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 5 mg/1000 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Dapagliflozin	5 mg
Metformin hidroklorür	1000 mg

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Sarı, oval, bikonveks film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CALİRA-MET, tip 2 diabetes mellitusu olan erişkin hastalarda glisemik kontrolü iyileştirmek için diyet ve egzersize ek olarak aşağıdaki durumlarda endikedir:

- Tek başına metforminin tolere edilebilen maksimum dozu ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda,
- Metformin ve diyabet tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarla yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda bu ilaçlarla kombine olarak,
- Dapagliflozin ve metforminin ayrı ayrı kullanılan tabletlerinin kombinasyonu ile halen tedavi edilmekte olan hastalarda.

Tedavilerin kombinasyonu, glisemik kontrol ve kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkileri ve çalışılan popülasyonlar ile ilgili çalışma sonuçları için, bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.1.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Renal fonksiyonu normal olan erişkinler (glomerüler filtrasyon hızı [GFR] ≥ 90 ml/dak)

Önerilen doz günde iki defa bir tablettir. Her bir tablet 5 mg dapagliflozin ve 1000 mg metformin içermektedir.

Diyabet tedavisinde metformin monoterapisi veya metforminin diğer tıbbi ürünlerle kombinasyonunda yetersiz kontrol edilen hastalarda

Diyabet tedavisi için metforminin tek başına veya diğer tıbbi ürünlerle kombinasyonu şeklinde uygulanan hastalar bir toplam günlük doz CALİRA-MET'i, halihazırda alınan 10 mg dapagliflozin ve metforminin toplam günlük dozuna veya terapötik olarak en yakın uygun doza

eşdeğer olarak almalıdır. CALİRA-MET ile insülin veya sülfonilüre gibi insülin salgılatıcı bir ilaç kombinasyon halinde kullanıldığında, hipoglisemi riskini azaltmak için insülinin veya insülin salgılatıcı ilacın daha düşük bir dozu düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Ayrı tabletlerde dapagliflozin ve metformin eş zamanlı verilirken geçiş yapılan hastalarda
Dapagliflozin (10 mg toplam günlük doz) ve metformini eş zamanlı kullanan hastalarda, CALİRA-MET'e geçiş sırasında dapagliflozin ve metformin daha önceden verilmekte olduğu veya terapötik olarak en yakın uygun dozlarda uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Metformin içeren ürünlerle tedaviye başlamadan önce ve daha sonra en azından yılda bir kez GFR değerlendirilmelidir. Böbrek bozukluğunda ilerleme riski daha da artmış olan hastalarda ve yaşlılarda böbrek fonksiyonu daha sık değerlendirilmelidir (örneğin 3-6 ayda bir).

Metforminin günlük maksimum dozu tercihen günde 2-3 doza bölünmelidir. [GFR] < 60 ml/dak olan hastalarda laktik asidoz riskini arttırabilen faktörler (bkz. Bölüm 4.4) metformine başlamayı düşünmeden önce gözden geçirilmelidir.

Uygun CALİRA-MET kombinasyon dozu yok ise, sabit doz yerine ayrı ayrı tabletler halinde tedavi uygulanmalıdır.

Tablo 1. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması

GFR mL/dak	Metformin	Dapagliflozin
60-89	Maksimum günlük doz 3000 mg'dır. Böbrek fonksiyonunda azalmayla ilişkili olarak doz azaltımı düşünülebilir.	Maksimum toplam günlük doz 10 mg'dır.
45-59	Maksimum günlük doz 2000 mg'dır. Başlangıç dozu maksimum dozun en fazla yarısıdır.	Maksimum toplam günlük doz 10 mg'dır.
30-44	Maksimum günlük doz 1000 mg'dır. Başlangıç dozu maksimum dozun en fazla yarısıdır.	Maksimum toplam günlük doz 10 mg'dır. Dapagliflozinin glukoz düşürücü etkisi azalır.
<30	Metformin kontrendikedir.	Maksimum toplam günlük doz 10 mg'dır. Sınırlı sayıda deneyim olduğu için GFR <25 ml/dk olan hastalarda dapagliflozin tedavisine başlanması önerilmez. Dapagliflozinin glukoz düşürücü etkisi muhtemel yoktur.

Karaciğer yetmezliği:
CALİRA-MET karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Geriyatrik popülasyon (≥ 65 yaş):
Metformin kısmen böbrekler yolu ile vücuttan atıldığından ve yaşlı hastalar azalmış böbrek fonksiyonuna sahip olmaya daha yatkın olduğundan CALİRA-MET, yaş ilerledikçe dikkatli

kullanılmalıdır. Metformin ile ilişkili laktik asidozun önlenmesine yardımcı olması için özellikle yaşlı hastalar olmak üzere böbrek fonksiyonlarının takip edilmesi gereklidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). Dapagliflozin ile hacim deplesyonu riski de göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

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

Uygulama şekli:
CALİRA-MET, genelde, metformin ile ilgili gastrointestinal (GI) yan etkilerin azaltılması için, yemeklerle birlikte günde iki kez verilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar
CALİRA-MET'in kontrendike olduğu durumlar:
- Etkin maddelere veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 6.1);
- Herhangi bir tip akut metabolik asidoz (örn., laktik asidoz, diyabetik ketoasidoz);
- Diyabetik pre-koma;
- Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu (GFR <30 mL/dak) (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2);
- Böbrek fonksiyonunu değiştirme potansiyeline sahip aşağıdakileri içeren akut durumlar:
  - dehidratasyon,
  - şiddetli enfeksiyon,
  - şok,
- Dokularda hipoksiye yol açabilen, aşağıdakiler dahil akut veya kronik hastalık:
  - kalp veya solunum yetmezliği,
  - yakın tarihte miyokard infarktüsü,
  - şok;
- Karaciğer yetmezliği (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2);
- Akut alkol intoksikasyonu, alkolizm (bkz. Bölüm 4.5);

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Laktik asidoz:
Seyrek fakat ciddi bir metabolik komplikasyon olan laktik asidoz en sık olarak böbrek fonksiyonunda akut kötüleşme veya kalp-solunum hastalığı ya da sepsis varlığında ortaya çıkar. Böbrek fonksiyonunda akut kötüleşme olduğunda metformin birikimi meydana gelir ve bu durum, laktik asidoz riskini arttırır.

Dehidratasyon (şiddetli diyare veya kusma, ateş veya sıvı alımında azalma) durumunda CALİRA-MET geçici olarak bırakılmalıdır ve doktora başvurulması önerilmelidir.

Böbrek fonksiyonunda akut bozulmaya yol açabilen tıbbi ürünler (örn., antihipertansifler, diüretikler ve non-steroid antienflamatuar ilaçlar (NSAEİ'lar)), metformin ile tedavi edilen hastalarda dikkatle başlatılmalıdır. Laktik asidoz için diğer risk faktörleri aşırı alkol alımı, karaciğer yetersizliği, yeterli düzeyde kontrol edilmeyen diyabet, ketoz, uzun süren açlık ve hipoksiye bağlı durumlar ile birlikte laktik asidoza yol açabilen tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Hastalar ve/veya hasta yakınları laktik asidoz riski konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktik asidoz asidotik dispne, abdominal ağrı, kas krampları, asteni ve hipotermiyi takiben

komayla karakterizedir. Şüpheli semptomlar gözlenmesi durumunda hasta CALİRA-MET almayı bırakmalı ve derhal tıbbi yardım almalıdır. Tanıya ilişkin laboratuvar bulguları kan pH düzeyinde düşüş (<7,35), plazma laktat düzeylerinde 5 mmol/l'nin üzerine artış, anyon açığı ve laktat/pirüvat oranında artışı içerir.

Böbrek yetmezliği
Dapagliflozinin glukoz düşürücü etkisi böbrek fonksiyonuna bağlı olup, GFR değeri <45 mL/dak olan hastalarda–azalmaktadır ve ağır derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda ise etkililik göstermemesi olasıdır (bkz. Bölüm 4.2, 5.1 ve 5.2).

Metformin böbreklerden atılır, orta ve ağır derecede böbrek yetmezliği laktik asidoz riskini arttırmaktadır (bkz. Bölüm 4.4). Böbrek fonksiyonu tedaviye başlanmadan önce ve tedaviden sonra düzenli olarak değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2). Metformin, GFR değeri < 30 mL/dak düzeyinin altında olan hastalarda kontrendikedir ve renal fonksiyonda değişikliğe neden olan durumların varlığında geçici olarak durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonunun azalması sık görülen ve asemptomatik bir durumdur. Örn. anti-hipertansif veya diüretik ilaçların kullanılmasına veya bir NSAEİ ile tedaviye başlanıldığında böbrek fonksiyonunda yetersizlik olabileceği durumlarda dikkatli olunmalıdır.

Vücut sıvı dengesinin bozulması ve/veya hipotansiyon riski olan hastalarda kullanımı
Dapagliflozin etki mekanizmasına bağlı olarak, diürezi arttırır ve bu da klinik çalışmalarda gözlenen hafif kan basıncı düşüşüne yol açabilir (bkz. Bölüm 5.1). Bu etki, kan glukoz konsantrasyonları çok yüksek olan bireylerde daha belirgin olabilir.

Anti-hipertansif tedavi almakta olup hipotansiyon öyküsü olan hastalar ya da yaşlı hastalar gibi, kan basıncında dapagliflozin kaynaklı bir düşüşün risk oluşturabileceği hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Vücut sıvı dengesini bozabilen eşzamanlı durumlar (örneğin gastrointestinal hastalık) mevcut olduğunda, vücut sıvı dengesinin (örn., fiziksel muayene, kan basıncı ölçümleri, hematokrit ve elektrolitleri içeren laboratuvar testleri) dikkatle izlenmesi önerilmektedir. Vücut sıvı dengesinde bozulmaların geliştiği hastalarda, kayıp düzeltilene kadar dapagliflozin tedavisine geçici olarak ara verilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.8).

Diyabetik 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 uyuklama gibi spesifik olmayan semptomların ortaya çıkması durumunda diyabetik ketoasidoz riski dikkate alınmalıdır. Eğer bu semptomlar ortaya çıkarsa, kan glukoz düzeyinden bağımsız olarak hastalar derhal ketoasidoz açısından değerlendirilmelidir.

DKA şüphesi veya tanısı olan hastaların dapagliflozin ile tedavisi hemen durdurulmalıdır.

Majör cerrahi prosedürler ya da akut ciddi tıbbi hastalıklar nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda tedavi kesilmelidir. Bu hastalarda ketonların izlenmesi önerilir. Keton seviyelerinin

kandaki ölçümü idrara tercih edilir. Keton değerleri normale döndüğünde ve 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.

Dapagliflozin/Metformin hidroklorürün tip 1 diyabet bulunan hastalardaki güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir ve dapagliflozin/metformin hidroklorür, 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.

Perineal nekrotizan fasiit (Fournier kangreni)
SGLT2 inhibitörleri kullanan kadın ve erkek hastalarda pazarlama sonrasında perineal nekrotizan fasiit (Fournier kangreni olarak da bilinir) vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu acil cerrahi müdahale ve antibiyotik tedavisi gerektiren nadir ancak ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit edici bir olaydır.

Hastalara, ateş veya halsizlik ile birlikte, genital veya perineal bölgede ağrı, hassasiyet, eritem veya şişlik semptomlarının bir kombinasyonunu yaşamaları durumunda tıbbi yardım almaları önerilmelidir. Nekrotizan fasiitin öncesinde ürogenital enfeksiyon veya perineal apse ortaya çıkabileceği bilinmelidir. Fournier kangreninden şüphelenildiği takdirde CALİRA-MET kesilmeli ve acil tedavi (antibiyotikler ve cerrahi debridman dahil) başlatılmalıdır.

İdrar yolu enfeksiyonları
İdrarla glukoz atılımı, idrar yolu enfeksiyonu riskinde artış ile ilişkili olabilir; bu nedenle piyelonefrit veya ürosepsis tedavisi sırasında dapagliflozine geçici olarak ara verilmesi düşünülmelidir.

Yaşlı hastalar (≥65)
Yaşlı hastalarda vücut sıvı dengesini bozulma riski daha fazladır ve diüretiklerle tedavi edilme olasılıkları daha yüksektir.

Yaşlı hastalarda böbrek işlev bozukluğunun olma olasılığı ve/veya bu hastaların böbrek fonksiyonlarında değişikliklere neden olabilecek anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-I) ve anjiyotensin II tip I reseptör blokerleri (ARB) gibi anti-hipertansif tıbbi ürünlerle tedavi görüyor olma olasılığı daha yüksektir. Tüm hastalarda olduğu gibi yaşlı hastalarda da böbrek fonksiyonu ile ilgili aynı öneriler geçerlidir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4, 4.8 ve 5.1).

Kalp yetmezliği
NYHA sınıf IV'te dapagliflozin ile deneyim sınırlıdır.

Alt ekstremite ampütasyonları
Bir başka SGLT2 inhibitörüyle tip 2 diyabette yapılan uzun süreli klinik çalışmalarda, alt ekstremite ampütasyon vakalarında (esas olarak ayak başparmağı) bir artış gözlenmiştir. Bunun bir sınıf etkisi oluşturup oluşturmadığı bilinmemektedir. Diyabetli hastalara rutin önleyici ayak bakımı konusunda bilgi verilmesi önemlidir.

İdrar laboratuvar değerlendirmeleri
Etki mekanizması nedeniyle, dapagliflozin almakta olan hastaların idrarlarında glukoz testi pozitif sonuç verecektir.

İyotlu kontrast madde ile radyolojik çalışmalar
İntravasküler iyotlu kontrast ajanların uygulanması, metformin birikmesi laktik asidoz riskinin artışı ile sonuçlanan nefropatiye yol açmıştır. İyotlu kontrast görüntüleme zamanında ya da öncesinde CALİRA-MET kesilmelidir. Görüntüleme prosedüründen 48 saat sonra eGFR yeniden değerlendirilir ve eğer böbrek fonksiyonu stabil ise yeniden CALİRA-MET başlanır.

Cerrahi
Genel, spinal veya epidural anestezi ile gerçekleştirilen ameliyatlarda CALİRA-MET 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
CALİRA-MET metformin içerdiğinden, daha önceden 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 derhal durdurulmalı ve diğer uygun düzeltici önlemler başlatılmalıdır.

Yardımcı maddeler:
Bu tıbbi ürün her "doz"unda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, yani aslında sodyum içermez.

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.

CALİRA-MET için etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Aşağıdaki ifadeler her bir etkin madde hakkında mevcut bilgileri yansıtmaktadır.

Dapagliflozin:
Farmakodinamik etkileşimler
Diüretikler
Dapagliflozin; tiazid ve kıvrım diüretiklerinin diüretik etkilerine katkıda bulunabilir ve dehidratasyon ve hipotansiyon riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

İnsülin ve insülin salgılatıcı ilaçlar
İnsülin ve sülfonilüreler gibi insülin salgılatıcı ilaçlar hipoglisemiye neden olur. Bu nedenle, tip 2 diyabetli hastalarda dapagliflozin ile kombinasyon halinde kullanıldığında, hipoglisemi riskinin azaltılması için insülin veya insülin salgılatıcı ilacın daha düşük dozunun kullanılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Farmakokinetik etkileşimler
Dapagliflozin metabolizması başlıca UDP glukuronoziltransferaz 1A9 (UGT1A9) aracılı glukuronit konjugasyonu yoluyladır.

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

Diğer tıbbi ürünlerin dapagliflozin üzerindeki etkisi
Sağlıklı bireylerle gerçekleştirilen, özellikle tek doz tasarımın kullanıldığı etkileşim çalışmaları, dapagliflozinin farmakokinetiğinin metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, vogliboz, hidroklorotiyazid, bumetanid, valsartan ya da simvastatin tarafından değiştirilmediğini göstermektedir.

Dapagliflozin ile rifampisinin (çeşitli aktif taşıyıcı ve ilaç metabolize edici enzimlerin indükleyicisi) eşzamanlı uygulanmasını takiben sistemik dapagliflozin maruziyetinde (EAA) %22'lik bir düşüş gözlenmiş, ancak 24 saatlik üriner glukoz atılımında klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır. Herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir. Diğer indükleyicilerle (örneğin; karbamazepin, fenitoin, fenobarbital) klinik olarak anlamlı bir etki beklenmemektedir.

Dapagliflozin ile mefenamik asidin (UGT1A9 inhibitörü) eşzamanlı uygulanmasını takiben sistemik dapagliflozin maruziyetinde %55'lik bir artış gözlenmiştir; ancak 24 saatlik üriner glukoz atılımında klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır. Herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir.

Dapagliflozinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi
Sağlıklı bireylerle gerçekleştirilmiş olan, özellikle tek doz tasarımın kullanıldığı etkileşim çalışmalarında, dapagliflozin metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, hidroklorotiyazid, bumetanid, valsartan, digoksin (P-gp substratı) ya da varfarinin farmakokinetiğini (S-varfarin; CYP2C9 substratı), veya varfarinin INR ile ölçüldüğü üzere antikoagülan etkilerini değiştirmemiştir. Tek doz 20 mg dapagliflozin ile simvastatin (CYP3A4 substratı) kombinasyonu simvastatinin EAA değerinde %19 artış ve simvastatin asidin EAA değerinde %31 artış ile sonuçlanmıştır. Simvastatin ve simvastatin asit maruziyetlerindeki artışların klinikte anlamlı olduğu düşünülmemektedir.

1,5-anhidroglusitol (1,5.-AG) Tayini ile Etkileşim
SGLT2 inhibitörleri alan hastalarda glisemik kontrolün değerlendirilmesinde 1,5-AG ölçümleri güvenilir sonuçlar vermediğinden glisemik kontrolün 1,5-AG tayini ile izlenmesi önerilmez. Glisemik kontrolü izlemek için alternatif yöntemlerin kullanımı önerilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Pediyatrik popülasyon
Etkileşim çalışmaları sadece erişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

Metformin:
Önerilmeyen kombinasyonlar
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.

Alkol
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.

İyotlu kontrast ajanları
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 4.2 ve 4.4).

Kullanım önlemini 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 ürünlerle tedavi ve bunların bırakılması sırasında glukoz-düşürücü tıbbi ürünün dozu ayarlanmalıdır.

Bazı diüretikler, örn. selektif siklo-oksijenaz (COX) II inhibitörleri dahil NSAEİ'ler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve özellikle de kıvrım diüretikleri, böbrek fonksiyonunu azaltma potansiyelleri nedeniyle laktik asidoz riskini arttırabilir. Metformin ile kombinasyonu olan bazı ürünler kullanılmaya başlandığında veya kullanıldığında renal fonksiyonun yakından izlenmesi gereklidir.

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 4.2 ve 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
Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlarda dapagliflozin/metformin veya dapagliflozin kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Sıçanlar üzerindeki çalışmalarda, insanlardaki gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerine karşılık gelen dönemde gelişme sürecindeki böbreklerde toksisite gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bu nedenle gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde dapagliflozinin kullanılması önerilmemektedir. 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 (bkz. Bölüm 5.3).

CALİRA-MET gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Dapagliflozinin (ve/veya metabolitlerinin) insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlardaki mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler, dapagliflozin/metabolitlerinin süt ile atıldığını, ayrıca emzirilen yavrularda farmakoloji aracılı etkilerin olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Metformin insanlarda küçük miktarlarda anne sütüne geçmektedir. Yeni doğan/bebekler için risk dışlanamaz.
CALİRA-MET emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Dapagliflozinin insanda fertilite üzerindeki etkisi incelenmemiştir. Erkek ve dişi sıçanlarda dapagliflozin, test edilen herhangi bir dozda fertilite üzerinde bir etki göstermemiştir. Metformin için, hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesi ortaya koymamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
CALİRA-MET'in, araç ve makine kullanma becerisi üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamakta ya da ihmal edilebilir düzeyde etkileri olabilmektedir. Bu tıbbi ürün, başka glukoz düşürücü tıbbi ürünler ile kombinasyon halinde kullanıldığında, hastalara, hipoglisemi riskine karşı dikkatli olmaları önerilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler
CALİRA-MET ile yürütülen hiçbir klinik tedavi çalışması yoktur ancak dapagliflozin/metforminin birlikte uygulanan dapagliflozin ve metformine biyoeşdeğerliği gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.2).

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.

Dapagliflozin
Güvenlilik profilinin özeti
Tip 2 diyabet konulu klinik çalışmalarda, 15.000'den fazla hasta dapagliflozin ile tedavi edilmiştir.

Güvenliliğin ve tolere edilebilirliğin birincil değerlendirmesi, plasebo kontrollü 13 kısa süreli (24 haftaya kadar) çalışmanın önceden tanımlanmış olan birleştirilmiş analizinde 2.360 hasta 10 mg dapagliflozin ile tedavi edilmiş, 2.295 hastaya plasebo uygulanmıştır.

Tip 2 diyabet konulu dapagliflozin kardiyovasküler sonlanımlar çalışmasında (bkz. Bölüm 5.1), 48 aylık bir medyan maruziyet süresi ile 8.574 hasta 10 mg dapagliflozin, 8.569 hasta ise plasebo almıştır. Toplamda dapagliflozin maruziyeti 30.623 hasta yılı olmuştur.
Klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers reaksiyon genital enfeksiyonlar olmuştur.

İstenmeyen reaksiyonların listesi

Aşağıdaki istenmeyen reaksiyonlar plasebo kontrollü dapagliflozin + metforminin klinik çalışmaları, dapagliflozinin klinik çalışmaları, metforminin klinik çalışmaları ve pazarlama sonrası kullanımda tespit edilmiştir. Bunlardan hiçbiri doz ilişkili bulunmamıştır. İstenmeyen reaksiyonlar aşağıda Tablo 2'de sistem organ sınıfı ve sıklığa göre listelenmiştir: Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100, < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000, < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000, < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 2. Dapagliflozin ve metformin hızlı salınım klinik çalışmaları ve pazarlama sonrası verilerde[a] istenmeyen reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Vulvovajinit, balanit ve bağlantılı genital enfeksiyonlar[*,b,c], İdrar yolu enfeksiyonu[*,b,d]	Mantar enfeksiyonu[**]		Perineal nekrotizan fasiit (Fournier kangreni)[b,k]
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipoglisemi (SU veya insülin ile birlikte kullanıldığında)[b]		Hacim kaybı[b,e], Susama hissi[**]	Diyabetik ketoasidoz[b,k,l]	Laktik asidoz, Vitamin B12 eksikliği[h,§]
Sinir sistemi hastalıkları		Tat alma bozukluğu[§], Baş dönmesi			
Gastrointestinal hastalıklar	Gastrointestinal semptomlar[i,§]		Konstipasyon[**], Ağız kuruluğu[**]		
Hepatobiliyer bozukluklar					Karaciğer fonksiyonu bozuklukları[§], Hepatit[§]
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Döküntü[m]			Ürtiker[§], Eritem[§], Prurit[§]
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		Sırt ağrısı[*]			
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Disüri, Poliüri[*,f]	Noktüri[**]		
Üreme sistemi ve meme hastalıkları			Vulvovajinal kaşıntı[**], Genital kaşıntı[**]		
Araştırmalar		Hematokrit yükselmesi[g], Başlangıç tedavisi sırasında renal kreatinin	Başlangıç tedavisi sırasında kanda kreatinin yükselmesi[**,b], Kanda üre		

		klirensinde azalma[b], Dislipidemi[j]	yükselmesi[**], Kilo verme[**]		

[a] Metformin kaynaklı istenmeyen reaksiyonlar, sembolü ile belirlenmiş, dışında kalan glisemik kurtarmadan bağımsız olarak, 24 haftaya kadarki (kısa süreli) veriler

[b] Ek bilgi için aşağıda karşılık gelen bölüme bakınız.

[c] Vulvovajinit, balanit ve bağlantılı genital enfeksiyonlar şunları içerir. Örneğin; ön tanımlı tercih edilen terimler: vulvovajinal mikotik enfeksiyon, vajinal enfeksiyon, balanit, genital fungal enfeksiyon, vulvovajinal kandidiyazis, vulvovajinit, balanit kandida, genital kandidiyazis, genital enfeksiyon, erkek genital enfeksiyonu, penil enfeksiyon, vulvit, bakteriyel vajinit, vulval apse.

[d] Üriner sistem enfeksiyonu bildirilme sıklığına göre sıralanmış şu tercih edilen terimleri içermektedir: üriner sistem enfeksiyonu, sistit, Escherichia üriner sistem enfeksiyonu, genitoüriner sistem enfeksiyonu, piyelonefrit, trigonit, üretrit, böbrek enfeksiyonu ve prostatit.

[e] Hacim kaybı kapsamında şunları içerir, ön tanımlı tercih edilen terimler: dehidratasyon, hipovolemi, hipotansiyon.

[f] Poliüri şu tercih edilen terimleri içermektedir: pollakiüri, poliüri ve idrar çıkışında artış.

[g] Hematokritte başlangıca göre ortalama değişiklik 10 mg dapagliflozin için %2,30 karşısında plasebo için -%0,33'tür. Dapagliflozin 10 mg ile tedavi edilen kişilerin %1,3'ünde >%55'lik hematokrit değerleri bildirilirken, plasebo alan kişilerin %0,4'ünde bu düzey bildirilmiştir.

[h] Uzun süreli metformin tedavisiyle bağlantılı, seyrek olarak görülen klinik olarak belirgin vitamin B12 eksikliği ile sonuçlanabilen B12 vitamininin absorpsiyonunda azalma

[i] Tedavi sırasında sıklıkla bulantı, kusma, ishal karın ağrısı ve iştah kaybı gibi gastrointestinal semptomlar meydana gelir ve birçok durumda kendiliğinden geçmektedir

[j] Plaseboya kıyasla dapagliflozin 10 mg ile 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.

[k] Bakınız Bölüm 4.4

[l] Tip 2 diyabetli hastalar üzerinde gerçekleştirilen kardiyovasküler sonuçlar çalışmasında bildirilmiştir. Sıklık, yıllık oranı temel almaktadır.

[m] Advers reaksiyon, pazarlama sonrası gözlem yoluyla tespit edildi. Döküntü, aşağıdaki tercih edilen terimleri içerir, klinik çalışmalardaki sıklığa göre sıralanmıştır: döküntü, yaygınlaşmış döküntü, kaşıntılı döküntü, maküler döküntü, makülopapüler döküntü, döküntü püstüler, döküntü veziküller ve eritemli döküntü. Aktif ve plasebo kontrollü klinik çalışmalarda (dapagliflozin, N: 5.936, tüm kontrol, N: 3.403), döküntü sıklığı sırasıyla dapagliflozin (%1,4) ve tüm kontroller (%1,4) için benzerdi.

[*] Hastaların ≥%2'sinde ve plaseboya kıyasla dapagliflozin 10 mg ile tedavi edilen hastaların ≥%1'inde ve en az 3 hastada daha raporlanmıştır.

[**] Araştırıcı tarafından hastaların ≥%0,2'sinde çalışma tedavisiyle ilişkisi muhtemel, ilişkisi olası ya da ilişkili olarak bildirilmiştir ve plaseboya kıyasla ≥%1 fazla ve en az 3 fazla kişi dapagliflozin 10 mg ile tedavi edilmiştir.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Dapagliflozin ve metformin

Hipoglisemi

Dapagliflozinin metformin ile kombinasyon halinde alındığı çalışmalarda, dapagliflozin ve metformin ile tedavi edilen grupta %6.9 ve metformin ve plasebo ile tedavi edilen grupta %5.5 ile benzer sıklıkta minör hipoglisemi epizodları bildirilmiştir. Majör hipoglisemi olayı bildirilmemiştir. İlaç naif hastalarda dapagliflozinin metformin ile kombinasyonu için benzer

gözlemler yapılmıştır.

24 haftaya kadar olan, metformin ve bir sülfonilüreye ekleme çalışmasında, majör hipoglisemi epizodu bildirilmemiştir. 10 mg dapagliflozine ek olarak metformin ve bir sülfonilüre alan deneklerin %12,8'inde ve plaseboya ek olarak metformin ve bir sülfonilüre alan deneklerin %3,7'sinde minör hipoglisemi epizodları bildirilmiştir.

Dapagliflozin
Vulvovajinit, balanit ve ilişkili genital enfeksiyonlar
13 çalışmalık güvenlilik havuzunda vulvovajinit, balanit ve ilişkili genital enfeksiyonlar 10 mg dapagliflozin ve plasebo alan gönüllülerin sırasıyla %5,5 ve %0,6'sında bildirilmiştir. Enfeksiyonların çoğunun hafif ila orta şiddetli olduğu görülmüştür ve gönüllüler ilk standart tedavi kürüne yanıt vermiştir. Enfeksiyonlar nadiren dapagliflozin tedavisinin kesilmesine neden olmuştur. Bu enfeksiyonların kadınlarda daha sık ortaya çıktığı gözlenmiştir (dapagliflozin ve plasebo ile sırasıyla %8,4 ve %1,2) ve geçmiş öyküye sahip gönüllülerin rekürren enfeksiyon yaşama olasılığının daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Dapagliflozin kardiyovasküler sonlanım çalışmasında, ciddi genital enfeksiyon advers olayları yaşayan hastaların sayılarının düşük ve dengeli olduğu görülmüştür: dapagliflozin ve plasebo gruplarının her birinde 2 hasta.

Perineumda nekrotizan fasiit (Fournier kangreni)
Dapagliflozin de dahil olmak üzere SGLT2 inhibitörleri alan hastalarda pazarlama sonrasında Fournier kangreni olguları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Tip 2 diabetes mellitus bulunan 17.160 hasta ile yapılan ve medyan maruziyet süresinin 48 ay olduğu dapagliflozin kardiyovasküler sonlanım çalışmasında, biri dapagliflozin ile tedavi edilen grupta ve 5'i plasebo grubunda olmak üzere 6 Fournier kangreni olgusu bildirilmiştir.

Hipoglisemi
Hipoglisemi sıklığının diyabet konulu klinik çalışmalarda arka plan tedavisinin tipine bağlı olduğu görülmüştür.

Monoterapide, metformine ilave ya da sitagliptine ilave (metforminle veya metforminsiz) dapagliflozin çalışmaları için, minör hipoglisemi epizodlarının sıklıkları tedavinin 102. haftasına kadar plasebo dahil tedavi grupları arasında benzer olmuştur (<%5). Tüm çalışmalarda majör hipoglisemi olayları yaygın olmayan sıklıkta gözlenmiştir ve dapagliflozin ya da plasebo uygulanan gruplar arasında benzer olmuştur. İlave sülfonilüre ve ilave insülin tedavilerinin kullanıldığı çalışmalarda hipoglisemi oranları daha yüksek olmuştur (bkz. Bölüm 4.5).

İnsüline ilave çalışmasında, majör hipoglisemi epizodları, 24. ve 104. haftalarda 10 mg dapagliflozin ve insülin ile tedavi edilen bireylerin sırasıyla %0,5'i ve %1,0'ı ve 24. ve 104. haftalarda plasebo ve insülin ile tedavi edilen bireylerin %0,5'inde bildirilmiştir. 24. ve 104. haftalarda, minör hipoglisemi epizodları 10 mg dapagliflozin ve insülin alan bireylerin sırasıyla %40,3'ü ve %53,1'i ve plasebo ile insülin alan bireylerin %34,0'ında ve %41,6'sında bildirilmiştir.

Dapagliflozin kardiyovasküler sonlanım çalışmasında plasebo ile karşılaştırıldığında dapagliflozin tedavisiyle majör hipoglisemi riskinde artış gözlenmemiştir. Majör hipoglisemi olayları dapagliflozinle tedavi uygulanan 58 (%0,7) hastada ve plaseboyla tedavi uygulanan 83 (%1,0) hastada bildirilmiştir.

Vücut sıvı dengesi
13 çalışmalık güvenlilik havuzunda, vücut sıvı dengesine işaret eden reaksiyonlar (dehidratasyon, hipovolemi ya da hipotansiyon bildirimlerini içerir) 10 mg dapagliflozin ve plasebo alan bireylerin sırasıyla %1,1'inde ve %0,7'sinde bildirilmiştir; ciddi olaylar bireylerin <%0,2'sinde meydana gelmiş olup 10 mg dapagliflozin ve plasebo arasında dengelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Dapagliflozin kardiyovasküler sonlanım çalışmasında vücut sıvı dengesine işaret eden olaylar yaşayan hastaların sayısının tedavi grupları arasında dengeli olduğu görülmüştür: dapagliflozin ve plasebo gruplarında sırasıyla 213 (%2,5) ve 207 (%2,4). Ciddi advers olaylar dapagliflozin ve plasebo grubunda sırasıyla 81 (%0,9) ve 70 (%0,8) gönüllüde bildirilmiştir. Yaş, diüretik kullanımı, kan basıncı ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-I)/anjiyotensin II tip 1 reseptör blokerleri (ARB) kullanımı alt gruplarında olayların genel olarak tedavi grupları arasında dengeli olduğu görülmüştür. Başlangıçta eGFR değeri <60 mL/dak/1,73 m^2 olan hastalarda dapagliflozin grubunda vücut sıvı dengesine işaret eden 19 ciddi advers olay, plasebo grubunda ise 13 olay ortaya çıkmıştır.

Diyabetik ketoasidoz
Medyan maruziyet süresinin 48 ay olduğu dapagliflozin kardiyovasküler sonlanım çalışmasında, dapagliflozin 10 mg grubunda 27 hastada, plasebo grubunda ise 12 hastada DKA olayları rapor edilmiştir. Olaylar çalışma periyodu boyunca eşit dağılımlı olarak gerçekleşmiştir. Dapagliflozin grubunda DKA olaylarının görüldüğü 27 hastanın 22'sinin olay sırasında eşzamanlı insülin tedavisi almakta olduğu saptanmıştır. DKA için hızlandırıcı faktörler, bir tip 2 diabetes mellitus popülasyonunda beklendiği şekilde olmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

İdrar yolu enfeksiyonları
13 çalışmalık güvenlilik havuzunda, idrar yolu enfeksiyonları 10 mg dapagliflozin için plaseboya kıyasla daha sık bildirilmiştir (sırasıyla %4,7 karşısında %3,5; bkz. Bölüm 4.4). Enfeksiyonların çoğu hafif ila orta derecede olmuş ve bireyler ilk standart tedavi kürüne yanıt vermiş, nadir durumlarda dapagliflozin tedavisinin kesilmesi gerekmiştir. Bu enfeksiyonlar kadınlar arasında daha sık gözlenmiştir ve öyküsü olan hastaların enfeksiyon nüksü geliştirme olasılığı daha yüksek olmuştur.

Dapagliflozin kardiyovasküler sonlanım çalışmasında ciddi idrar yolu enfeksiyonu olayları 10 mg dapagliflozin ile plasebo ile olandan daha düşük sıklıkta bildirilmiştir; sırasıyla 79 (%0,9) olaya karşılık 109 (%1,3) olay ortaya çıkmıştır.

Kreatinin artışı
Kreatinin artışıyla ilişkili advers reaksiyonlar gruplanmıştır (örn. Renal kreatinin klirensinde azalma, böbrek fonksiyon bozukluğu, kan kreatininde artış ve glomerüler filtrasyon hızında azalma). Bu reaksiyonlar grubu, 10 mg dapagliflozin ve plasebo alan hastaların sırasıyla %3,2 ve %1,8'inde bildirilmiştir. Normal böbrek fonksiyonlu ya da hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda (başlangıç eGFR ≥60 mL/dak/1,73m^2), bu reaksiyonlar grubu 10 mg dapagliflozin ve plasebo alan hastaların sırasıyla %1,3 ve %0,8'inde bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar başlangıç eGFR ≥30 ve <60 mL/dak/1,73m^2 olan hastalarda daha yaygındır (10 mg dapagliflozin alan hastaların %18,5'i ve plasebo alan hastaların %9,3'ü).

Böbrek ile ilişkili advers olaylara sahip olan hastalarda yapılan ileri değerlendirme, hastaların çoğunda başlangıç ile karşılaştırıldığında, serum kreatininde ≤44 mikromol/L (≤0,5 mg/dL) değerlerde değişiklikler olduğunu göstermiştir. Kreatinindeki artışlar sürekli tedavi sırasında genellikle geçici ya da tedavi bırakıldıktan sonra geri dönüşlü olmuştur.

Yaşlı hastalar ve böbrek yetmezliği (60 mL/dak/1,73 m^2'den az eGFR) bulunan hastaların yer aldığı dapagliflozin kardiyovasküler sonlanım çalışmasında, eGFR her iki tedavi grubunda zamanla azalmıştır. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, dapagliflozin grubunda ortalama eGFR 1 yılda hafifçe düşerken, 4 yılda hafifçe yükselmiştir.

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
Hemodiyaliz ile dapagliflozinin uzaklaştırılması çalışılmamıştır. Metformin ve laktatın en etkili uzaklaştırma yöntemi hemodiyalizdir.

Dapagliflozin
Dapagliflozin, 500 mg'a (maksimum önerilen insan dozunun 50 katı) varan tek oral dozlarda sağlıklı bireylerde herhangi bir toksisite göstermemiştir. Bu bireylerin idrarında, bir süre boyunca dozla ilişkili olarak (500 mg doz için en az 5 gün) tespit edilmiştir, glukoz düzeyleri gözlenmiş, dehidratasyon, hipotansiyon ya da elektrolit dengesizliği bildirimi olmamış ve QTc aralığında klinik açıdan anlamlı herhangi bir etki söz konusu olmamıştır. Hipoglisemi insidansı plasebo ile benzer olmuştur. Sağlıklı bireylerde ve tip 2 diabetes mellitusu olan bireylere 2 hafta süreyle 100 mg'a (maksimum önerilen insan dozunun 10 katı) varan günde tek doz rejiminin uygulandığı klinik çalışmalarda, hipoglisemi insidansı plaseboya göre hafif derecede daha yüksek olmuş ve dozla ilişkili olmadığı görülmüştür. Dehidratasyon, hipotansiyon dahil advers reaksiyonların oranları plasebo ile benzer olmuş, böbrek fonksiyonu biyolojik göstergeleri ve serum elektrolitleri gibi laboratuvar parametrelerinde klinik olarak anlamlı, dozla bağlantılı değişiklikler olmamıştır.

Doz aşımı durumunda, hastanın klinik durumunun gerektirdiği şekilde uygun destekleyici tedavi başlatılmalıdır. Dapagliflozinin hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılması çalışılmamıştır.

Metformin
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, 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
Dapagliflozin yüksek derecede potent (Ki: 0,55 nM), selektif ve geri dönüşümlü SGLT2 inhibitörüdür.

Dapagliflozinle sağlanan SGLT2 inhibisyonu, sodyum reabsorbsiyonunda eşzamanlı bir azalmayla, proksimal renal tübülde glomerüler filtrattan glukoz reabsorbsiyonunu azaltır ve üriner glukoz ekskresyonu ve ozmotik diürez ortaya çıkarır. Dolayısıyla dapagliflozin distal tübüle sodyum taşınmasını arttırır ve bu da tübüloglomerüler geribildirimi arttırır ve intraglomeruler basıncı azaltır. Bu, ozmotik diürez ile birlikte, aşırı volüm yüklemesinde azalma, kan basıncında düşüş ve ön yük ve son yükte azalma sağlar ve bunlar kardiyak yeniden modelleme ve renal fonksiyonu koruma üzerinde yararlı etkiler ortaya çıkarabilir. Diğer etkiler arasında hematokrit artısı ve vücut ağırlığında azalma bulunur. Diyabetik hastalarda Dapagliflozinin kardiyak ve renal faydaları yalnızca kan glukozu düşürücü etkiye bağımlı değildir.

Dapagliflozin, böbreklerden glukoz reabsorpsiyonunu azaltarak gerek açlık gerekse post-prandiyal plazma glukoz düzeylerini düşürür, idrarla glukoz atılımı sağlar. Bu glukoz atılımı (glukuretik etki) ilk dozdan sonra gözlenir, 24 saatlik doz uygulama aralığı boyunca süreklidir ve tedavi süresince bu etki korunur. Böbrek tarafından bu mekanizma ile uzaklaştırılan glukoz miktarı, kan glukoz konsantrasyonu ve glomerüler filtrasyon hızına bağlıdır. Dolayısıyla glukoz düzeyi normal olan bireylerde dapagliflozinin hipoglisemiye yol açma eğilimi düşüktür. Dapagliflozin hipoglisemiye cevaben normal endojen glukoz üretimini bozmaz. Dapagliflozin, insülin sekresyonunundan ve insülin etkisinden bağımsız etki gösterir. Dapagliflozin ile yürütülen klinik çalışmalarda beta hücre fonksiyonu için homeostaz model değerlendirmesinde (HOMA beta hücre) düzelme gözlenmiştir.

SGLT2 selektif şekilde böbrekte eksprese olur. Dapagliflozin, periferik dokulara glukoz taşınmasında önemli diğer glukoz taşıyıcılarını inhibe etmez ve glukoz absorpsiyonundan sorumlu, bağırsaktaki başlıca taşıyıcı olan SGLT1'e göre SGLT2 için >1400 kat daha seçicidir. Guttaki majör taşıyıcı glukoz absorpsiyonundan sorumludur.

Metformin

Metformin antihiperglisemik etkilere sahip bir biguaniddir ve hem bazal hem de öğün sonrası plazma glukozunu düşürür. Metformin insülin salınımını uyarmaz; dolayısıyla hipoglisemiye yol açmaz.

Metformin üç mekanizmayla etki gösterebilir:

- Glukoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek karaciğerde glukoz üretiminde azalma sağlar
- Kaslarda, insülin duyarlılığını orta düzeyde artırarak periferde glukoz alımını ve kullanımını artırır
- Barsaktan glukoz emilimini geciktirir.

Metformin glikojen sentetaz üzerinde etki göstererek intraselüler glikojen sentezini uyarır. Metformin membran glukoz taşıyıcılarının spesifik tiplerinin (GLUT-1 ve GLUT-4) taşıma kapasitesini artırır.

Farmakodinamik etkiler

Dapagliflozin

Sağlıklı bireylerde ve tip 2 diabetes mellitusu olan bireylerde dapagliflozin uygulamasından sonra idrarla atılan glukoz miktarında artışlar görülmüştür. 12 hafta süreyle tip 2 diabetes mellitusu olan bireylere uygulanan 10 mg/gün dapagliflozin dozunda gün başına yaklaşık 70 g glukoz atılmıştır (280 kilokalori/gün'e eşdeğer). İki yıl boyunca 10 mg/gün dapagliflozin verilen tip 2 diabetes mellitusu olan bireylerde glukoz atılımının korunduğu yönünde kanıtlar görülmüştür.

Tip 2 diabetes mellitusu olan bireylerde dapagliflozin ile sağlanan üriner glukoz atılımı ayrıca ozmotik diüreze ve idrar hacminde artışa neden olur. 10 mg dapagliflozin ile tedavi edilen tip 2 diabetes mellitusu olan bireylerdeki idrar hacmi artışları 12 hafta süreyle korunmuştur ve yaklaşık 375 mL/gün düzeyinde olmuştur. İdrar hacmindeki artış, idrarla sodyum atılımında, serum sodyum konsantrasyonlarında değişiklikler ile bağlantılı olmayan küçük ve geçici bir artış ile ilişkilendirilmiştir.

Ayrıca idrarla ürik asit atılımı da geçici olarak artmış (3-7 gün) ve buna, serum ürik asit konsantrasyonunda sürekli bir azalma eşlik etmiştir. 24. haftada serum ürik asit konsantrasyonlarındaki düşüşler -48,3 mikromol/L ila -18,3 mikromol/L (-0,87 mg/dL ila -0,33 mg/dL) aralığında olmuştur.

Sağlıklı bireylerde dapagliflozinin günde iki defa 5 mg ve günde bir defa 10 mg dozlamasına ait farmakodinamik karşılaştırması yapılmıştır. Renal glukoz reabsorpsiyonuna ait kararlı hal inhibisyonu ve 24 saatlik peryodun üzerindeki glukoz atılım miktarının her iki dozlama için aynı kaldığı gözlenmiştir.

Metformin

İnsanlarda, glisemiye etkilerinden bağımsız olarak, metformin lipid metabolizması üzerinde olumlu etkilere sahiptir. Bu etkiler kontrollü, orta veya uzun süreli klinik çalışmalarda terapötik dozlarda gösterilmiştir: metformin total kolesterol, LDL-c ve trigliserid düzeylerini düşürür.

Klinik çalışmalarda, metformin kullanımının ya stabil bir vücut ağırlığı veya az miktarda ağırlık kaybı ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Hem glisemi kontrolünün iyileşmesi hem de kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azalması tip 2 diyabet tedavisinin bütünleyici parçalarıdır.

Diyet ve sadece ekzersiz ile kontrolün yetersiz olduğu ve sadece metforminin veya bir DPP-4 inhibitörü (sitagliptin), sülfonilüre veya insülin ile kombinasyonunun yetersiz kontrollü olduğu tip 2 diyabeti olan bireylerde dapagliflozin ve metformin uygulanarak çalışılmıştır. Dapagliflozin ve metformin tedavisi, kontrollü tedaviye kıyasla HbAc1 ve açlık plazma glukozunda tüm dozlarda klinik olarak bağlantılı ve istatistik olarak anlamlı iyileşmeler göstermiştir. Klinik olarak bağlantılı glisemik etkiler 104 haftaya kadar olan uzun süreli uzatma dönemlerinde korunmuştur. Cinsiyet, yaş, ırk, hastalık süresi ve başlangıç vücut kitle indeksini (VKİ) içeren çapraz alt gruplarda HbAc1'de azalmalar görülmüştür. Ayrıca, 24. haftada dapagliflozin ve metforminin kombine tedavileriyle kontrollü tedaviye kıyasla başlangıç vücut kitle indeksinden ortalama değişimlerde klinik olarak bağlantılı ve istatistik olarak anlamlı iyileşmeler görülmüştür. Vücut ağırlığındaki azalmalar 208 haftaya kadar olan uzun süreli uzatma dönemlerinde korunmuştur. Buna ek olarak, günde iki kez dapagliflozin tedavisinin metformine eklenmesinin tip 2 diyabeti olan bireylerde etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında, yetersiz kontrollü tip 2 ve hipertansiyon hastalarında iki adet 12 hafta, plasebo kontrollü çalışmalar yapılmıştır.

Bir kardiyovasküler sonlanım çalışmasında, standart korumaya ek olarak dapagliflozin tedavisi tip 2 diyabet hastalarında kardiyovasküler ve renal olayları azaltmıştır.

Glisemik kontrol

İlave kombinasyon tedavisi

52 haftalık, aktif kontrollü bir eşdeğerlik çalışmasında (52 ve 104 haftalık uzatma periyoduna sahip), glisemik kontrolün yetersiz olduğu bireylerde (HbA1c > %6,5 ve ≤ %10) metformine ilave tedavi olarak bir sülfonilüreye (glipizid) karşı, metformine ilave tedavi olarak dapagliflozin değerlendirilmiştir. Bulgular, glipizide kıyasla HbA1c'de başlangıçtan 52. haftaya kadar benzer bir ortalama azalmayı ve böylece eşdeğerliği göstermiştir (Tablo 3). 104.

haftada, HbA1c'de başlangıca göre düzeltilmiş ortalama değişiklik dapagliflozin için -%0,32 ve glipizid için -%0,14'tür. 208. haftada, Hb1Ac'de başlangıca göre düzeltilmiş ortalama değişiklik dapagliflozin için %-0,10 ve glipizid için %0,20'dir. 52. ve 104. ve 208. haftalarda, glipizid ile tedavi edilen grup ile (sırasıyla %40,8, %47,0, %50,0) karşılaştırıldığında dapagliflozin ile tedavi edilen grupta (sırasıyla %3,5, %4,3 ve %5,0) anlamlı olarak daha düşük bir birey oranında en az bir hipoglisemi olayı yaşanmıştır. 104. ve 208. haftada çalışmaya devam eden birey oranı dapagliflozin ile tedavi edilen grup için %56,2 ve %39,7 ve glipizid ile tedavi edilen grup için %50,0 ve %34,6'dir.

Tablo 3. Metformine ilave tedavi olarak dapagliflozin ile glipizidi karşılaştıran aktif kontrollü çalışmanın 52. hafta sonuçları (LOCF[a])

Parametre	**Dapagliflozin + metformin**	**Glipizid + metformin**
N[b]	400	401
HbA1c (%)		
Başlangıç (ortalama)	7,69	7,74
Başlangıca göre değişiklik[c]	-0,52	-0,52
Glipizid + metforminden farkı[c]	0,00[d]	
(%95 GA[x])	(-0,11, 0,11)	
Vücut ağırlığı (kg)		
Başlangıç (ortalama)	88,44	87,60
Başlangıca göre değişiklik[c]	-3,22	1,44
Glipizid + metforminden farkı[c]	-4,65[*]	
(%95 GA[x])	(-5,14, -4,17)	

[a] LOCF: İleri aktarılan son gözlem

[b] Başlangıçta ve başlangıçtan sonra en az bir etkililik ölçümü olan randomize ve tedavi edilmiş bireyler

[c] Başlangıçtaki değere göre düzeltilen en küçük kareler ortalaması

[d] Glipizid + metformin ile eşit etkililik

[*] p değeri < 0,0001

[x] GA: Güven Aralığı

Dapagliflozinin hem metformin ile hem de sitagliptin, sülfonilüre veya insülin (metformin içeren ilave oral glukoz düşürücü tıbbi ürünler varlığında veya yokluğunda) ile ilave tedavisi, plasebo alan bireyler ile karşılaştırıldığında 24 haftada HbA1c'de istatistiksel olarak anlamlı azalmalar sağlamıştır (p < 0,0001; Tablo 4, 5 ve 6). Günde 2 defa 5 mg dapagliflozin kullanımı plasebo alan bireyler ile karşılaştırıldığında HbA1c'de istatistiksel olarak anlamlı azalmalar sağlamıştır (p < 0,0001; Tablo 4).

24. haftada HbA1c'de gözlenen azalmalar, ilave tedavi kombinasyonu çalışmalarında korunmuştur. Metformine ilave edilme çalışması için, HbA1c'deki azalmalar 102. haftaya kadar korunmuştur (10 mg dapagliflozin ve plasebo için başlangıca göre düzeltilmiş ortalama değişiklik sırasıyla -%0,78 ve %0,02). 48. haftada metformin ve sitagliptin için, 10 mg dapagliflozin ve plasebo için başlangıca göre düzeltilmiş ortalama değişiklik sırasıyla -%0,44 ve %0,15'tir. İnsülin için 104. haftada (metformin içeren ilave oral glukoz düşürücü tıbbi ürünler varlığında veya yokluğunda), HbA1c'deki azalmalara ilişkin olarak 10 mg dapagliflozin ve plasebo için başlangıca göre düzeltilmiş ortalama değişiklik sırasıyla -%0,71 ve -%0,06'dır. 48 ve 104. haftalarda insülin dozu 76 IU/gün'lük ortalama bir dozda 10 mg dapagliflozin ile tedavi edilen bireylerde başlangıca göre stabil kalmıştır. Plasebo grubunda 48

ve 104. haftalarda başlangıca göre sırasıyla 10,5 IU/gün ve 18,3 IU/gün'lük (ortalama doz 84 ve 92 IU/gün) ortalama bir artış söz konusudur. 104. haftada çalışmada kalan birey oranı 10 mg dapagliflozin ile tedavi edilen grup için %72,4'tür ve plasebo grubu için %54,8'dir.

İnsülin ve metformin alan bireylerin ayrı bir analizinde, dapagliflozin ve insülin artı metformin ile tedavi edilen bireylerde görüldüğü gibi HbA1c'de benzer azalmalar görülmüştür. 24 haftada, dapagliflozin artı insülin ve metformin ile tedavi edilen bireylerde HbA1c'deki başlangıca göre değişim -%0.93'tür.

Tablo 4. Metformin ya da metforfim ve sitagliptin ile ilave kombinasyon tedavi olarak dapagliflozine yönelik plasebo kontrollü çalışmaların 24 haftalık sonuçları (LOCF[a])

	İlave kombinasyon tedavisi					
	Metformin[1]		**Metformin[1, b]**		**Metformin[1] ± Sitagliptin[2]**	
	Dapagliflozin 10 mg QD	**Plasebo QD**	**Dapagliflozin 5 mg BID**	**Plasebo BID**	**Dapagliflozin 10 mg QD**	**Plasebo QD**
N[c]	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						
Başlangıç (ortalama)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Başlangıca göre değişiklik[d]	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	0,02
Plaseboya göre fark[d]	-0,54*		-0,35*		-0,40*	
(%95 GA[x])	(-0,74, -0,34)		(-0,52, -0,18)		(-0,58, -0,23)	
HbA1c < %7'ye ulaşan gönüllü yüzdesi						
Başlangıca göre düzeltilen	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
Vücut ağırlığı (kg)						
Başlangıç (ortalama)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Başlangıca göre değişiklik[d]	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Plaseboya göre fark[d]	-1,97*		-1,88***		-1,87*	
(%95 GA[x])	(-2,63, -1,31)		(-2,52, -1,24)		(-2,61, -1,13)	

Kısaltmalar: QD: Günde bir defa; BID: Günde iki defa

[1] Metformin ≥ 1500 mg/gün

[2] Sitagliptin 100 mg/gün

[a] LOCF: İleri aktarılan son gözlem (kurtarma tedavisi yapılan gönüllülerde kurtarma öncesinde)

[b] Plasebo kontrollü 16 haftalık çalışma

[c] Kısa süreli çift kör dönemde çift kör çalışma ilacından en az bir doz almış olan tüm randomize bireyler

[c] Başlangıçtaki değere göre düzeltilen küçük kareler ortalaması

* p değeri < 0,0001; plasebo + oral glukoz düşürücü tıbbi ürüne karşı

** p değeri < 0,05; plasebo + oral glukoz düşürücü tıbbi ürüne karşı

*** Vücut ağırlığındaki yüzde değişim bir anahtar sekonder son noktası olarak (p<0,0001) analiz edilmiştir; vücut ağırlığındaki mutlak değişim nominal p-değeri ile (p<0,0001) analiz edilmiştir

[x] GA: Güven Aralığı

Tablo 5. 24 haftalık, plasebo-kontrollü, ek sülfonilüre ya da metformin ve bir sülfonilüre ile kombine dapagliflozin çalışmalarının sonuçları

	Ek tedavi	
	Sülfonilüre + Metformin[1]	
	Dapagliflozin 10 mg	**Plasebo**
N[a]	108	108
HbA1c (%)[b]		
Başlangıç değeri	8,08	8,24
Başlangıç seviyesine göre değişim[c]	-0,86	-0,17
Plaseboya göre farkı[c]	-0,69*	
(%95 güven aralığı)	(-0,89,-0,49)	
HbA1c < %7 (LOCF) ulasan denekler (%)		
Başlangıç değerine göre düzeltilmiş	31,8*	11,1
Vücut ağırlığı (kg)		
Başlangıç değeri	88,57	90,07
Başlangıç seviyesine göre değişim[c]	-2,65	-0,58
Plaseboya göre farkı[c]	-2,07*	
(%95 güven aralığı)	(-2,79, -1,35)	

[1] Metformin (çabuk- ya da uzatılmış-salımlı formülasyonlar) >1500 mg/gün, ek olarak, deneye katılmadan önce en az 8 hafta boyunca, maksimum dozun en az yarısı olacak şekilde, maksimum tolere edilebilir dozda bir sülfonilüre

[a] Başlangıç seviyesi ve en az 1 başlangıç sonrası etkinlik ölçümü olan randomize ve tedavi edilen hastalar

[b] LRM metoduyla analiz edilmiş HbA1c

[c] Başlangıç değerine göre düzeltilmiş en küçük kareler ortalaması

* plasebo + oral glukoz-düşürücü tıbbi ürün(ler)e göre p-değeri < 0,0001

Tablo 6. İnsülin ile kombinasyon halinde (tek başına veya metformin içeren oral glukoz düşürücü tıbbi ürünlerle birlikte) dapagliflozine yönelik plasebo kontrollü çalışmada 24. hafta sonuçları (LOCF[a])

Parametre	**10 mg dapagliflozin + insülin ± oral glukoz düşürücü tıbbi ürünler**[2]	**Plasebo + insülin ± oral glukoz düşürücü tıbbi ürünler**[2]
N[b]	194	193
HbA1c (%)		
Başlangıç (ortalama)	8,58	8,46
Başlangıca göre değişiklik[c]	-0,90	-0,30
Plaseboya göre fark[c]	-0,60*	
(%95 GA)	(-0,74, -0,45)	
Vücut ağırlığı (kg)		
Başlangıç (ortalama)	94,63	94,21
Başlangıca göre değişiklik[c]	-1,67	0,02
Plaseboya göre fark[c]	-1,68*	
(%95 GA)	(-2,19, -1,18)	
Ortalama günlük insülin dozu (IU)[1]		
Başlangıç (ortalama)	77,96	73,96
Başlangıca göre değişiklik[c]	-1,16	5,08
Plaseboya göre fark[c]	-6,23*	
(%95 GA)	(-8,84, -3,63)	
Ortalama günlük insülin dozunda en az %10 düşüş olan bireyler (%)	19,7	11,0

[a] LOCF: İleri aktarılan son gözlem (eğer gerekmişse ilk insülin dozu yükseltiminden önce veya yükseltildiği gün)

[b] Kısa süreli çift kör dönemde, çift kör çalışma ilacından en az bir doz almış olan tüm randomize bireyler

[c] Oral glukoz düşürücü tıbbi ürün varlığı ve başlangıçtaki değere düzeltilen küçük kareler ortalaması

* p değeri < 0,0001; plasebo + insülin ± oral glukoz düşürücü tıbbi ürüne karşı

** p değeri < 0,05; plasebo + insülin ± oral glukoz düşürücü tıbbi ürüne karşı

[1] İnsülin rejimlerinde (kısa etkili, orta etkili ve bazal insülin dahil) dozun yükseltilmesine yalnızca bireylerin önceden belirlenmiş olan açlık plazma glukozu (AKŞ) kriterlerini karşılaması halinde izin verilmiştir.)

[2] Bireylerin %50'si başlangıçta insülin monoterapisindedir; %50'si insüline ilave olarak 1 veya 2 oral glukoz düşürücü tıbbi ürün(ler) kullanmaktadır. İkinci olarak tanımlanan gruptakilerin %80'i tek başına metformin, %12'si metformin + sülfonilüre tedavisindedir ve kalanlar diğer oral glukoz düşürücü tıbbi ürünler kullanmaktadır.

İlaç-naif hastalarda metformin ile kombinasyon halinde

İlaç-naif hastalarda metformin ile kombinasyon halinde dapagliflozin'in (5 mg veya 10 mg) etkililik ve güvenliliğini her iki ilacın tek başına uygulanmasına kıyasla değerlendirmek üzere iki aktif kontrollü, 24 haftalık çalışmaya yeterli düzeyde kontrol altına alınmayan tip 2 diyabetli (HbA1c ≥ %7,5 ve ≤ %12) toplam 1.236 ilaç-naif hasta katılmıştır.

Metformin (günde 2.000 mg'a kadar) ile kombinasyon halinde 10 mg dapagliflozin tedavisi, kombinasyonun ayrı ayrı bileşenlerine kıyasla HbA1c'de anlamlı iyileşme sağlamış (Tablo 7) ve açlık plazma glukozunda (AKŞ) (kombinasyonun ayrı ayrı bileşenlerine kıyasla) ve vücut ağırlığında (metformine kıyasla) daha fazla düşüşle sonuçlanmıştır.

Tablo 7: İlaç-naif hastalarda dapagliflozin ve metformin kombinasyonunu araştıran aktif kontrollü bir çalışmada 24. hafta sonuçları (LOCF[a])

	Dapagliflozin 10 mg + metformin	**Dapagliflozin 10 mg**	**Metformin**
N[b]	211[b]	219[b]	208[b]
HbA1c (%)			
Başlangıç (ortalama)	9,10	9,03	9,03
Başlangıçtan itibaren değişime[c]	-1,98	-1,45	-1,44
Dapagliflozine kıyasla fark[c] (%95 GA)	−0,53* (−0,74, −0,32)		
Metformine kıyasla fark[c] (%95 CGA)	−0,54* (−0,75, −0,33)	−0,01 (−0,22, 0,20)	

[a] LOCF: son gözlemin ileriye taşınması (kurtarılan hastalar için kurtarma tedavisinden önce).
[b] Kısa süreli çift kör periyotta en az bir doz çift kör çalışma ilacı alan tüm randomize hastalar.
[c] Başlangıç değerleri için ayarlanan en küçük kareler ortalaması.
* p-değeri <0,0001.

Uzatılmış salımlı eksenatid ile kombinasyon tedavisi
28 haftalık çift kör, aktif komparatör-kontrollü bir çalışmada, dapagliflozin ve uzatılmış salımlı eksenatid (bir GLP-1 reseptör agonisti) kombinasyonu, tek başına metformin ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan (HbA1c ≥%8 ve ≤ %12) hastalarda tek başına dapagliflozin ve uzatılmış salımlı eksenatid ile karşılaştırılmıştır. Tüm tedavi gruplarında başlangıca kıyasla HbA1c'de düşüş olmuştur. Dapagliflozin 10 mg ve uzatılmış salımlı eksenatid kombinasyonu uygulanan grupta, başlangıca göre HbA1c'de tek başına dapagliflozin ve uzatılmış salımlı eksenatid ile görülenden daha fazla düşüş gözlenmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Metformin ile kombinasyon halinde tek başına dapagliflozin ve uzatılmış salımlı eksenatide kıyasla dapagliflozin ve uzatılmış salımlı eksenatid kombinasyonunu araştıran 28 haftalık çalışma sonuçları (tedavi amaçlanmış hastalar)

Parametre	**Dapagliflozin 10 mg QD + uzatılmış salımlı eksenatid 2 mg QW**	**Dapagliflozin 10 mg QD + plasebo QW**	**Uzatılmış salımlı eksenatid 2 mg QW + plasebo QD**
N	**228**	**230**	**227**
HbA1c (%)			
Başlangıç (ortalama)	9,29	9,25	9,26
Başlangıçtan itibaren değişim[a]	-1,98	-1,39	-1,60

Kombinasyon ve tekli tıbbi ürün arasında başlangıçtan itibaren değişimde ortalama fark (%95 GA)		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)
HbA1c <%7'ye ulaşan bireyler (%)	44,7	19,1	26,9
Vücut ağırlığı (kg)			
Başlangıç (ortalama)	92,13	90,87	89,12
Başlangıçtan itibaren değişim[a]	-3,55	-2,22	-1,56
Kombinasyon ve tekli tıbbi ürün arasında başlangıçtan itibaren değişimde ortalama fark (%95 GA)		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2,00* (-2,79, -1,20)

QD=günde bir kez, QW=haftada bir kez, N=hasta sayısı, GA=güven aralığı.

[a]Ayarlanmış en küçük kareler ortalamaları (LS Ortalamaları) ve 28. haftada başlangıç değerlerinden itibaren değişimde tedavi grupları arasındaki farklar, tekrarlı ölçümlere sahip bir karışık modelle (MMRM) modellenmiş ve bu modelde tedavi, bölge, başlangıç HbA1c grubu (<%9,0 veya ≥%9,0), hafta ve hafta bazında tedavi etkileşimi sabit faktörler, başlangıç değerleri ise eşdeğişken olarak kullanılmıştır.

* $p < 0,001$, ** $p < 0,01$.

P-değerlerinin tümü üst katlılık için ayarlanmış p-değerleridir.

Analizler kurtarma tedavisinden sonraki ölçümleri ve çalışma ilacının erken sonlandırılmasından sonra yapılan ölçümleri içermez.

Açlık plazma glukozu

Dapagliflozinin tek başına metformin (günde bir defa 10 mg dapagliflozin veya günde iki defa 5 mg dapagliflozin) veya metforminin, sitagliptin, sülfonilüre ya da insülin ile kombinasyonu ilave edilerek yapılan tedavi sonucunda, AKŞ düzeylerinde plasebo ile karşılaştırıldığında 16. (günde 2 defa 5 mg) veya 24. haftada (-0,58 mmol/L ila 0,18 mmol/L [-10,4 mg/dL ila 3,3 mg/dL]), istatistiksel olarak anlamlı düşüşler meydana gelmiştir (-1,90 mmol/L ila -1,20 mmol/L [-34,2 mg/dL ila -21,7 mg/dL]). Bu etki, tedavinin birinci haftasında gözlenmiştir ve 104. haftaya kadar uzatılan çalışmalarda devam etmiştir.

Dapagliflozin 10 mg ve uzatılmış salımlı eksenatid kombinasyonu 28. haftada AKŞ'de anlamlı şekilde daha fazla düşüşle sonuçlanmıştır: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), tek başına dapagliflozin için -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) ile ($p < 0,001$) ve tek başına eksenatid için -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) ile ($p < 0,001$) karşılaştırılmalı.

Yalnızca bu konunun araştırıldığı bir çalışmada eGFR değeri ≥ 45 ila < 60 mL/dak/1,73 m^2 olan diyabetli hastalarda dapagliflozin ile uygulanan tedavi 24 haftada AKS'de azalmalar ortaya çıkarmıştır: plaseboyla elde edilen -0,27 mmol/L'ye karşılık (-4,87 mg/dL) -1,19 mmol/L (-21,46 mg/dL) (p=0,001).

Post-prandiyal glukoz

Sitagliptine metforminle ilave olarak 10 mg dapagliflozin tedavisi, 24 haftada, 2 saatlik post-prandiyal glukoz düzeyinde azalmalar ile sonuçlanmış olup bu etki 48. haftaya kadar devam etmiştir.

Dapagliflozin 10 mg ve uzatılmış salımlı eksenatid kombinasyonu, her iki tıbbi ürünün tek başına uygulamasına kıyasla 28. haftada 2. saatlik post-prandiyal glukoz düzeyinde anlamlı şekilde daha fazla düşüşle sonuçlanmıştır.

Vücut ağırlığı
Dapagliflozinin tek başına metformin veya metforminin, sitagliptin, sülfonilüre ya da insülin (metformin içeren ilave oral glukoz düşürücü tıbbi ürünler varlığında veya yokluğunda) ile kombinasyonu ilave edilerek yapılan tedavi sonucunda 24. haftada vücut ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş sağlanmıştır ($p<0,0001$, Tablo 4, 5 ve 6). Bu etkiler uzun süreli çalışmalarda korunmuştur. 48. haftada, plaseboya kıyasla metformin artı sitagliptine ilave tedavi olarak dapagliflozin için fark -2,07 kg'dır. 102. haftada, plaseboya kıyasla metformine ilave tedavi olarak veya plaseboya kıyasla insüline ilave olarak dapagliflozin için fark sırasıyla -2,14 ve -2,88 kg'dır.

Aktif kontrollü bir eşdeğerlik çalışmasında metformine ilave tedavi olarak dapagliflozin, glipizide kıyasla 52. haftada vücut ağırlığında -4,65 kg'lık istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0,0001$, Tablo 3) ile sonuçlanmış ve bu, 104. ve 208. haftada korunmuştur (sırasıyla -5,06 kg ve -4,38 kg).

Dapagliflozin 10 mg ve uzatılmış salımlı eksenatid kombinasyonu, her iki tıbbi ürünün tek başına uygulamasına kıyasla anlamlı şekilde daha fazla kilo kaybı ile sonuçlanmıştır (Tablo 8).

Vücut bileşimini değerlendirmek üzere çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisinin (DXA) kullanıldığı, 182 diyabetik birey ile gerçekleştirilen 24 haftalık bir çalışma, yağsız doku veya sıvı kaybı yerine DXA ile ölçüldüğünde, plasebo ve metformin ile karşılaştırıldığında 10 mg dapagliflozin ve metformin ile sırasıyla vücut ağırlığında ve vücut yağ kütlesinde düşüşlerin olduğunu göstermiştir. Dapagliflozin ve metformin ile tedavi sonucunda, manyetik rezonans görüntüleme alt çalışmasında plasebo ve metformin tedavisi ile karşılaştırıldığında iç organ yağ dokusunda sayısal azalma gözlenmiştir.

Kan basıncı
13 plasebo kontrollü çalışmanın önceden tanımlanmış olan birleştirilmiş analizinde, 24. haftada 10 mg dapagliflozin ile tedavi, sistolik kan basıncında başlangıca göre -3,7 mmHg ve diyastolik kan basıncında başlangıca göre -1,8 mmHg değişiklik ile sonuçlanırken aynı değerler plasebo grubu için sırasıyla -0,5 mmHg ve -0,5 mmHg olmuştur. 104 haftaya kadar benzer azalmalar gözlenmiştir.

Dapagliflozin 10 mg ve uzatılmış salımlı eksenatid kombinasyonu, tek başına dapagliflozin (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) ve tek başına uzatılmış salımlı eksenatide (-1,2 mmHg, $p < 0,01$) kıyasla 28. haftada sistolik kan basıncında anlamlı şekilde daha fazla düşüşle (-4,3 mmHg) sonuçlanmıştır.

Yeterince kontrol altına alınamayan tip 2 diyabeti ve hipertansiyonu (bir çalışmada bir ACE-I ya da ARB ile önceden mevcut stabil tedaviye ve diğer çalışmada ACE-I ya da ARB artı bir ilave antihipertansif tedaviye rağmen) olan toplam 1.062 hasta, iki adet 12-haftalık, plasebo-kontrollü çalışmada dapagliflozin 10 mg ya da plasebo ile tedavi edilmiştir. Her iki çalışmada, 12. haftada dapagliflozin 10 mg artı alışıldık antidiyabetik tedavi, HbA1c'de düzelme sağlamış ve plasebo açısından düzeltilmiş sistolik kan basıncında sırasıyla ortalama 3,1 ve 4,3 mmHg azalma sağlamıştır.

Yalnızca bu konunun araştırıldığı bir çalışmada eGFR değeri ≥ 45 ila < 60 mL/dak/1,73 m^2 olan diyabetli hastalarda dapagliflozin ile uygulanan tedavi 24 haftada oturur pozisyondaki sistolik kan basıncında azalmalar ortaya çıkarmıştır: plaseboyla elde edilen -1,7 mmHg'ye karşılık -4,8 mmHg ($p < 0,05$).

Başlangıç HbA1c değeri ≥ %9 olan hastalar

Başlangıçta HbA1c değeri ≥ %9,0 olan bireylerle gerçekleştirilen önceden tanımlanmış olan bir analizde metformine ilave tedavi olarak 10 mg dapagliflozin ile tedavi sonucunda 24. haftada HbA1c'de istatistiksel olarak anlamlı düşüşler elde edilmiştir (düzeltilmiş başlangıca göre ortalama değişiklik: dapagliflozin ve plasebo için sırasıyla -%1,32% ve -%0,53).

Orta derecede böbrek yetmezliği görülen hastalarda glisemik kontrol KBH 3A (eGFR ≥ 45 ila < 60 mL/dak/1,73 m^2)

Dapagliflozinin etkililiği yalnızca bu konunun araştırıldığı bir çalışmada eGFR değeri ≥45 ila <60 mL/dak/1,73 m^2 olan ve olağan bakımla yeterli glisemik kontrol sağlanamayan diyabetli hastalarda değerlendirilmiştir. Dapagliflozinle uygulanan tedavi HbA1c'de ve vücut ağırlığında plaseboya kıyasla azalmalar ortaya çıkarmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. eGFR değeri ≥ 45 ila < 60 mL/dak/1,73 m^2 olan diyabetli hastalarda dapagliflozinle yapılan plasebo kontrollü bir çalışmanın 24. Hafta sonuçları

	Dapagliflozin[a] 10 mg	**Plasebo[a]**
N[b]	**159**	**161**
HbA1c (%)		
Başlangıç (ortalama)	8,35	8,03
Başlangıca göre değişim[b]	-0,37	-0,03
Plaseboya kıyasla fark[b]	-0,34*	
(%95 GA)	(-0,53, -0,15)	
Vücut ağırlığı (kg)		
Başlangıç (ortalama)	92,51	88,30
Başlangıca göre değişiklik yüzdesi[c]	-3,42	-2,02
Plaseboya kıyasla fark yüzdesindeki değişiklik[c]	-1,43*	
(%95 GA)	(-2,15, -0,69)	

[a] Metformin veya metformin hidroklorür dapagliflozin ve plasebo gruplarında hastaların sırasıyla %69,4'ünde ve %64,0'ında olağan bakımın bir parçasıydı
[b] Başlangıç değerine göre ayarlanmış en küçük kareler ortalaması
[c] Başlangıç değerine göre ayarlanmış en küçük kareler ortalamasından elde edilmiştir
* $p<0,001$

Kardiyovasküler ve renal sonuçlar

Dapagliflozinin Kardiyovasküler Olaylar Üzerindeki Etkisi (DECLARE) çalışması, mevcut arka plan tedavisine eklendiğinde dapagliflozinin kardiyovasküler ve renal sonuçlar üzerinde plaseboya kıyasla etkisini belirlemek üzere gerçekleştirilmiş olan uluslararası, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmaydı. Tüm hastalarda tip 2 diyabet ve en az iki ilave kardiyovasküler risk faktörü (erkeklerde yaşın ≥ 55 olması veya kadınlarda yaşın ≥ 60 olması ve dislipidemi, hipertansiyon ya da eşzamanlı tütün kullanımı durumlarından bir veya daha fazlasının mevcut olması) ya da kanıtlanmış kardiyovasküler hastalık mevcuttu.

Randomize edilen 17.160 hastanın 6.974'ü (%40,6) kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığa sahipti, 10.186'sında ise (%59,4) kanıtlanmış kardiyovasküler hastalık mevcut değildi. 8.582

hasta 10 mg dapagliflozine, 8.578'i ise plasebo randomize edildi ve medyan 4,2 yıl süresince takip edildi.

Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı 63,9'du ve %37,4'ü kadındı. Toplamda %22,4'ü ≤ 5 yıldır diyabetliydi ve diyabetin ortalama süresi 11,9 yıldı. Ortalama HbA1c %8,3, ortalama vücut kütle indeksi (VKİ) ise 32,1 kg/m^2'ydi.

Başlangıçta hastaların %10,0'ı kalp yetmezliği öyküsüne sahipti. Ortalama eGFR 85,2 mL/dak/1,73 m^2'ydi, hastaların %7,4'ünde eGFR < 60 mL/dak/1,73 m^2'ydi, hastaların %30,3'ünde ise mikroalbüminüri veya makroalbüminüri (idrardaki albümin-kreatin oranı [UACR] sırasıyla ≥ 30 ila ≤ 300 mg/g veya > 300 mg/g) mevcuttu.

Hastaların çoğu (%98) başlangıçta metformin (%82), insülin (%41) ve sülfonilüreyi (%43) içeren bir ya da daha fazla diyabetik ilaç kullanmıştır.

Birincil sonlanma noktaları, kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü ya da iskemik inmeden (MACE) oluşan ilk olaya kadar geçen süre ve kalp yetmezliği için hastane yatışı ya da kardiyovasküler ölümden oluşan ilk olaya kadar geçen süre olmuştur. İkincil sonlanma noktaları bir renal bileşik sonlanma noktası ve tüm nedenlere bağlı mortalite olmuştur.

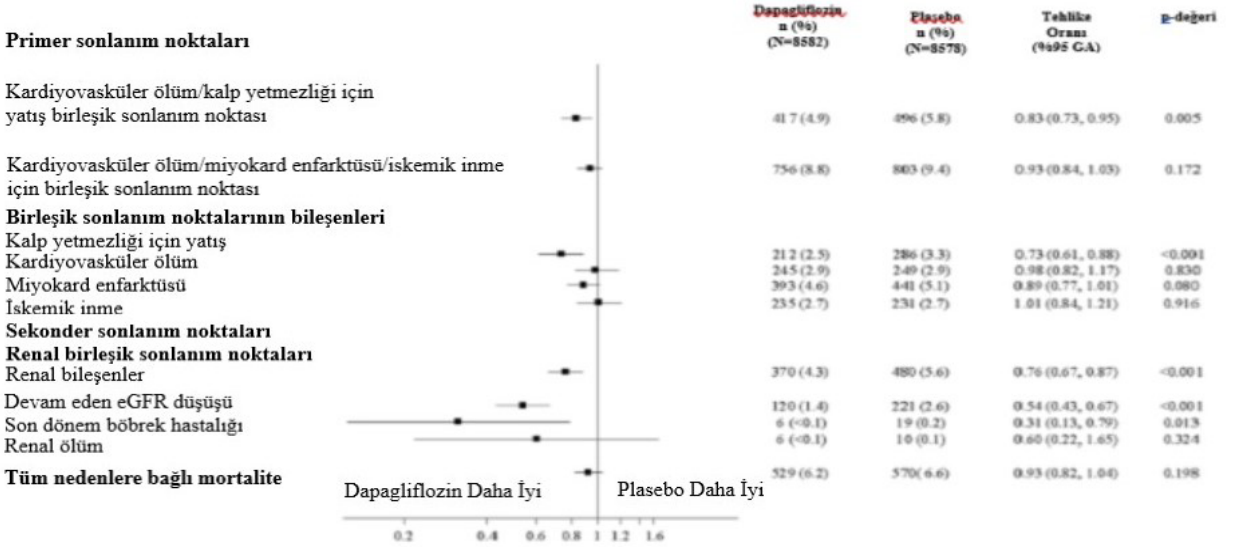
Majör advers kardiyovasküler olaylar
Dapagliflozin 10 mg, plaseboya karşı kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü ya da iskemik inme bileşimi için daha kötü olmamıştır (tek-taraflı $p < 0,001$).

Kalp yetmezliği veya kardiyovasküler ölüm
Tedavi etkisindeki farklılığın kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatıştan kaynaklandığına ve kardiyovasküler ölüm açısından açık bir farklılık olmadığına işaret etmektedir (Şekil 1).

Dapagliflozinin plaseboya kıyasla sahip olduğu tedavi yararı hem kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı bulunan hem de bulunmayan hastalarda ve hem başlangıçta kalp yetmezliği bulunan hem de bulunmayan hastalarda gözlenmiştir. Bu yarar yaş, cinsiyet, böbrek fonksiyonu (eGFR) ve bölgenin aralarında olduğu kilit alt gruplarda tutarlılık sergilemiştir.

Birincil ve ikincil sonlanma noktalarının sonuçları Şekil 1'de gösterilmektedir. MACE için dapagliflozinin plasebo karşısındaki üstünlüğü gösterilmemiştir (p=0,172). Bu nedenle renal bileşik son nokta ve tüm nedenlere bağlı mortalite doğrulayıcı test prosedürünün bir parçası olarak test edilmemiştir.

Şekil 1: Primer birleşik sonlanma noktaları ile bunların bileşenleri ve sekonder sonlanma noktaları ile bunların bileşenleri üzerindeki tedavi etkileri



Renal birleşik sonlanma noktası şu şekilde tanımlanmıştır: eGFR'de devam eden doğrulanmış ≥%40'lık düşüş (eGFR <60 mL/dak/1,73 m^2'ye) ve/veya son dönem böbrek hastalığı (≥ 90 gün diyaliz veya böbrek nakli, devam eden doğrulanmış eGFR < 15 mL/dak/1,73 m^2) ve/veya renal ya da kardiyovasküler ölüm.
p değerleri primer sonlanma noktaları için iki yanlı p değerleridir, sekonder sonlanma noktaları ve tüm tekli bileşenler içinse nominal p değerleridir. İlk olay meydana gelene kadar geçen süre Cox orantılı tehlikeler modeli kullanılarak analiz edilmiştir. Tekli bileşenler için ilk olayların sayısı her bir bileşen için ilk olayların gerçek sayısıdır ve birleşik sonlanma noktasındaki olayların sayısına eklenmez.
GA=güven aralığı.

Nefropati
Dapagliflozin doğrulanmış devam eden eGFR düşüşü, son dönem böbrek hastalığı, renal veya kardiyovasküler ölüm birleşik olaylarının insidansını azaltmıştır. Gruplar arasındaki farklılık renal bileşenler olan devam eden eGFR düşüşü, son dönem böbrek hastalığı ve renal ölümde ortaya çıkan azalmalardan kaynaklanmıştır (Şekil 1).

Nefropatiye kadar geçen süre için tehlike oranı (HR) (sürekli eGFR azalması, son evre böbrek hastalığı ve renal ölüm) plaseboya karşı dapagliflozin için 0,53 (%95 GA 0,43, 0,66) olmuştur.

Ayrıca, plasebo ile karşılaştırıldığında dapagliflozin yeni başlangıçlı sürekli albüminüriyi azaltmış (HR 0,79 [%95 GA 0,72, 0,87]) ve makroalbüminüride daha fazla gerileme sağlamıştır (HR 1,82 [%95 GA 1,51, 2,20]).

Metformin
İleriye dönük randomize (UKPDS) bir çalışma, tip 2 diyabette yoğun kan glukoz kontrolünün uzun süreli yararını ortaya koymuştur. Tek başına diyetin yetersiz olmasının ardından metformin ile tedavi edilen fazla kilolu hastalarda yapılan sonuçların analizi şunları göstermiştir:

- Tek başına diyet (43.3 olay/1,000 hasta yılı; p=0.0023) ile kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi gruplarına (40.1 olay/1,000 hasta yılı; p=0.0034) göre metformin grubunda diyabete bağlı herhangi bir komplikasyonun mutlak riskinde anlamlı bir azalma (29.8 olay/1,000 hasta yılı),
- Diyabete bağlı herhangi bir mortalitenin mutlak riskinde anlamlı bir azalma: Metformin 7.5 olay/1,000 hasta yılı, tek başına diyet 12.7 olay/1,000 hasta-yılı, p=0.017,
- Genel mortalitenin mutlak riskinde anlamlı bir azalma: Metformin ile 13.5 olay/1,000 hasta yılı, tek başına diyet ile 20.6 olay/1,000 hasta yılı, (p=0.011) ve kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi gruplarında 18.9 olay/1,000 hasta yılı (p=0.021),

– Miyokard infarktüsünün mutlak riskinde anlamlı bir azalma: Metformin 11 olay/1,000 hasta yılı, tek başına diyet 18 olay/1,000 hasta yılı (p=0.01).

Pediyatrik popülasyon
Avrupa İlaç Ajansı, tip 2 diabetes mellitusta pediyatrik popülasyonun tüm alt kümelerinde dapagliflozin/metformin ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünden feragat etmiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler
Genel Özellikler
Dapagliflozin/metformin kombinasyon tabletlerin, ayrı tabletler olarak birlikte uygulanan dapagliflozin ve uzatılmış salımlı metformin hidroklorüre karşılık gelen dozlarının eşzamanlı uygulamasının biyoeşdeğer olduğu kabul edilmektedir.

Sağlıklı bireylerde günde 2 defa 5 mg ve günde bir defa 10 mg dapagliflozin kullanımına ait farmakokinetik veriler karşılaştırılmıştır. Günde 2 defa 5 mg dapagliflozin uygulaması günde bir defa 10 mg dapagliflozin uygulamasına göre 24 saatin üzerinde bir peryod için benzer toplam maruziyetler (EAA_{ss}) vermektedir. Günde 2 defa 5 mg dapagliflozin uygulamasının günde bir defa 10 mg dapagliflozin uygulaması ile karşılaştırılması dapagliflozin doruk plazma konsantrasyonlarında (C_{maks}) düşüş, plazma dapagliflozin konsantrasyonlarına (C_{min}) doğru yükselme ile sonuçlanmıştır.

Yiyecek ile etkileşim
Dapagliflozin/metformin kombinasyon tabletlerin sağlıklı gönüllülerde, açlık durumu ile karşılaştırıldığında yüksek oranda yağ içeren bir öğün sonrasında uygulanması hem dapagliflozin hem de metformin için aynı boyutta maruziyet ile sonuçlanmıştır. Öğün sonrası uygulanması, 1 ila 2 saatlik gecikmeye ve plazma doruk konsantrasyonlarında dapagliflozin için %29, metformin için %17 azalmaya neden olmuştur. Bu değişimler klinik olarak anlamlı bulunmamıştır.

Pediatrik popülasyon
Pediatrik popülasyonda farmakokinetik çalışma yapılmamıştır.
CALİRA-MET'in içeriğindeki etkin maddelerin farmakokinetik özellikleri aşağıda belirtilmiştir.

Dapagliflozin
Emilim
Dapagliflozin, oral uygulama sonrasında hızla ve iyi absorbe edilmektedir. Maksimum dapagliflozin plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) genellikle aç karnına uygulamadan sonraki iki saat içerisinde ulaşılmaktadır. Günde bir kez 10 mg dapagliflozin dozlarından sonra geometrik ortalama kararlı durum dapagliflozin C_{maks} ve EAA_{τ} değerleri sırasıyla 158 ng/mL ve 628 ng s/mL olmuştur. 10 mg dozunun uygulanmasından sonra dapagliflozinin mutlak oral biyoyararlanımı %78 olmaktadır.

Dağılım
Dapagliflozin yaklaşık %91 oranında proteine bağlanmaktadır. Proteine bağlanma oranı farklı hastalık durumlarından etkilenmemektedir (örn. böbrek veya karaciğer yetmezliği). Dapagliflozinin ortalama kararlı durum dağılım hacmi 118 L'dir.

Biyotransformasyon
Dapagliflozin büyük ölçüde metabolize olarak, başlıca inaktif bir metabolit olan dapagliflozin 3-O-glukuronide metabolize olmaktadır. Dapagliflozin 3-O-glukuronid veya diğer metabolitler glukoz düşürücü etkilere katkıda bulunmamaktadır. Dapagliflozin 3-O-glukuronid oluşumuna

karaciğer ve böbrekte bulunan bir enzim olan UGT1A9 aracılık eder ve CYP'nin aracılık ettiği metabolizma insanda minör bir klerens yolağıdır.

Eliminasyon
Dapagliflozinin ortalama plazma terminal yarı ömrü ($t_{1/2}$) sağlıklı bireylere tek oral 10 mg dapagliflozin dozunun uygulanmasından sonra 12,9 saattir. İntravenöz uygulanan dapagliflozinin ortalama toplam sistemik klerensi 207 mL/dak olarak ölçülmüştür. Dapagliflozin ve ilgili metabolitleri başlıca idrar yolu ile elimine olur ve bunun %2'den azı değişmemiş dapagliflozin şeklindedir. 50 mg [^{14}C]-dapagliflozin dozunun uygulanmasından sonra %96'sı geri kazanılmış olup, bunun %75'i idrarda ve %21'i feçestedir. Feçeste dozun yaklaşık %15'i ana ilaç olarak atılmıştır.

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.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek yetmezliği
Kararlı durumda (7 gün süreyle günde bir kez 20 mg dapagliflozin), tip 2 diabetes mellitusu ve hafif, orta veya ağır derecede böbrek yetmezliği olan bireylerde (ioheksol plazma klerensi ile belirlenmiştir) ortalama sistemik dapagliflozin maruziyeti, böbrek fonksiyonu normal olan tip 2 diabetes mellitusu olan bireylere göre sırasıyla %32, %60 ve %87 daha yüksek olmuştur. Kararlı durumda 24 saatlik üriner glukoz atılımı, böbrek fonksiyonu ile yüksek derecede ilişkili olup tip 2 diabetes mellitusu ve normal böbrek fonksiyonu olan bireylerde veya hafif, orta veya ağır derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla 85, 52, 18 ve 11 g glukoz/gün atılımı tespit edilmiştir. Hemodiyalizin dapagliflozin maruziyetine etkisi bilinmemektedir.

Karaciğer yetmezliği
Hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh sınıf A ve B), ortalama dapagliflozin C_{maks} ve EAA değerleri, sağlıklı, benzer özelliklere sahip kontrol bireylere kıyasla sırasıyla %12'ye ve %36'ya kadar daha yüksek olmuştur. Bu farklılıkların klinik olarak anlamlı olmadığı kabul edilmiştir. Ağır derecede karaciğer yetmezliği olan bireylerde (Child-Pugh sınıf C) dapagliflozinin ortalama C_{maks} ve EAA değerleri, benzer özelliklere sahip sağlıklı kontrollerden sırasıyla %40 ve %67 daha yüksek bulunmuştur.

Geriyatrik hastalarda (≥65yaş)
70 yaşına kadarki bireylerde tek başına yaşa bağlı maruziyette klinik olarak anlamlı bir artış olmamaktadır. Bununla birlikte, böbrek fonksiyonunda yaşa bağlı düşüş nedeniyle artmış maruziyet beklenebilir. 70 yaşın üzerindeki hastalarda maruziyet ile ilgili sonuçlara varabilmek için yeterli veri bulunmamaktadır.

Cinsiyet
Kadınlarda ortalama dapagliflozin EAA_{ss} değerinin erkeklere oranla %22 daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir.

Irk
Beyaz, Siyah veya Asyalı ırklar arasında sistemik maruziyet açısından klinik olarak anlamlı herhangi bir farklılık bulunmamaktadır.

Vücut ağırlığı
Dapagliflozin maruziyetinin, artan ağırlıkla düştüğü bulunmuştur. Bu nedenle düşük vücut

ağırlığına sahip hastalarda maruziyet biraz daha yüksek olabilir ve yüksek vücut ağırlığına sahip hastalarda ise maruziyet biraz daha düşük olabilir. Bununla birlikte maruziyetteki farklılıklar klinik açıdan önemli kabul edilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon
Tip 2 diabetes mellitusu olan 10-17 yaş çocuklardaki farmakokinetik ve farmakodinamik (glukozüri) verileri tip 2 diabetes mellitusu olan yetişkinlerde gözlenen veriler ile benzerdir.

Metformin
Emilim
Metforminin oral tek dozundan sonra, T_{maks}'a 2.5 saatte ulaşılır. 500 mg veya 850 mg metformin tabletinin mutlak biyoyararlanımı sağlıklı bireylerde yaklaşık %50 - 60'dır. Oral dozdan sonra, feçesle atılan emilmemiş kısım %20-30'dur.

Oral uygulama sonrasında metforminin emilimi satüre edilebilir ve tam değildir. Metformin emilim farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı düşünülmektedir. Önerilen metformin dozları ve doz uygulama programında kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 24-48 saatte ulaşılır ve düzeyler genellikle 1 mikrogram/mL'den küçüktür. Kontrollü klinik çalışmalarda maksimum metformin plazma düzeyleri (C_{maks}) maksimum dozlarda bile 5 mikrogram/mL'yi geçmemiştir).

Dağılım
Plazma proteinlerine bağlanma ihmal edilebilir düzeydedir. Metformin eritrositler içine dağılım göstermektedir. Kan doruk konsantrasyonu plazma doruk konsantrasyonundan düşüktür ve her ikisine yaklaşık olarak aynı sürede ulaşılır. Dağılımın ikincil kompartmanını en büyük olasılıkla kırmızı kan hücreleri oluşturmaktadır. Ortalama dağılım hacmi (Vd) 63 - 276 L arasında değişmektedir.

Biyotransformasyon
Metformin idrar yoluyla, değişmemiş halde atılır. İnsanlarda metaboliti saptanmamıştır.

Eliminasyon
Metforminin renal klerensi > 400 mL/dakikadır; bu değer metforminin glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla elimine edildiğini göstermektedir. Oral dozu takiben görünürdeki terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 6.5 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek yetmezliği
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. Bu ise metforminin plazma konsantrasyonlarında artış oluşturur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Dapagliflozin ve metforminin eşzamanlı uygulanması
Klinik olmayan veriler, insanlar için tekrarlı doz toksisitesine ait konvansiyonel çalışmalara bağlı özel bir tehlike ortaya koymamıştır. Aşağıdaki veriler etkin maddelerin klinik öncesi bireysel güvenlik bilgilerini yansıtmaktadır.

Dapagliflozin
Klinik dışı veriler; güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve fertiliteyi kapsayan standart çalışmalar doğrultusunda insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır. Dapagliflozin farelerde veya sıçanlarda, iki yıllık karsinojenisite çalışmalarında değerlendirilen dozların herhangi birinde tümör oluşumuna neden olmamıştır.

Üreme toksisitesi ve gelişimsel toksisite

Yeni sütten kesilen jüvenil sıçanlara doğrudan dapagliflozin uygulaması ve gebelik (insanda böbrek matürasyonu açısından gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerine karşılık gelen dönemler) ile emzirme dönemi sırasındaki dolaylı maruziyet, ayrı ayrı, yavrularda böbrek pelvis ve tübüler dilatasyon insidans ve/veya şiddetinde artış ile ilişkilidir.

Jüvenil toksisite çalışmasında, dapagliflozin genç sıçanlara 21. postnatal günden itibaren postnatal 90. güne kadar doğrudan uygulandığında tüm doz düzeylerinde renal pelvis ve tübüler dilatasyonlar bildirilmiştir; yavrularda, test edilen en düşük dozda maruziyet, maksimum önerilen insan dozunun ≥ 15 katı olmuştur. Bu bulgular, tüm dozlarda gözlenen dozla ilişkili böbrek ağırlığı artışı ve makroskopik böbrek büyümesi ile ilişkilendirilmiştir. Jüvenil hayvanlarda gözlenen renal pelvik ve tübüler dilatasyonlar yaklaşık 1 aylık iyileşme döneminde tamamen geri dönüşümlü olmamıştır.

Başka bir prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında anne sıçanlara gebeliğin 6. gününden postnatal 21. güne kadar doz uygulanmıştır ve yavrular *intra uterin* ve emzirme yoluyla ilaca dolaylı olarak maruz bırakılmıştır (sütte ve yavrularda dapagliflozin maruziyetini değerlendirme amaçlı bir ek çalışma gerçekleştirilmiştir). İlaç uygulanan dişi hayvanların erişkin yavrularında renal pelvis dilatasyon insidansında veya şiddetinde artış görülmüş; ancak bu etkiler sadece test edilen en yüksek dozda meydana gelmiştir (karşılık gelen maternal ve yavru dapagliflozin maruziyetleri maksimum önerilen insan dozunda insan değerinin sırasıyla 1.415 ve 137 kat üstü olmuştur). Bunlar dışındaki gelişimsel toksisite etkileri yavruların vücut ağırlıklarında dozla ilgili düşüşleri ile sınırlı olmuş ve sadece ≥15 mg/kg/gün dozlarında görülmüştür (maksimum önerilen insan dozunda insan değerlerinin ≥29 katı olan yavru maruziyetleri ile ilişkili). Maternal toksisite sadece test edilen en yüksek dozda görülmüş ve vücut ağırlığında ve dozla birlikte yem tüketiminde geçici azalmalar ile sınırlı kalmıştır. Gelişimsel toksisite açısından advers etkinin görülmediği düzey (NOAEL), yani test edilen en düşük doz, maksimum önerilen insan dozunda insan değerinin yaklaşık 19 katı olan maternal sistemik maruziyet ile ilişkilidir.

Sıçanlar ve tavşanlardaki ek embriyo-fetal gelişim çalışmalarında dapagliflozin, her türde başlıca organogenez dönemlerine denk gelen aralıklarda uygulanmıştır. Tavşanlarda test edilen dozların herhangi birinde maternal ya da gelişimsel toksisite gözlenmemiştir; test edilen en yüksek doz, maksimum önerilen insan dozunun yaklaşık 1.191 katı sistemik maruziyet ile ilişkilidir. Dapagliflozin, sıçanlarda, maksimum önerilen insan dozunun 1.441 katına kadarki maruziyetlerde embriyoletal ya da teratojenik etki göstermemiştir.

Metformin

Metforminin klinik öncesi verileri, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesini inceleyen klasik çalışmalarda insanlar için özel bir tehlikenin varlığını göstermemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polivinilpirolidon VA 64
Polivinilpirolidon K90F
Mikrokristalin selüloz
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat
Saf su

Kaplama malzemesi
Polivinil alkol
Makrogol/PEG
Talk
Titanyum dioksit (E171)
Sarı 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 PVC/PE/PVDC - Al 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

2024/606

9. İLK RUHSAT TARİHİ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.12.2024
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ