerle kombine olarak dapagliflozin), serum alanin aminotransferaz (ALT) ya da aspartat aminotransferaz (AST) yükselmelerinin insidansı açısından tedavi grupları arasında dengesizlik olmamıştır.

Dapagliflozin 10 mg ile tedavi edilen hastaların %1,2'sinde ve karşılaştırma ilacıyla tedavi edilen hastaların %1,6'sında alanin aminotransferaz (ALT)>3 x ULN bildirilmiştir. Herhangi bir dozda dapagliflozin ile 7 hastada (%0,1), dapagliflozin 10 mg ile 5 hastada (%0,2) ve karşılaştırma ilacı ile 4 hastada (%0,1) alanin aminotransferaz ya da AST>3 x ULN ve bilirubin>2 x ULN bildirilmiştir.

Azalmış Böbrek Fonksiyonu ile İlişkili Olaylar
13-çalışmalı, kısa vadeli, plasebo-kontrollü grupta, azalmış böbrek fonksiyonu ile ilişkili olarak bildirilen olay terimleri gruplanmıştır (örn. azalmış renal kreatinin klirensi, böbrek bozukluğu, artmış kan kreatinini ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı). Bu olaylar grubu, dapagliflozin 10 mg ve plasebo alan hastaların sırasıyla %3,2 ve %1,8'inde bildirilmiştir.

Normal böbrek fonksiyonu ya da hafif böbrek bozukluğu olan hastalarda (başlangıç eGFR ≥60 mL/dak/1,73m^2) dapagliflozin 10 mg ve plasebo alan hastaların sırasıyla %1,3 ve %0,8'inde azalmış böbrek fonksiyonu ile ilişkili olaylar bildirilmiştir. Azalmış böbrek fonksiyonu ile ilişkili olaylar başlangıç eGFR ≥30 ve <60 mL/dak/1,73m^2 olan hastalarda daha yaygın olmuştur (dapagliflozin 10mg ile %18,5 ve plasebo ile %9,3).

Azalmış böbrek fonksiyonu ile ilişkili olaylar bulunan hastalarda serum kreatinini daha da değerlendirilmiş, gözlemlenen kreatinin artışlarının çoğu başlangıca göre ≤0,5 mg/dL olmuştur. Kreatinin artışları sürekli tedavi sırasında genellikle geçici olmuş ya da tedavi bırakıldıktan sonra geri dönüşlü bulunmuştur.

13-çalışmalı, kısa vadeli, plasebo-kontrollü grupta ortalama serum kreatinini düzeylerinde 1. haftada küçük bir artış olmuş (başlangıca göre ortalama değişim: dapagliflozin 10mg için 0,041 mg/dL ve plasebo için -0,008 mg/dL) ve 24. haftada başlangıca göre azalmıştır (başlangıca göre ortalama değişim: dapagliflozin 10 mg için 0,019 mg/dL ve plasebo için 0,008 mg/dL). 102. haftaya kadar başka değişiklik olmamıştır.

Vulvovajinit, balanit ve ilişkili genital enfeksiyonlar
Vulvovajinit, balanit ve ilişkili genital enfeksiyonlar dapagliflozin 10 mg ve plasebo alan gönüllülerin sırasıyla %5,5 ve %0,6'sında bildirilmiştir. Enfeksiyonların çoğunun hafif ila orta şiddetli olduğu belirlenmiştir ve gönüllüler standart tedavinin ilk kürüne yanıt vermiş ve nadiren dapagliflozin tedavisini bırakmıştır. Bu enfeksiyonlar kadınlarda daha sık gözlenmiştir (dapagliflozin ve plasebo için sırasıyla %8,4 ve %1,2) ve bunlara ilişkin öyküye sahip olan gönüllülerin enfeksiyon nüksü yaşama olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür.

İdrar yolu enfeksiyonları
İdrar yolu enfeksiyonları dapagliflozinle plaseboya kıyasla daha sık bildirilmiştir (sırasıyla %4,7'ye karşılık %3,5; bkz. Bölüm 4.4).

Enfeksiyonların çoğunun hafif ila orta şiddetli olduğu belirlenmiştir ve hastalar standart tedavinin ilk kürüne yanıt vermiş ve nadiren dapagliflozin tedavisini bırakmıştır. Bu enfeksiyonlar kadınlarda daha sık gözlenmiştir ve bunlara ilişkin öyküye sahip olan hastaların enfeksiyon nüksü yaşama olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Kardiyovasküler Güvenlilik
21-çalışmalı, aktif ve plasebo-kontrollü grupta (monoterapi olarak ya da diğer antidiyabetik tedavilerle kombine olarak dapagliflozin) kardiyovasküler olaylarla ilgili bir meta-analiz yapılmıştır. Kardiyovasküler olaylar bağımsız bir karar komitesi tarafından değerlendirilmiştir.

Birincil sonlanma noktası ilk olaya kadar geçen süre ve şu sonlanımlar olmuştur: kardiyovasküler ölüm, inme, miyokard infarktüsü ve stabil olmayan angina için hastane yatışı. Birincil olaylar, dapagliflozin ile tedavi edilen hastalarda 100 hasta-yılı başına 1,62 oranında ve karşılaştırma ilacı ile tedavi edilen hastalarda 100 hasta-yılı başına 2,06 oranında ortaya çıkmıştır. Karşılaştırma ilacı ile dapagliflozini kıyaslayan tehlike oranı 0,79 (%95 güven aralığı; 0,58, 1,07) olmuştur.

Dapagliflozin ile tedavi tip 2 diabetes mellitus bulunan hastalarda bir kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili değildir.

Monoterapi-metformin hidroklorür
Plasebo-kontrollü klinik çalışmalarda uzatılmış salımlı metformin hidroklorür ile tedavi edilen hastaların >%5'inde bildirilen ve plasebo ile tedavi edilen hastalardan daha fazla olan en yaygın advers reaksiyonlar diyare ve bulantı/ kusma olmuştur (her ikisi de çok yaygın).

Vital belirtiler
Dapagliflozin
13 plasebo kontrollü çalışma grubunda, dapagliflozin 10 mg ile tedavi edilen hastalarda kan basıncında bir azalma gözlenmiştir (dapagliflozin 10 mg için 24. haftada başlangıca göre ortalama oturur durumda sistolik kan basıncı değişimi -3,7 mmHg ve ortalama oturur durumda diyastolik kan basıncı değişimi -1,8 mmHg, buna karşın plasebo grubu için -0,5 mmHg sistolik ve -0,5 mmHg diyastolik kan basıncı değişimi). Postüral kan basıncı ölçümü, 24 haftalık tedavi periyodunda dapagliflozin 10 mg ile tedavi edilen hastaların %13,1'inde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %11,3'ünde ortostatik hipotansiyonu ortaya koymuştur. Ayrıca, tip 2 diyabet ve hipertansiyon bulunan hastalarla yapılan 2 çalışmada, 12 haftalık tedavi periyodunda yapılan postüral kan basıncı ölçümü, dapagliflozin 10 mg ile tedavi edilen hastaların %3,2'sinde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %1.7'sinde ortostatik hipotansiyonu ortaya koymuştur.

Dapaliflozin ile tedavi edilen hastalarda vital belirtiler açısından başka klinik açıdan anlamlı değişiklik gözlenmemiştir.

Laboratuar bulguları
Hematokrit

Dapagliflozin
13 plasebo kontrollü çalışma grubunda, dapagliflozin ile tedavi edilen hastalarda 1. haftadan başlamak üzere, başlangıca göre maksimum ortalama farkın görüldüğü 16. haftaya kadar ortalama hematokrit değerlerinde başlangıca kıyasla artışlar gözlenmiştir. 24. haftada hematokrit değerinde başlangıca göre ortalama değişiklikler dapagliflozin 10 mg grubunda %2,30 ve plasebo grubunda -%0,33 olmuştur. 102. haftada ortalama değişiklikler sırasıyla %2,68 ve -%0,46 bulunmuştur. 24. haftada dapagliflozin 10 mg ile tedavi edilen hastaların %1,3'ünde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %0,4'ünde hematokrit değerleri >%55 olarak bildirilmiştir. Bulgular kısa vadeli artı uzun vadeli fazda benzer olmuştur (hastaların çoğu tedaviye bir yıldan fazla maruz kalmıştır).

Serum İnorganik Fosforu
Dapagliflozin
13 plasebo kontrollü çalışma grubunda, 24. haftada plasebo ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında dapagliflozin 10 mg ile tedavi edilen hastalarda ortalama serum fosforu düzeylerinde başlangıca göre artışlar bildirilmiştir (ortalama artışlar -0,04 mg/dL'ye karşı 0,13 mg/dL). 102. haftada benzer sonuçlar görülmüştür. 24. haftada plaseboya karşı (%0,9'a karşı %1,7) ve kısa vadeli artı uzun vadeli fazda (%1,6'ya karşı %3,0) dapagliflozin 10 mg grubundan daha fazla hastada hiperfosfatemi şeklinde belirgin laboratuar anormalliği bildirilmiştir (yaş 17-65 ise (≥5,6 mg/dL ya da yaş ≥66 ise ≥5,1 mg/dL). Bu bulguların klinik anlamı bilinmemektedir.

Lipidler
Dapagliflozin
13 plasebo kontrollü çalışma grubunda, 24. haftada plasebo ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında dapagliflozin 10-mg ile tedavi edilen hastalarda başlangıca göre ortalama lipid

değerlerinde küçük değişiklikler bildirilmiştir. 24. haftada plaseboya karşı dapagliflozin 10 mg için başlangıca göre ortalama değişim yüzdesi şu şekilde olmuştur: total kolesterol, %0,0'a karşı %2,5, HDL kolesterol, %2,7'ye karşı %6,0, LDL kolesterol, -%1,0'a karşı %2,9, trigliseridler-%0,7'ye karşı -%2,7. 102. haftada plaseboya karşı dapagliflozin 10 mg için başlangıca göre ortalama değişim yüzdesi şu şekilde olmuştur: total kolesterol, -%1,5'e karşı %2,1, HDL kolesterol, %2,1'e karşı %6,6, LDL kolesterol, -%2,2'ye karşı %2,9, trigliseridler -%1,8'e karşı -%1,8. LDL kolesterol ile HDL kolesterol arasındaki oran 24. haftada her iki tedavi grubunda da azalmıştır.

B12 Vitamini Düzeyleri

Metformin hidroklorür

29 hafta süreli metformin ile ilgili kontrollü klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık %7'sinde daha önce normal olan serum B12 vitamini düzeyleri, klinik belirtiler olmadan normal düzeylerin altına düşmüştür. Bu tür bir azalma, muhtemelen B12 intrensek faktör kompleksinden B12 emilimiyle etkileşime bağlıdır, ancak çok nadiren anemi ile ilişkilidir ve metformin bırakıldığında ya da B12 desteği sağlandığında hızla geri dönüyor gibi görünmektedir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Dapagliflozin tedavisi ile aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn., anjiyoödem, ürtiker, aşırı duyarlılık) bildirilmiştir. Klinik program boyunca ciddi anafilaktik reaksiyonlar ve şiddetli kütanöz advers reaksiyonlar ve anjiyoödem, karşılaştırma ürünü ile tedavi edilen hastaların %0,2'sinde ve dapagliflozin ile tedavi edilen hastaların %0,3'ünde bildirilmiştir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelirse dapagliflozin kullanımı durdurulmalı; bakım standardına göre tedavi uygulanmalı ve işaret ve semptomlar düzelene kadar hasta takip edilmelidir.

Paratiroid Hormonu (PTH)

Serum PTH düzeylerinde küçük artışlar gözlenmiş olup başlangıç PTH konsantrasyonu daha yüksek olan bireylerde bu artışlar daha büyük olmuştur. Böbrek fonksiyonu normal olan veya hafif derecede bozuk olan hastalarda kemik mineral yoğunluğu ölçümleri, iki yıllık tedavi döneminde kemik kaybına işaret etmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Dapagliflozin

Dapagliflozin sağlıklı gönüllülerde 500 mg'ye (insanlar için önerilen maksimum dozun 50 katı) varan tekli dozlarla herhangi bir toksisite sergilememiştir. Bu gönüllülerin idrarında dozla ilişkili bir süre boyunca (500 mg'lik doz için en az 5 gün) tespit edilebilir glukoz gözlenmiştir, dehidratasyon, hipotansiyon veya elektrolit dengesizliği bildirilmemiştir ve QTc aralığı üzerinde klinik açıdan anlamlı etki ortaya çıkmamıştır. Hipoglisemi insidansının plasebo ile benzer olduğu belirlenmiştir. Sağlıklı gönüllülere ve tip 2 diyabetli hastalara 2 hafta süresince günde bir defa 100 mg'ye (insanlar için önerilen maksimum dozun 10 katı) varan dozların uygulandığı klinik çalışmalarda hipoglisemi insidansının plaseboya kıyasla hafifçe yüksek olduğu ve dozla ilişkili olmadığı gözlenmiştir. Dehidratasyon veya hipotansiyonun da aralarında bulunduğu advers olayların oranları plasebo ile benzerlik sergilemiştir ve serum elektrolitleri ve böbrek fonksiyonu biyobelirteçlerini içeren laboratuar parametrelerinde klinik açıdan anlamlı dozla ilişkili değişiklik

tespit edilmemiştir. Doz aşımı halinde hastanın klinik durumunun gerektirdiği uygun destekleyici tedavi başlatılmalıdır.

Dapagliflozin için klinik geliştirme programı sırasında doz aşımı bildirimi olmamıştır. Doz aşımı durumunda tedavi için Ulusal Zehir Danışma Merkezi ile iletişime geçilmelidir. Ayrıca hastanın klinik durumunun gerektirdiği destekleyici önlemlerin alınması da önemlidir. Dapagliflozinin hemodiyaliz ile uzaklaştırılması araştırılmamıştır.

Metformin hidroklorür
Yüksek doz aşımı veya eşzamanlı metformine ilişkin riskler laktik asidoza yol açabilir. Laktik asidoz bir tıbbi acil durumdur ve hastanede tedavi edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar, oral kan glukozunu düşürücü ilaç kombinasyonları
ATC kodu: A10BD15

Etki mekanizması
CALİRA-MET XR, tip 2 diyabeti olan hastalarda glisemik kontrolün iyileştirilmesine yönelik olarak birbirini tamamlayan etki mekanizmalarına sahip iki antihiperglisemik tıbbi ürünün kombinasyonudur: bir sodyum bağımlı glukoz transport protein 2 (SGLT2) inhibitörü olan dapagliflozin ve biguanid sınıfının bir üyesi olan metformin hidroklorür.

Dapagliflozin
Proksimal renal tübüllerde ekprese olan SGLT2, tübüler lümenden filtrelenmiş glukozun yeniden emiliminin büyük kısmından sorumludur. Dapagliflozin bir SGLT2 inhibitörüdür. Dapagliflozin SGLT2'yi inhibe ederek filtrelenmiş glukozun yeniden emilimini azaltır ve glukoz için renal eşiği düşürerek üriner glukoz atılımını artırır.

Metformin
Metformin tip 2 diyabeti olan hastalarda glukoz toleransını iyileştirerek hem bazal hem de yemek sonrası plazma glukoz düzeyini düşürür. Metformin hepatik glukoz üretimini azaltır, glukozun intestinal emilimini düşürür ve periferik glukoz alımını ve kullanımını artırarak insülin hassasiyetinde düzelme sağlar. Metformin istisnai durumlar haricinde gerek tip 2 diyabet hastalarında gerekse sağlıklı gönüllülerde hipoglisemiye neden olmaz ve hiperinsülinemiye sebebiyet vermez. Metformin tedavisi ile insülin sekresyonu değişmeden aynı kalırken açlık insülin düzeyleri ve gün boyu plazma insülin yanıtında azalma olabilir.

Dapagliflozin uygulamasını takiben sağlıklı gönüllülerde ve tip 2 diabetes mellitusu olan hastalarda idrarla atılan glukoz miktarında artışlar gözlenmiştir. Tip 2 diabetes mellitusu olan hastalarda 12 hafta süreyle uygulanan günde 5 mg veya 10 mg'lık dapagliflozin dozları günlük idrarda yaklaşık 70 gram glukoz atılımı ile sonuçlanmıştır.

Kardiyak elektrofizyoloji
Dapagliflozin, sağlıklı gönüllülerle yürütülen bir çalışmada 150 mg'a (önerilen dozun 15 katı) kadar olan günlük dozlarda QTc aralığında klinik olarak anlamlı uzama ile ilişkilendirilmemiştir. İlaveten, sağlıklı gönüllülerde dapagliflozinin 500 mg'a (önerilen dozun 50 katı) kadar olan tekli dozlarını takiben QTc aralığı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmemiştir.

Hafif derecede böbrek yetmezliği (eGFR ≥60 ila<90 mL/dk/1,73 m^2) olan hastalar
21 çift kör, aktif kontrollü ve plasebo kontrollü klinik güvenlilik ve etkililik çalışma havuzu, (dapagliflozin monoterapi şeklinde ya da diğer antidiyabetik tedaviler ile kombinasyon halinde) hafif derecede böbrek yetmezliği olan %53 (4906/9339) oranında hasta içermektedir. Hafif derecede böbrek yetmezliği olan hastaların güvenlilik profili genel popülasyon ile benzerdir.

Klinik güvenlilik ve etkililik
Klinik çalışmalar
HbA1c değerlerindeki düşüş üzerindeki etkisini incelemek üzere dapagliflozin/metformin HCl XR kombinasyon tabletler ile yürütülen klinik etkililik çalışması bulunmamaktadır. Dapagliflozin/Metformin HCl XR'nin eşzamanlı uygulanan dapagliflozin ve metformin hidroklorür uzatılmış salımlı (XR) tabletleri ile biyoeşdeğer olduğu kabul edilmektedir. Dapagliflozin/Metformin HCl XR ile eşzamanlı uygulanan dapagliflozin ve metformin hidroklorür hızlı salımlı (IR) tabletler arasında bağıl biyoyararlanım çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Metformin hidroklorür XR tabletler ve metformin hidroklorür IR tabletler benzer emilim boyutuna sahip iken (EAA ile ölçülen), XR tabletlerin plazma doruk düzeyleri, aynı dozdaki IR tabletlerin plazma doruk düzeylerinden yaklaşık olarak %20 daha düşüktür (bkz. Bölüm 5.2).

Dapagliflozin ve metformin XR tabletlerin eşzamanlı uygulanması tek başına diyet ve egzersiz ile yeterli düzeyde kontrol sağlanamayan, önceden tedavi görmemiş hastalarda çalışılmıştır. Dapagliflozin ve metformin IR veya XR tabletlerin eşzamanlı uygulanması, metformin ile yeterli düzeyde kontrol sağlanamamış tip 2 diyabeti olan hastalarda incelenmiş ve metformin ile kombinasyon halindeki bir sülfonilüre (glipizid) ile karşılaştırılmıştır. Dapagliflozin ve metformin ile tedavi tüm dozlarda, metformin ile kombinasyon halindeki plasebo ile karşılaştırıldığında HbA1c ve açlık plazma glukoz (AKŞ) değerlerinde klinik olarak ilişkili ve istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlamıştır (başlangıç veya ek tedavide). Cinsiyet, yaş, ırk, hastalık süresi ve başlangıçtaki beden kitle indeksi (BKİ) dahil alt gruplar arasında HbA1c'de azalmalar görülmüştür.

Uzatılmış salımlı metformin ile başlangıç kombinasyonu tedavisi
Metformin XR formülasyonu ile kombinasyon halindeki dapagliflozin 5 mg veya 10 mg ile başlangıç tedavisinin güvenliliğini ve etkililiğini değerlendiren 24 haftalık 2 aktif kontrollü çalışmaya önceden tedavi görmemiş ve yeterli düzeyde kontrol sağlanamamış (HbA1c ≥%7,5 ve ≤%12) tip 2 diyabeti olan toplam 1241 hasta katılmıştır.

Bir çalışmada 638 hasta, 1 haftalık giriş periyodunu takiben 3 tedavi kolundan birine randomize edilmiştir: 10 mg dapagliflozin ve metformin XR (2000 mg/gün dozuna kadar), 10 mg dapagliflozin ve plasebo, veya metformin XR (2000 mg/gün dozuna kadar) ve plasebo. Metformin XR dozu hastalar tarafından tolere edilmesine göre 500 mg'lık artışlarla haftada bir titre edilmiş, 2000 mg medyan dozuna ulaşılmıştır.

Dapagliflozin 10 mg ve metformin XR kombinasyon tedavisi, her iki monoterapi ile karşılaştırıldığında HbA1c ve AKŞ'de istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler ve tek başına metformin XR ile karşılaştırıldığında vücut ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı azalma sağlamıştır (bkz. Tablo 6). Ayrıca dapagliflozin 10 mg monoterapi şeklinde verildiğinde tek başına metformin ile karşılaştırıldığında AKŞ'de istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler ve vücut ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı azalma sağlamıştır ve HbA1c'yi düşürmede metformin XR monoterapisi ile eşit etkililikte olmuştur.

Tablo 6: Metformin XR ile Dapagliflozin Başlangıç Kombinasyon Tedavisinin Aktif Kontrollü Çalışmasında 24. Hafta'daki Sonuçlar (LOCF*)

Etkililik Parametresi	Dapagliflozin 10 mg + Metformin XR	Dapagliflozin 10 mg	Metformin XR
	N=211†	N=219†	N=208†
HbA1c (%)			
Başlangıç (ortalama)	9,1	9,0	9,0
Başlangıca göre değişiklik (düzeltilmiş ortalama‡)	-2,0	-1,5	-1,4
Dapagliflozinden fark (düzeltilmiş ortalama‡) (%95 GA)	-0,5§ (-0,7, -0,3)		
Metformin XR'den fark (düzeltilmiş ortalama‡) (%95 GA)	-0,5§ (-0,8, -0,3)	0,0¶ (-0,2, 0,2)	
HbA1c <%7 değerine ulaşan hastaların yüzdesi başlangıç için düzeltilmiş	%46,6#	%31,7	%35,2
AKŞ (mg/dL)			
Başlangıç (ortalama)	189,6	197,5	189,9
Başlangıca göre değişiklik (düzeltilmiş ortalama‡)	-60,4	-46,4	-34,8
Dapagliflozinden fark (düzeltilmiş ortalama‡) (%95 GA)	-13,9§ (-20,9, -7,0)		
Metformin XR'den fark (düzeltilmiş ortalama‡) (%95 GA)	-25,5§ (-32,6, -18,5)	-11,6# (-18,6, -4,6)	
Vücut ağırlığı (kg)			
Başlangıç (ortalama)	88,6	88,5	87,2
Başlangıca göre değişiklik (düzeltilmiş ortalama‡)	-3,3	-2,7	-1,4
Metformin XR'den fark (düzeltilmiş ortalama‡) (%95 GA)	-2,0§ (-2,6, -1,3)	-1,4§ (-2,0, -0,7)	

***** LOCF: İleri taşınan (kurtarma tedavisi uygulanan hastalarda kurtarma öncesinde) son gözlem.

† Kısa süreli çift kör dönem sırasında çift kör çalışma ilacından en az bir doz alan tüm randomize hastalar.

‡ Başlangıç değeri için düzeltilmiş en düşük kareler ortalaması.

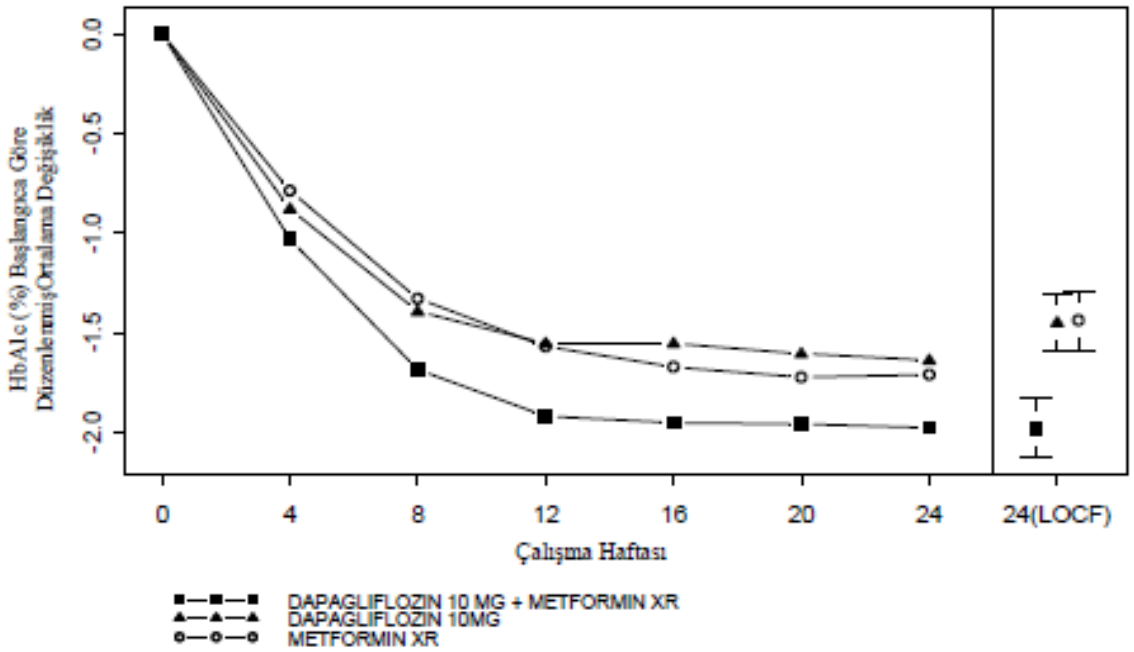
§ p-değeri <0,0001.

¶ Metformin XR karşısında eşit etkililik.

p değeri<0,05.

İkinci bir çalışmada 603 hasta 1 haftalık giriş periyodundan sonra 3 tedavi kolundan birine randomize edilmiştir:

Şekil 2: Metformin XR ile Dapagliflozin Başlangıç Kombinasyon Tedavisinin 24 Haftalık Aktif Kontrollü Çalışmasında HbA1c (%) Değerinde Zamanla Başlangıca Göre Düzeltilmiş Ortalama Değişiklik



Grafiğin sol kısmı: Başlangıca göre düzeltilmiş ortalama değişiklik değerleri, boylamsal tekrarlı ölçümler modeline dayalıdır. Çalışmayı tamamlayan, hem başlangıçta hem de 24. haftada HbA1c değerleri olan, kurtarma tedavisi olmayan randomize gönüllüleri içerir.
24. hafta için grafiğin sağ kısmı (LOCF): Başlangıca göre düzeltilmiş ortalama değişiklik ve %95 GA değerleri ANCOVA modeline dayalıdır. Başlangıçta ve başlangıç sonrasında kurtarma tedavisinden önce en az bir HbA1c değeri olan randomize gönüllüleri içerir.

İkinci bir çalışmada 603 hasta 1 haftalık giriş periyodundan sonra 3 tedavi kolundan birine randomize edilmiştir: Dapagliflozin 5 mg ve metformin XR (2000 mg/gün dozuna kadar), dapagliflozin 5 mg ve plasebo, veya metformin XR (2000 mg/gün dozuna kadar) ve plasebo.
Metformin XR dozu tolerabiliteye bağlı olarak 500 mg'lık artışlarla haftada bir titre edilmiş, 2000 mg medyan dozuna ulaşılmıştır.

Dapagliflozin 5 mg ve metformin XR (2000 mg/gün dozuna kadar), dapagliflozin 5 mg ve plasebo veya metformin XR (2000 mg/gün dozuna kadar) ve plasebo. Metformin XR dozu tolerabiliteye bağlı olarak 500 mg'lık artışlarla haftada bir titre edilmiş, 2000 mg medyan dozuna ulaşılmıştır.

Dapagliflozin 5 mg ve metformin XR kombinasyon tedavisi, her iki monoterapi ile karşılaştırıldığında HbA1c ve AKŞ'de istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler ve tek başına metformin XR ile karşılaştırıldığında vücut ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı azalma sağlamıştır (bkz. Tablo 7).

Tablo 7: Metformin XR ile Dapagliflozin Başlangıç Kombinasyon Tedavisinin Aktif Kontrollü Çalışmasında 24. Hafta'daki Sonuçlar (LOCF*)

Etkililik Parametresi	Dapagliflozin 5 mg + Metformin XR	Dapagliflozin 5 mg	Metformin XR
	N=194†	N=203†	N=201†
HbA1c (%)			
Başlangıç (ortalama)	9,2	9,1	9,1
Başlangıca göre değişiklik (düzeltilmiş ortalama‡)	-2,1	-1,2	-1,4
Dapagliflozinden fark (düzeltilmiş ortalama‡) (%95 GA)	-0,9§ (-1,1, -0,6)		
Metformin XR'den fark (düzeltilmiş ortalama‡) (%95 GA)	-0,7§ (-0,9, -0,5)		
HbA1c <%7 değerine ulaşan hastaların yüzdesi başlangıç için düzeltilmiş	%52,4¶	%22,5	%34,6
AKŞ (mg/dL)			
Başlangıç (ortalama)	193,4	190,8	196,7
Başlangıca göre değişiklik (düzeltilmiş ortalama‡)	-61,0	-42,0	-33,6
Dapagliflozinden fark (düzeltilmiş ortalama‡) (%95 GA)	-19,1§ (-26,7, -11,4)		
Metformin XR'den fark (düzeltilmiş ortalama‡) (%95 GA)	-27,5§ (-35,1, -19,8)		
Vücut ağırlığı (kg)			
Başlangıç (ortalama)	84,2	86,2	85,8
Başlangıca göre değişiklik (düzeltilmiş ortalama‡)	-2,7	-2,6	-1,3
Metformin XR'den fark (düzeltilmiş ortalama‡) (%95 GA)	-1,4§ (-2,0, -0,7)		

***** LOCF: İleri taşınan (kurtarma tedavisi uygulanan hastalarda kurtarma öncesinde) son gözlem.

† Kısa süreli çift kör dönem sırasında çift kör çalışma ilacından en az bir doz alan tüm randomize hastalar.

‡ Başlangıç değeri için düzeltilmiş en düşük kareler ortalaması.

§ p-değeri <0,0001.

¶ p değeri<0,05.

Metformin hızlı salımına ek tedavi

Metformin ile kombinasyon halindeki dapagliflozinin değerlendirilmesine yönelik 24 haftalık plasebo kontrollü bir çalışmaya glisemik kontrolü yeterli düzeyde sağlanamamış (HbA1c ≥%7 ve ≤%10) toplam 546 tip 2 diyabet hastası randomize edilmiştir. En az 1500 mg/gün dozunda metformin tedavisi alan hastalar plasebonun uygulandığı tek kör, 2 haftalık giriş dönemini

tamamladıktan sonra randomize edilmiştir. Giriş dönemini takiben uygun hastalar, mevcut metformin dozlarına ek olarak dapagliflozin 5 mg, dapagliflozin 10 mg veya plaseboya randomize edilmiştir.

Metformine ek tedavi olarak dapagliflozin 10 mg, 24. Hafta'da plasebo ile karşılaştırıldığında HbA1c ve AKŞ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler ve vücut ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı azalma sağlamıştır (bkz. Tablo 8). Plasebo ve metformine kıyasla sistolik kan basıncında başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı (iki dozda da $p<0,05$) ortalama değişiklikler dapagliflozin 5 mg veya 10 mg ve metformin ile sırasıyla -4.5. mmHg ve -5,3 mmHg olmuştur.

Tablo 8: Metformin ile Ek Tedavi Kombinasyonu Halinde Dapagliflozinin Plasebo Kontrollü Çalışmasının 24 Haftalık Sonuçları (LOCF*)

Etkililik Parametresi	**Dapagliflozin 10 mg + Metformin N=135†**	**Dapagliflozin 5 mg + Metformin N=137†**	**Plasebo + Metformin N=137†**
HbA1c (%)			
Başlangıç (ortalama)	7,9	8,2	8,1
Başlangıca göre değişiklik (düzeltilmiş ortalama‡)	-0,8	-0,7	-0,3
Plasebodan fark (düzeltilmiş ortalama‡) (%95 GA)	-0,5§ (-0,7, -0,3)	-0,4§ (-0,6, -0,2)	
HbA1c <%7 değerine ulaşan hastaların yüzdesi başlangıç için düzeltilmiş	%40,6¶	%37,5¶	%25,9
AKŞ (mg/dL)			
Başlangıç (ortalama)	156,0	169,2	165,6
24. Haftada başlangıca göre değişiklik (düzeltilmiş ortalama‡)	-23,5	-21,5	-6,0
Plasebodan fark (düzeltilmiş ortalama‡) (%95 GA)	-17,5§ (-25,0, -10,0)	-15,5§ (-22,9, -8,1)	
1. Haftada başlangıca göre değişiklik (düzeltilmiş ortalama‡)	-16,5§ (N=115)	-12,0§ (N=121)	-1,2 (N=126)
Vücut ağırlığı (kg)			
Başlangıç (ortalama)	86,3	84,7	87,7
Başlangıca göre değişiklik (düzeltilmiş ortalama‡)	-2,9	-3,0	-0,9
Plasebodan fark (düzeltilmiş ortalama‡) (%95 GA)	-2,0§ (-2,6, -1,3)	-2,2§ (-2,8, -1,5)	

***** LOCF: İleri taşınan (kurtarma tedavisi uygulanan hastalarda kurtarma öncesinde) son gözlem.
† Kısa süreli çift kör dönem sırasında çift kör çalışma ilacından en az bir doz alan tüm randomize hastalar.
‡ Başlangıç değeri için düzeltilmiş en düşük kareler ortalaması.
§ plasebo + metformine karşı p değeri <0,00001.
¶ plasebo + metformine karşı p değeri <0,05.

Hızlı salımlı metformin tedavisine ek olarak aktif glipizid kontrollü çalışması
52 haftalık, bir aktif-kontrollü eşit-etkinlik çalışmasında (52 ve 104 haftalık uzatma dönemleriyle birlikte), yetersiz glisemi kontrolü olan kişilerde (HbA1c >%6,5 ve ≤%10) metformine ek olarak bir sülfonilüre (glipizid) uygulamasıyla karşılaştırılarak metformine ek olarak verilen dapagliflozin değerlendirilmiştir. Glipizid ile karşılaştırıldığında 52. haftadaki sonuçlar başlangıca göre benzer bir ortalama HbA1c azalması olduğunu göstermiş, dolayısıyla eşit-etkinliği ortaya koymuştur (bkz. Tablo 9). 104. haftada, HbA1c'de başlangıca göre düzeltilmiş ortalama değişim dapagliflozin için -%0,32 ve glipizid için -%0,14 olmuştur. 208. haftada, HbA1c'de başlangıca göre düzeltilmiş ortalama değişim dapagliflozin için -%0,10 ve glipizid için -%0,20 olmuştur. 52, 104 ve 208. haftalarda, glipizid ile tedavi edilen grup ile karşılaştırıldığında (sırasıyla %40,8, %47,0 ve %50), dapagliflozin ile tedavi edilen kişilerin anlamlı olarak daha az bir bölümü en az bir hipoglisemi olayı yaşamıştır (sırasıyla %3,5, %4,3 ve %5,0). 104. hafta ve 208. haftada çalışmada kalan kişilerin oranı dapagliflozin ile tedavi edilen grupta %56,2 ve %39,7 ve glipizid ile tedavi edilen grupta %50,0 ve %34,6 olmuştur.

Tablo 9: Metformine Ek Tedavi Olarak Glipizid ile Dapagliflozinin Karşılaştırıldığı Aktif Kontrollü Çalışmada 52. Hafta'daki Sonuçlar (LOCF*)

Etkililik Parametresi	**Dapagliflozin + Metformin N=400†**	**Glipizid + Metformin N=401†**
HbA1c (%)		
Başlangıç (ortalama)	7,7	7,7
Başlangıca göre değişiklik (düzeltilmiş ortalama‡)	-0,5	-0,5
Glipizid + metforminden farklılık (düzeltilmiş ortalama‡) (%95 GA)	-0,0§ (-0,1, -0,1)	
Vücut ağırlığı (kg)		
Başlangıç (ortalama)	88,4	87,6
Başlangıca göre değişiklik (düzeltilmiş ortalama‡)	-3,2	-1,4
Glipizid + metforminden farklılık (düzeltilmiş ortalama‡) (%95 GA)	-4,7§ (-5,1, -4,2)	

* LOCF: İleri taşınan son gözlem.
† Başlangıçta ve en az bir başlangıç sonrası etkililik ölçümü olan randomize ve tedavi edilmiş hastalar.
‡ Başlangıç değeri için düzeltilmiş en düşük kareler ortalaması.
§ Glipizid + metformin ile eşit etkililik.
¶ p değeri <0,0001

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Dapagliflozin/Metformin HCl XR kombinasyon tabletlerin, ayrı tabletler olarak birlikte uygulanan dapagliflozin ve uzatılmış salımlı metformin hidroklorüre karşılık gelen dozlarının eşzamanlı uygulamasının biyoeşdeğer olduğu kabul edilmektedir.

Dapagliflozin/Metformin HCl XR'nin sağlıklı gönüllülerde, açlık durumu ile karşılaştırıldığında standart bir öğün sonrasında uygulanması, hem dapagliflozin hem de uzatılmış salımlı metformin için aynı boyutta maruziyet ile sonuçlanmıştır. Açlık durumu ile karşılaştırıldığında standart öğün, dapagliflozinin plazma doruk konsantrasyonlarında %35 azalmaya ve 1 ila 2 saatlik gecikmeye neden olmuştur. Besinin bu etkisinin klinik açıdan anlamlı olmadığı düşünülmektedir. Besinin, dapagliflozin/metformin HCl XR kombinasyon tabletleri olarak uygulanan metforminin farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur.

Dapagliflozin

Emilim

Dapagliflozinin oral uygulamasını takiben maksimum plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) açlık durumunda genellikle 2 saat içerisinde ulaşılır. C_{maks} ve EAA değerleri, terapötik doz aralığında dapagliflozin dozundaki artış ile birlikte dozla orantılı şekilde artar. 10 mg'lık bir dozun uygulanmasını takiben dapagliflozinin mutlak oral biyoyararlanımı %78'dir. Dapagliflozinin yüksek oranda yağ içeren bir öğün ile uygulanması, açlık durumunda uygulama ile karşılaştırıldığında, C_{maks} değerini %50'ye kadar düşürür ve t_{maks}'ı yaklaşık 1 saat uzatır; ancak EAA'yı değiştirmez. Bu değişikliklerin klinik açıdan anlamlı olmadığı düşünülmektedir ve dapagliflozin aç veya tok karnına uygulanabilir.

Dağılım

Dapagliflozin yaklaşık olarak %91 oranında proteine bağlanır. Böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda proteine bağlanma oranı değişmez.

Biyotransformasyon

Dapagliflozinin metabolizmasına esasen UGT1A9 aracılık eder; CYP aracılı metabolizma insanlarda minör bir klerensi yolağıdır. Dapagliflozin yaygın şekilde metabolize olur, esasen inaktif bir metabolit olan dapagliflozin 3-O-glukuronid elde edilir. Dapagliflozin 3-O-glukuronid, 50 mg'lık [^{14}C]-dapagliflozin dozunun %61'ine karşılık gelir ve insan plazmasında ilaçla ilişkili baskın bileşiktir.

Eliminasyon

Dapagliflozin ve ilgili metabolitleri başlıca renal yolakla elimine olur. 50 mg'lık tek [^{14}C]-dapagliflozin dozunu takiben toplam radyoaktivitenin sırasıyla %75 ve %21'i idrar ve feçesle atılmıştır. İdrarda dozun %2'den azı ana ilaç olarak atılmıştır. Feçeste dozun yaklaşık %15'i ana ilaç olarak atılmıştır. Dapagliflozin için ortalama plazma terminal yarı ömrü (t½) 10 mg'lık tek oral dapagliflozin dozunu takiben yaklaşık olarak 12,9 saattir.

Doğrusal/doğrusalolmayan durum

Dapagliflozin maruziyeti, 0,1 mg ila 500 mg aralığında dapagliflozin dozundaki artış ile orantılı olarak artmıştır ve 24 haftaya kadarki tekrarlı günlük doz uygulamaları ile farmakokinetiğinde zaman içinde değişiklik olmamıştır.

Metformin

Emilim

Tek doz oral uzatılmış salımlı metformin uygulamasını takiben, C_{maks} 7 saatlik medyan değerine

4 ila 8 saat aralığında ulaşılır. Uzatılmış salımlı metformin tabletten metformin emiliminin boyutu (EAA ile ölçüldüğünde), yemekle birlikte verildiğinde yaklaşık %50 artmıştır. Besinin metforminin C_{maks} ve t_{maks} değerleri üzerinde etkisi yoktur.

Dağılım
Uzatılmış salımlı metformin ile dağılım çalışmaları yürütülmemiştir; ancak hızlı salımlı metforminin 850 mg'lık tekli oral dozlarından sonra görünür dağılım hacmi (V/F) ortalama 654 ± 358 L'dir. Metformin, %90'dan daha yüksek oranda proteine bağlanan sülfonilürelerin aksine plazma proteinlerine göz ardı edilebilir düzeyde bağlanır. Metformin eritrositlerin içine dağılır.

Biyotransformasyon
Sağlıklı gönüllülerdeki intravenöz tek doz çalışmaları metforminin idrarla değişmeden atıldığını ve hepatik metabolizma (insanlarda metaboliti belirlenmemiştir) ya da biliyer atılımdan geçmediğini göstermektedir.

Uzatılmış salımlı metformin tabletler ile metabolizma çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Eliminasyon
Renal klerens, kreatinin klerensinden yaklaşık olarak 3,5 kat daha yüksektir. Bu durum metformin eliminasyonun ana yolağının tübüler sekresyon olduğunu göstermektedir. Oral uygulamayı takiben emilen ilacın yaklaşık olarak %90'ı yaklaşık 6,2 saatlik plazma eliminasyon yarı ömrüyle ilk 24 saat içinde böbrekler yoluyla atılmaktadır. Kanda eliminasyon yarı ömrü yaklaşık olarak 17,6 saattir ve eritrosit kütlesinin dağılım kompartmanı olduğu düşünülmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek yetmezliği
Böbrek yetmezliği olan hastalarda metformin kullanımı laktik asidoz riskini artırır. CALİRA-MET XR metformin içerdiğinden orta ila ağır derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3, Bölüm 4.4). Hafif derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Dapagliflozin
Kararlı durumda (7 gün süreyle günde bir kez 20 mg dapagliflozin), hafif, orta veya ağır derecede böbrek yetmezliği (eGFR ile belirlendiği üzere) olan tip 2 diyabet hastalarında geometrik ortalama sistemik dapagliflozin maruziyetleri, böbrek fonksiyonları normal olan tip 2 diyabet hastalarına kıyasla sırasıyla %45, 2,04 kat ve 3,03 kat daha yüksektir. Böbrek yetmezliği olan tip 2 diabetes mellitus hastalarındaki daha yüksek sistemik dapagliflozin maruziyeti, karşılık gelen daha yüksek bir 24 saatlik glukoz atılımı ile sonuçlanmamıştır. Böbrek fonksiyonları normal olan tip 2 diyabet hastalarına göre hafif, orta ve ağır derecede şiddetli böbrek yetmezliği olan tip 2 diyabet hastalarında kararlı durumda 24 saatlik üriner glukoz atılımı sırasıyla %42, %80 ve %90 daha düşük bulunmuştur. Hemodiyalizin dapagliflozin maruziyeti üzerindeki etkisi bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 4.4).

Metformin hidroklorür
Böbrek fonksiyonları azalmış hastalarda (ölçülen kreatinin klerensine dayalı olarak), kreatinin klerensinde azalma ile orantılı olarak metforminin plazma ve kanda yarı ömrü uzar ve renal klerensi azalır.

Karaciğer yetmezliği
Metforminin karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı bazı laktik asidoz olguları ile ilişkilendirilmiştir. CALİRA-MET XR metformin içerdiğinden, karaciğer yetmezliği olan

hastalarda CALİRA-MET XR kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Dapagliflozin
Tek doz 10 mg dapagliflozin uygulamasını takiben hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf A ve B) olan hastalarda dapagliflozinin ortalama C_{maks} ve EAA değerleri, sağlıklı eşleştirilmiş kontrol gönüllülerine kıyasla sırasıyla %12 ve %36'ya kadar daha yüksek olmuştur. Bu farklılıkların klinik açıdan anlamlı olduğu düşünülmemektedir. Ağır derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalarda dapagliflozinin ortalama C_{maks} ve EAA değerleri eşleştirilmiş sağlıklı kontrol gönüllüleri ile karşılaştırıldığında sırasıyla %40 ve %67'ye kadar daha yüksek olmuştur.

Metformin hidroklorür
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda metformin ile farmakokinetik çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Yaşlı hastalarda
Dapagliflozin
Popülasyon farmakokinetiği analizine dayalı olarak, dapagliflozinin sistemik maruziyetleri üzerinde yaşın klinik olarak anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır; dolayısıyla herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir.

Metformin hidroklorür
Sağlıklı yaşlı gönüllülerde metformin ile gerçekleştirilen kontrollü farmakokinetik çalışmalardan elde edilen sınırlı veriler, sağlıklı genç gönüllülere kıyasla metforminin toplam plazma klerensinin düştüğünü, yarı ömrün uzadığını ve C_{maks} değerinin arttığını göstermektedir. Bu veriler metformin farmakokinetiğinde yaşla birlikte ortaya çıkan değişikliklerin temelde böbrek fonksiyonlarındaki değişikliğe karşılık gelebileceği izlenimini vermektedir.

Pediyatrik hastalarda
Dapagliflozin/Metformin HCl XR'nin pediyatrik popülasyondaki farmakokinetiği çalışılmamıştır.

Cinsiyet
Dapagliflozin
Popülasyon farmakokinetiği analizine dayalı olarak, dapagliflozinin sistemik maruziyetleri üzerinde cinsiyetin klinik olarak anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır; dolayısıyla herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir.

Metformin hidroklorür
Metforminin farmakokinetik parametreleri sağlıklı gönüllüler ve tip 2 diyabeti olan hastalar arasında cinsiyete göre analiz edildiğinde anlamlı farklılıklar göstermemiştir (erkek=19, kadın=16). Benzer şekilde, tip 2 diyabeti olan hastalardaki kontrollü klinik çalışmalarda da metforminin antihiperglisemik etkisi erkekler ve kadınlar arasında benzer olmuştur.

Irk
Dapagliflozin
Popülasyon farmakokinetiği analizine dayalı olarak, dapagliflozinin sistemik maruziyetleri üzerinde ırkın (Beyaz, Siyah veya Asyalı) klinik olarak anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır; dolayısıyla herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir.

Metformin hidroklorür
Irka göre metforminin farmakokinetik parametrelerine ilişkin bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Tip 2 diyabeti olan hastalarda metforminin kontrollü klinik çalışmalarında antihiperglisemik etki Beyazlarda (n=249), Siyahlarda (n=51) ve İspanyollarda (n=24) benzer bulunmuştur.

Vücut ağırlığı
Dapagliflozin
Popülasyon farmakokinetiği analizine dayalı olarak, dapagliflozinin sistemik maruziyetleri üzerinde vücut ağırlığının klinik olarak anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır; dolayısıyla herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
CALİRA-MET XR ile karsinojenez, mutajenez veya fertilite bozukluğunu değerlendirmek üzere herhangi bir hayvan çalışması yürütülmemiştir. Aşağıdaki veriler ayrı ayrı dapagliflozin ve metformin ile yürütülen çalışmalardan elde edilen bulguları temel almaktadır.

Dapagliflozin
Dapagliflozin 2 yıllık karsinojenisite çalışmalarında değerlendirilen hiçbir dozda fareler veya sıçanlarda tümörleri indüklememiştir. Farelerdeki oral dozlar erkeklerde 5, 15 ve 40 mg/kg/gün ve dişilerde 2, 10 ve 20 mg/kg/günden oluşurken, sıçanlarda oral dozlar hem erkekler hem de dişiler için 0,5, 2 ve 10 mg/kg/gündür. Farelerde değerlendirilen en yüksek dozlar EAA maruziyeti temel alındığında 10 mg/günlük klinik dozun yaklaşık 72 katı (erkekler) ve 105 katıdır (dişiler). Sıçanlarda en yüksek doz EAA maruziyeti temel alındığında 10 mg/günlük klinik dozun yaklaşık 131 katı (erkekler) ve 186 katıdır (dişiler).

Dapagliflozin Ames mutajenisite analizinde negatif iken, S9 aktivasyonu varlığında ve ≥100 µg/mL konsantrasyonlarında bir dizi in vitro klastojenisite analizinde pozitiftir. Dapagliflozin klinik dozun >2100 katı maruziyet katlarında sıçanlarda mikronukleus veya DNA onarımının değerlendirildiği bir dizi in vivo çalışmada klastojenisite açısından negatiftir.
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda herhangi bir karsinojenisite veya mutajenisite sinyalinin olmaması dapagliflozinin insanlar için genotoksik bir risk teşkil etmediğini düşündürmektedir.

Dapagliflozin sırasıyla erkekler ve dişilerde maksimum önerilen insan dozlarının ≤1708 ve 998 katı maruziyet katlarında tedavi edilen erkek veya dişi sıçanlarda çiftleşme, fertilite veya erken embriyonik gelişim üzerinde bir etkiye sahip değildir.

Bir jüvenil toksisite çalışmasında dapagliflozin genç sıçanlara doğumdan sonra 21. günden itibaren 90. güne kadar 1, 15 veya 75 mg/kg/gün dozlarında direkt olarak uygulandığında, tüm düzeylerde böbrek ağırlıklarında artış ve renal pelvik ve tübüler dilatasyonlar bildirilmiştir. Test edilen en düşük dozda maruziyet, EAA temelinde maksimum klinik dozun 15 katı olmuştur. Jüvenil hayvanlarda gözlenen renal pelvik ve tübüler dilatasyonlar yaklaşık 1 aylık iyileşme döneminde tamamen geriye dönmemiştir.

Bir prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında maternal sıçanlara 6. gestasyon gününden itibaren 21. Laktasyon gününe kadar 1, 15 veya 75 mg/kg/gün dozları uygulanmıştır ve yavrular dolaylı olarak in utero ortamda ve laktasyon süresince ilaca maruz kalmıştır. 75 mg/kg/gün (anne ve yavru dapagliflozin maruziyetleri, klinik dozda insan değerlerinin sırasıyla 1415 ve 137 katı) dozu uygulanarak tedavi edilen dişilerin erişkin yavrularında renal pelvik dilatasyon insidansında veya şiddetinde artış gözlenmiştir. ≥1 mg/kg/gün dozunda (klinik dozun yaklaşık olarak ≥19 katı) yavruların vücut ağırlığında dozla ilişkili azalmalar gözlenmiştir. 1 mg/kg/gün

dozunda ya da klinik dozun yaklaşık olarak 19 katı dozda, gelişim sonlanım noktalarında advers etkiler belirlenmemiştir.

Sıçanlar ve tavşanlardaki embriyo-fetal gelişim çalışmalarında, dapagliflozin, insanlarda organogenezin ilk üç aylık dönemine denk gelen aralıklarla uygulanmıştır. Test edilen dozların herhangi birinde tavşanlarda gelişimsel toksisite gözlenmemiştir. Sıçanlarda dapagliflozin 75 mg/kg/gün ya da 10 mg olan maksimum klinik dozun 1441 katı dozda gerek embriyo ölümüne yol açıcı etki gerekse teratojenik etki göstermemiştir. Sıçanlarda daha yüksek dozlarda kan damarlarında, kaburga kemiklerinde, omurgada, göğüs kemiğinin üst bölümünde malformasyonlar ve fetüslerde iskelet varyasyonları gözlenmiştir (≥150 mg/kg veya 10 mg klinik dozun 2344 katı dozda).

Metformin hidroklorür
Sıçanlarda (104 haftalık dozlama süresi) ve farelerde (91 haftalık dozlama süresi) sırasıyla 900 ve 1500 mg/kg/güne varan dozlarda uzun süreli karsinojenisite çalışmaları yürütülmüştür. Bu dozların her ikisi de vücut yüzey alanı karşılaştırmaları temelinde 2000 mg'lık maksimum önerilen insan dozunun yaklaşık 4 katıdır. Dişi veya erkek farelerde metformin ile karsonjenisite kanıtına rastlanmamıştır. Benzer şekilde, erkek sıçanlarda metformin ile tümörijenik potansiyel gözlenmemiştir. Bununla birlikte, 900 mg/kg/gün ile tedavi edilen dişi sıçanlarda benign stromal uterus poliplerinin insidansında artış mevcuttur.

Aşağıda belirtilen in vitro testlerde metforminin mutajenik potansiyeline dair bir kanıta rastlanmamıştır: Ames testi (S. typhimurium), gen mutasyonu testi (fare lenfoma hücreleri) veya kromozom sapması testi (insan lenfositleri). İn vivo fare mikronukleus testinden elde edilen bulgular da negatiftir.
Erkek veya dişi sıçanların fertilitesi, vücut yüzey alanı karşılaştırmaları temelinde maksimum önerilen insan dozunun yaklaşık 3 katı olan 600 mg/kg/gün kadar yüksek dozlarda uygulanan metforminden etkilenmemiştir.

Metformin, 600 mg/kg/güne kadar olan dozlarda sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik değildir. 600 mg/kg/gün dozu, vücut yüzey alanı karşılaştırmalarına dayalı olarak sıçanlarda ve tavşanlarda sırasıyla 2000 mg maksimum önerilen insan dozunun değerinin yaklaşık 2 ve 6 katı maruziyetine karşılık gelmektedir. Fetal konsantrasyonların belirlenmesi metformin için kısmi plasenta bariyerini göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Karboksimetilselüloz sodyum
Hidroksipropil metilselüloz
Sodyum stearil fumarat
Mikrokristalin selüloz
Laktoz susuz (Sığır kaynaklı laktoz)
Kroskarmelloz sodyum
Kolloidal silikon dioksit
Saf su

Kaplama malzemesi
Polivinil alkol
Makrogol/PEG
Talk
Titanyum dioksit (E171)
Sarı demiroksit (172)
Kırmızı demiroksit (172)
Siyah demiroksit (172)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25ºC altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

56 film kaplı tablet içeren Alu - Alu folyo blister ve karton kutu ambalaj

6.6. Beşerî tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
34394 Şişli – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2025/315

9. İLK RUHSAT TARİHİ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.07.2025
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

11.08.2025