

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız bölüm 4.8. Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DPAVEL PLUS 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 renkli, oval, bikonveks film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

DPAVEL PLUS, tip 2 *diabetes mellitus* 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, bk. 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/dk)

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 DAPAVEL PLUS'ı, halihazırda alınan 10 mg dapagliflozin ve metforminin toplam günlük dozuna veya terapötik olarak en yakın uygun doza eşdeğer olarak almalıdır. DAPAVEL PLUS 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 (bk. 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, DAPAVEL PLUS'a 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/dk olan hastalarda laktik asidoz riskini arttırabilen faktörler (bk. Bölüm 4.4) metformine başlamayı düşünmeden önce gözden geçirilmelidir.

Uygun DAPAVEL PLUS kombinasyon dozu yok ise, sabit doz yerine ayrı ayrı tabletler halinde tedavi uygulanmalıdır.

Tablo 1. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması

GFR mL/dk	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:

DAPAVEL PLUS karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (bk. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Geriatrik popülasyon (≥ 65 yaş):

Metformin kısmen böbrekler yolu ile vücuttan atıldığından ve yaşlı hastalar azalmış böbrek fonksiyonuna sahip olmaya daha yatkın olduğundan DAPAVEL PLUS, yaş ilerledikçe dikkatli kullanılmalıdır. Metformin ile ilişkili laktik asidozun önlenmesine yardımcı olması için özellikle yaşlı hastalar olmak üzere böbrek fonksiyonlarının takip edilmesi gereklidir (bk. Bölüm 4.3 ve 4.4). Dapagliflozin ile hacim deplesyonu riski de göz önünde bulundurulmalıdır (bk. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

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

Uygulama şekli:

DAPAVEL PLUS, genelde, metformin ile ilgili gastrointestinal (GI) yan etkilerin azaltılması için, yemeklerle birlikte günde iki kez verilmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

DAPAVEL PLUS şu hastalarda kontrendikedir:

- Etkin maddelere veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Ciddi enfeksiyonunuz varsa,
- Herhangi bir tip akut metabolik asidoz (laktik asidoz, diyabetik ketoasidoz gibi),
- Diyabetik pre-koma;
- Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu (GFR <30 mL/dk) (bk. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2);
- Böbrek fonksiyonunu değiştirme potansiyeline sahip akut durumlar, (örneğin; dehidratasyon, şiddetli enfeksiyon, şok)
- Doku hipoksisine neden olabilecek akut veya kronik hastalık, (örneğin; kalp veya solunum yetmezliği, yakın zamanda geçirilmiş miyokard infarktüsü, şok)
- Karaciğer yetmezliği (bk. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2),
- Akut alkol intoksikasyonu, alkolizm (bk. 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 artırır.

Dehidratasyon (şiddetli ishal veya kusma, ateş veya sıvı alımında azalma) durumunda, DAPAVEL PLUS geçici olarak kesilmeli ve bir sağlık uzmanıyla temasa geçilmesi önerilmelidir.



Metformin ile tedavi edilen hastalarda böbrek fonksiyonlarını akut olarak bozabilen tıbbi ürünler (antihipertansifler, diüretikler ve non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) gibi) dikkatle başlatılmalıdır. Laktik asidoz için diğer risk faktörleri, aşırı alkol alımı, karaciğer yetmezliği, yeterince kontrol edilemeyen diyabet, ketozis, uzun süreli açlık ve hipoksi ile ilişkili herhangi bir durumun yanı sıra laktik asidoza neden olabilecek tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımıdır (bk. Bölüm 4.3 ve 4.5). Hastalar ve/veya bakıcılar laktik asidoz riski konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktik asidoz, asidotik dispne, karın ağrısı, kas krampları, asteni ve hipotermiyi takiben koma ile karakterizedir. Semptomlardan şüphelenilmesi durumunda, hasta DAPAVEL PLUS almayı bırakmalı ve derhal tıbbi yardım almalıdır. Tanısal laboratuvar bulguları, kan pH'ında azalma (<7,35), plazma laktat düzeylerinin 5 mmol/L'nin üzerinde artması ve artmış anyon açığı ve laktat/piruvat oranıdır.

Böbrek fonksiyonu

Dapagliflozinin glisemik etkililiği böbrek fonksiyonuna bağlıdır ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda etkililik azalır ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda muhtemelen yoktur. GFR < 60 mL/dk olan hastalarda DAPAVEL PLUS başlatılmamalı ve GFR sürekli olarak 45 mL/dk'nın altında olduğunda kesilmelidir (bk. Bölüm 4.2).

Metformin böbrekler tarafından atılır ve orta ila şiddetli böbrek yetmezliği laktik asidoz riskini artırır (bk. Bölüm 4.4).

Böbrek fonksiyonunun izlenmesi:

Böbrek fonksiyonu şu durumlarda değerlendirilmelidir:

- Tedaviye başlamadan önce ve sonrasında düzenli olarak (bk. Bölüm 4.2, 4.8, 5.1 ve 5.2).
- GFR düzeyleri < 60 mL/dk olan böbrek fonksiyonu için ve yaşlı hastalarda yılda en az 2 ila 4 kez.
- Renal fonksiyonu azaltabilecek eşzamanlı tıbbi ürünlere başlanmadan önce ve sonrasında periyodik olarak.
- Böbrek fonksiyonu sürekli olarak GFR 45 mL/dk'nın altına düşerse, tedavi kesilmelidir.
- Metformin, GFR < 30 mL/dk olan hastalarda kontrendikedir ve böbrek fonksiyonunu değiştiren durumların varlığında geçici olarak kesilmelidir (bk. Bölüm 4.3).

Yaşlı hastalarda azalmış böbrek fonksiyonu sık ve asemptomatiktir. Örneğin; anti-hipertansif veya diüretik tedaviye başlarken veya bir NSAİİ ile tedaviye başlarken böbrek fonksiyonunun bozulabileceği durumlarda özel dikkat gösterilmelidir.

Volüm kaybı ve/veya hipotansiyon riski taşıyan hastalarda kullanım

Etki mekanizması nedeniyle dapagliflozin, klinik çalışmalarda gözlenen kan basıncında orta düzeyde düşüşe yol açabilecek diürezi artırır (bk. Bölüm 5.1). Kan glukoz konsantrasyonu yüksek olan hastalarda bu daha belirgin olabilir.

Hipotansiyon öyküsü olan antihipertansif tedavi alan hastalar veya yaşlı hastalar gibi, kan basıncında dapagliflozine bağlı düşüşün risk oluşturabileceği hastalarda dikkatli olunmalıdır.



Volüm azalmasına yol açabilecek başka durumlarda (ör, gastrointestinal hastalık), volüm durumunun dikkatle izlenmesi (ör; fizik muayene, kan basıncı ölçümleri, hematokrit ve elektrolitler dahil laboratuvar testleri) önerilir. Volüm kaybı gelişen hastalarda, bu azalma düzeltilene kadar bu tıbbi ürünle tedaviye geçici olarak ara verilmesi önerilir (bk. Bölüm 4.8).

Diyabetik ketoasidoz

Dapagliflozin de dahil olmak üzere sodyum-glukoz ko-taşıyıcı 2 (SGLT2) inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda yaşamı tehdit edici ve ölümcül vakalar da dahil olmak üzere nadir diyabetik ketoasidoz (DKA) vakaları bildirilmiştir. Birkaç vakada, 14 mmol/L'nin (250 mg/dL) altında, yalnızca orta düzeyde artmış kan şekeri değerleri ile durumun sunumu atipik olmuştur. DKA'nın daha yüksek dozlarda dapagliflozin ile ortaya çıkma olasılığının daha yüksek olup olmadığı bilinmemektedir.

Bulantı, kusma, anoreksi, karın ağrısı, aşırı susama, nefes almada zorluk, konfüzyon, olağandışı yorgunluk veya uyku hali gibi spesifik olmayan semptomların olması durumunda diyabetik ketoasidoz riski göz önünde bulundurulmalıdır. Bu semptomlar ortaya çıkarsa, kan glukoz seviyesinden bağımsız olarak hastalar ketoasidoz açısından derhal değerlendirilmelidir.

DKA'dan şüphelenilen veya teşhis edilen hastalarda dapagliflozin tedavisi derhal kesilmelidir.

Büyük cerrahi prosedürler veya akut ciddi tıbbi hastalıklar nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda tedaviye ara verilmelidir. Bu hastalarda ketonların izlenmesi önerilir. Kan keton düzeylerinin ölçülmesi idrarda bakılmasına tercih edilir. Keton değerleri normale döndüğünde ve hastanın durumu stabilize olduğunda dapagliflozin tedavisi yeniden başlatılabilir.

Dapagliflozin tedavisine başlamadan önce, hasta öyküsünde ketoasidoza yatkınlık oluşturabilecek faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

DKA açısından daha yüksek risk altında olabilecek hastalar, düşük beta hücre fonksiyon rezervine sahip hastaları (ör; düşük C-peptitli tip 2 diyabet hastaları veya yetişkinlerde latent otoimmün diyabet (LADA) veya pankreatit öyküsü olan hastalar) içerir. Kısıtlı gıda alımına veya şiddetli dehidratasyona yol açan durumlar, insülin dozlarının azaltıldığı hastalar ve akut tıbbi hastalık, ameliyat veya alkol kötüye kullanımı nedeniyle insülin ihtiyacı artan hastalardır. SGLT2 inhibitörleri bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

SGLT2 inhibitörü tedavisi alırken daha önce DKA'sı olan hastalarda SGLT2 inhibitörü tedavisine yeniden başlanması, tetikleyici başka bir net faktör belirlenip çözülmedikçe önerilmez.

Tip 1 diyabetli hastalarda DAPAVEL PLUS'ın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir ve DAPAVEL PLUS, tip 1 diyabetli hastaların tedavisinde kullanılmamalıdır. Tip 1 *diabetes mellitus* çalışmalarında, yaygın sıklıkta DKA bildirilmiştir.

Perinenin nekrotizan fasiiti (Fournier kangreni)

SGLT2 inhibitörleri alan kadın ve erkek hastalarda pazarlama sonrası perine nekrotizan fasiit vakaları (Fournier kangreni olarak da bilinir) bildirilmiştir (bk. Bölüm 4.8). Bu, acil cerrahi



müdahale ve antibiyotik tedavisi gerektiren nadir fakat ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir olaydır.

Hastalara, genital bölgede veya perineal bölgede ağrı, hassasiyet, kızarıklık veya şişlik ile ateş veya halsizlik semptomlarının bir kombinasyonunu yaşamaları durumunda tıbbi yardım almaları önerilmelidir. Ürogenital enfeksiyon veya perineal apsenin nekrotizan fasiitten önce gelebileceği unutulmamalıdır. Fournier kangreninden şüpheleniliyorsa, DAPAVEL PLUS kesilmeli ve acil tedavi (antibiyotikler ve cerrahi debridman dahil) başlatılmalıdır.

İdrar yolu enfeksiyonları

Üriner glukoz atılımı, artmış idrar yolu enfeksiyonu riski ile ilişkili olabilir; bu nedenle, piyelonefrit veya ürosepsis tedavisinde geçici olarak tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir.

Yaşlılar (≥ 65 yaş):

Yaşlı hastalar volüm kaybı açısından daha büyük risk altında olabilir ve diüretiklerle tedavi edilme olasılıkları daha yüksektir.

Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarında bozulma ve/veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-I) ve anjiyotensin II tip 1 reseptör blokerleri gibi (ARB) böbrek fonksiyonunda değişikliklere neden olabilecek anti-hipertansif tıbbi ürünlerle tedavi edilme olasılığı daha yüksektir.). Böbrek fonksiyonu için aynı öneriler tüm hastalar için olduğu gibi yaşlı hastalar için de geçerlidir (bk. Bölüm 4.2, 4.4, 4.8 ve 5.1).

Kalp yetmezliği

NYHA sınıf IV'te dapagliflozin ile ilgili klinik çalışma deneyimi yoktur.

Alt ekstremité amputasyonları

Başka bir SGLT2 inhibitörü ile devam eden uzun süreli klinik çalışmalarda alt ekstremité amputasyonu (öncelikle ayak parmağı) vakalarında bir artış gözlemlenmiştir. Bunun bir sınıf etkisi oluşturup oluşturmadığı bilinmemektedir. Tüm diyabetik hastalarda olduğu gibi, hastalara rutin koruyucu ayak bakımı konusunda danışmanlık yapmak önemlidir.

İdrar laboratuvarı değerlendirmeleri

Etki mekanizması nedeniyle, bu tıbbi ürünü alan hastaların idrarlarında glukoz testi pozitif olacaktır.

İyotlu kontrast ajanların uygulanması

İyotlu kontrast maddelerin intravasküler uygulaması, kontrastın neden olduğu nefropatiye yol açarak metformin birikmesine ve laktik asidoz riskinin artmasına neden olabilir. DAPAVEL PLUS, görüntüleme prosedüründen önce veya prosedür sırasında kesilmeli ve böbrek fonksiyonunun yeniden değerlendirilmesi ve stabil bulunması koşuluyla en az 48 saat sonrasında kadar yeniden başlatılmamalıdır (bk. Bölüm 4.2 ve 4.5).

Ameliyat

Genel, spinal veya epidural anestezi ile ameliyat sırasında DAPAVEL PLUS kesilmelidir. Ameliyattan veya oral beslenmeye yeniden başlanmasından en geç 48 saat sonra ve böbrek fonksiyonunun yeniden değerlendirilmesi ve stabil bulunması şartıyla tedaviye yeniden başlanabilir.



Önceden kontrol edilen tip 2 diyabetli hastaların klinik durumundaki değişiklik

Bu tıbbi ürün metformin içerdiğinden, daha önce iyi kontrol edilen tip 2 diyabetli ve laboratuvar anormallikleri veya klinik hastalık (özellikle belirsiz ve kötü tanımlanmış hastalık) gelişen bir hasta, ketoasidoz veya laktik asidoz belirtileri açısından derhal değerlendirilmelidir. Değerlendirme serum elektrolitlerini ve ketonlarını, kan glukozunu ve gerekirse kan pH'ını, laktat, piruvat ve metformin seviyelerini içermelidir. Herhangi bir şekilde asidoz meydana gelirse, tedavi derhal durdurulmalı ve diğer uygun düzeltici önlemler başlatılmalıdır.

B12 vitamini azalması/eksikliği

Metformin B12 vitamini serum düzeylerini azaltabilir. B12 vitamini eksikliği riski, artan metformin dozu, tedavi süresi ve/veya B12 vitamini eksikliğine neden olduğu bilinen risk faktörlerine sahip hastalarda artar. B12 vitamini eksikliği şüphesi durumunda (anemi veya nöropati gibi) serum B12 vitamini düzeyleri takip edilmelidir. B12 vitamini eksikliği açısından risk faktörleri olan hastalarda periyodik B12 vitamini takibi gerekli olabilir. Metformin tedavisi tolere edildiği ve kontrendike olmadığı sürece sürdürülmeli ve mevcut klinik kılavuzlara uygun olarak B12 vitamini eksikliği için uygun düzeltici tedavi sağlanmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sağlıklı bireylerde dapagliflozin ve metforminin birden fazla dozunun eş zamanlı uygulanması, dapagliflozin veya metforminin farmakokinetiğini anlamlı bir şekilde değiştirmez.

DAPAVEL PLUS için hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Aşağıdaki ifadeler, bireysel aktif maddeler hakkında mevcut bilgileri yansıtmaktadır.

Dapagliflozin

Farmakodinamik etkileşimler

Diüretikler

Bu tıbbi ürün, tiazid ve kıvrım diüretiklerinin diüretik etkisini artırabilir ve dehidratasyon ve hipotansiyon riskini artırabilir (bk. Bölüm 4.4).

İnsülin ve insülin sekretagoları

Sülfonilüreler gibi insülin ve insülin sekretagoları hipoglisemiye neden olur. Bu nedenle, dapagliflozin ile kombinasyon halinde kullanıldığında hipoglisemi riskini azaltmak için daha düşük bir insülin dozu veya bir insülin sekretagogu gerekebilir (bk. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Farmakokinetik etkileşimler

Dapagliflozinin metabolizması, öncelikle UDP-glukuronoziltransferaz 1A9 (UGT1A9) aracılı glukuronid konjugasyonu yoluyla gerçekleşir.

In vitro çalışmalarda, dapagliflozin sitokrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4'ü inhibe etmemiş veya CYP1A2, CYP2B6 veya CYP3A4'ü indüklememiştir. Bu nedenle, bu tıbbi ürünün, bu enzimler tarafından metabolize



edilen ve birlikte uygulanan tıbbi ürünlerin metabolik klirensini değiştirmesi beklenmemektedir.

Diğer tıbbi ürünlerin dapagliflozin üzerindeki etkisi

Esas olarak tek doz tasarımı kullanılarak sağlıklı gönüllülerde yürütülen etkileşim çalışmaları, dapagliflozinin farmakokinetiğinin pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, vogliboz, hidroklorotiyazid, bumetanid, valsartan veya simvastatin tarafından değiştirilmediğini göstermektedir.

Dapagliflozinin rifampisin (çeşitli aktif taşıyıcıların ve ilaç metabolize edici enzimlerin bir indükleyicisi) ile birlikte uygulanmasını takiben, dapagliflozin sistemik maruziyetinde (EAA) %22'lik bir azalma gözlemlendi, ancak 24 saatlik idrar glukoz atılımı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadı. Doz ayarlaması önerilmez. Diğer indükleyicilerle (ör; karbamazepin, fenitoin, fenobarbital) klinik olarak anlamlı bir etki beklenmemektedir.

Dapagliflozinin mefenamik asit (bir UGT1A9 inhibitörü) ile birlikte uygulanmasını takiben, dapagliflozin sistemik maruziyetinde %55'lik bir artış görülmüş, ancak 24 saatlik idrar glukoz atılımı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır. Doz ayarlaması önerilmez.

Dapagliflozinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

Sağlıklı deneklerde yürütülen, esas olarak tek doz tasarımı kullanılarak yapılan etkileşim çalışmalarında, dapagliflozin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, hidroklorotiyazid, bumetanid, valsartan, digoksin (bir P-gp substratı) veya varfarinin (S-varfarin, bir CYP2C9 substratı) veya INR ile ölçülen varfarinin anti-koagülasyon etkilerini değiştirmemiştir.

Tek doz dapagliflozin 20 mg ve simvastatinin (bir CYP3A4 substratı) kombinasyonu, simvastatinin EAA değerinde %19 ve simvastatin asidinin EAA değerinde %31 artışla sonuçlanmıştır. Simvastatin ve simvastatin asit maruziyetindeki artışın klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmemektedir.

1,5-anhidroglusitol (1,5-AG) tahliliyle etkileşim

1,5-AG testi ile glisemik kontrolün izlenmesi, SGLT2 inhibitörleri alan hastalarda glisemik kontrolü değerlendirmede 1,5-AG ölçümleri güvenilir olmadığı için önerilmez. Glisemik kontrolü izlemek için alternatif yöntemlerin kullanılması tavsiye edilir.

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

Metformin

Eş zamanlı kullanımı önerilmeyenler

Renal tübüler sekresyonla elimine edilen katyonik maddeler (ör, simetidin), ortak renal tübüler taşıma sistemleri için rekabet ederek metformin ile etkileşime girebilir. Yedi normal sağlıklı gönüllüde yürütülen bir çalışma, günde iki kez 400 mg olarak uygulanan simetidin, metforminin sistemik maruziyetini (EAA) %50 ve C_{maks}'ı %81 artırdığını göstermiştir. Bu nedenle, renal tübüler sekresyon ile elimine edilen katyonik tıbbi ürünler birlikte eş zamanlı olarak uygulandığında, glisemik kontrolün yakından izlenmesi, önerilen pozoloji dahilinde doz ayarlaması ve diyabetik tedavide değişiklikler göz önünde bulundurulmalıdır.



Alkol

Akut alkol intoksikasyonu, özellikle bu tıbbi ürünün metformin etkin maddesine bağlı olarak açlık, yetersiz beslenme veya karaciğer yetmezliği durumunda artan laktik asidoz riski ile ilişkilidir (bk. Bölüm 4.4). Alkol ve alkol içeren tıbbi ürünlerin tüketiminden kaçınılmalıdır.

İyotlu kontrast maddeler

İyotlu kontrast maddelerin intravasküler uygulaması, kontrastın neden olduğu nefropatiye yol açarak metformin birikmesine ve laktik asidoz riskinin artmasına neden olabilir. DPAVEL PLUS, görüntüleme prosedüründen önce veya uygulama sırasında kesilmeli ve böbrek fonksiyonunun yeniden değerlendirilmesi ve stabil olduğu bulunması koşuluyla, en az 48 saat sonrasında kadar yeniden başlatılmamalıdır (bk. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Kullanım için önlemler gerektiren kombinasyon

Glukokortikoidler (sistemik ve lokal yollarla uygulanır), beta-2 agonistler ve diüretikler intrinsik hiperglisemik aktiviteye sahiptir. Özellikle bu tür tıbbi ürünlerle tedavinin başlangıcında hasta bilgilendirilmeli ve daha sık kan şekeri takibi yapılmalıdır. Eğer gerekiyorsa, başka tıbbi ürünlerle tedavi ve bunların bırakılması sırasında glukoz düşürücü tıbbi ürünün dozu ayarlanmalıdır.

Bazı tıbbi ürünler böbrek fonksiyonunu olumsuz etkileyebilir ve bu da laktik asidoz riskini artırabilir, örneğin selektif siklooksijenaz (COX) II inhibitörleri dahil olmak üzere NSAİİ'ler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, diüretikler ve özellikle loop diüretikleri. Bu tür ürünleri metformin ile birlikte başlatırken veya kullanırken böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi gereklidir.

İnsülin ve insülin sekretagoları

Sülfonilüreler gibi insülin ve insülin sekretagoları hipoglisemiye neden olur. Bu nedenle, metformin ile kombinasyon halinde kullanıldığında hipoglisemi riskini azaltmak için daha düşük bir insülin dozu veya bir insülin sekretagolu gerekebilir (bk. Bölüm 4.2 ve 4.8).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Yeterli veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bk. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

DPAVEL PLUS gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Dapagliflozinin hamile kadınlarda kullanımına ilişkin veri yoktur. Dapagliflozin ile tedavi edilen sıçanlarda yapılan çalışmalar, insan gebeliğinin ikinci ve üçüncü trimesterlerine karşılık gelen zaman diliminde gelişmekte olan böbreğe toksisite göstermiştir (bk. Bölüm



5.3). Bu nedenle, bu tıbbi ürünün gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde kullanılması önerilmemektedir. Gebe kadınlarda metformin kullanımına ilişkin sınırlı miktarda veri, konjenital malformasyon riskinin arttığını göstermemektedir. Metformin ile yapılan hayvan çalışmaları, gebelik, embriyonik veya fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim açısından zararlı etkilere işaret etmemektedir (bk. Bölüm 5.3).

Hasta hamile kalmayı planladığında ve hamilelik sırasında, diyabetin bu tıbbi ürünle tedavi edilmemesi, fetüste malformasyon riskini azaltmak için kan glukoz seviyelerini mümkün olduğunca normale yakın tutmak için insülin kullanılması önerilir.

Laktasyon dönemi

Bu tıbbi ürünün veya dapagliflozinin (ve/veya metabolitlerinin) insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlarda mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler, dapagliflozinin (ve/veya metabolitlerinin) süte geçtiğini ve ayrıca emziren yavrularda farmakolojik aracılı etkileri olduğunu göstermiştir (bk. Bölüm 5.3). Metformin küçük miktarlarda anne sütüne geçer. Yeni doğanlar/bebekler için bu risk göz ardı edilemez.

Bu tıbbi ürün emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Bu tıbbi ürünün veya dapagliflozinin insanlarda doğurganlık üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Dapagliflozin, erkek ve dişi sıçanlarda, test edilen herhangi bir dozda fertilite üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir. Metformin için hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermemiştir (bk. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DAPAVEL PLUS'ın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hiçbir etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeyde etkisi vardır. Bu tıbbi ürün hipoglisemiye neden olduğu bilinen diğer glukoz düşürücü ilaçlarla birlikte kullanıldığında hastalar hipoglisemi riskine karşı uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Dapagliflozin/metformin hidroklorür kombinasyonunun birlikte uygulanan dapagliflozin ve metformin ile biyoeşdeğer olduğu gösterilmiştir (bk. Bölüm 5.2). Dapagliflozin/metformin hidroklorür tabletleri ile yürütülen herhangi bir terapötik klinik deney bulunmamaktadır.

Dapagliflozin ile metformin

Güvenlik profilinin özeti

Metformine ek olarak uygulanan dapagliflozin üzerinde yürütülen plasebo kontrollü 5 çalışmayı konu alan analizde, güvenlik sonuçları, 13 plasebo kontrollü dapagliflozin çalışmasının önceden belirlenmiş toplu analizlerde elde edilen analiz sonuçları ile benzerdi (bk. Dapagliflozin, aşağıdaki güvenlik profilinin özeti). Tek tek bileşenler için bildirilenlere kıyasla, dapagliflozin ile metformin grubu için hiçbir ek advers reaksiyon tanımlanmamıştır. Metformine eklenen dapagliflozin konusunda yürütülen ayrı bir toplu analizde 623 gönüllü



metformine ilave olarak 10 mg dapagliflozin ve 523 gönüllü plasebo ile metformin ile tedavi edilmiştir.

Dapagliflozin

Güvenlilik profilinin özeti

Tip 2 diyabetle ilgili klinik çalışmalarda 15.000'den fazla hasta dapagliflozin ile tedavi edilmiştir.

Güvenlilik ve tolere edilebilirliğin birincil değerlendirmesi, dapagliflozin 10 mg ile tedavi edilen 2.360 denneğin ve plasebo ile tedavi edilen 2.295 denneğin yer aldığı 13 kısa süreli (24 haftaya kadar) plasebo kontrollü çalışmanın önceden belirlenmiş toplu analizinde gerçekleştirilmiştir.

Dapagliflozin kardiyovasküler sonuçlar çalışmasında (bk. Bölüm 5.1), 8.574 hasta 10 mg dapagliflozin ve 8.569 hasta plasebo kullanmış ve bunu ortalama 48 aylık maruz kalma süresi boyunca kullanmıştır. Toplamda, 30.623 hasta-yılı dapagliflozin maruziyeti olmuştur.

Klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar genital enfeksiyonlardır.

Advers reaksiyonların tablolştırılmış listesi

Aşağıdaki advers reaksiyonlar, plasebo kontrollü dapagliflozin ile metformin klinik çalışmalarında, dapagliflozin klinik çalışmalarında ve metformin klinik çalışmalarında ve pazarlama sonrası deneyimde tanımlanmıştır. Hiçbirinin doza bağlı olduğu bulunmadı.

Aşağıda listelenen advers reaksiyonlar sıklık ve sistem organ sınıfına göre sınıflandırılmıştır. Sıklık kategorileri aşağıdaki konvansiyona göre tanımlanır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 2. Dapagliflozin ve metforminin klinik çalışmadaki advers reaksiyonlar ve pazarlama sonrası veriler^a

Sistem organ sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		Vulvovajinit, balanit ve ilgili genital enfeksiyonlar ^{*,b,c} İdrar yolu enfeksiyonu ^{*,b,d}	Mantar enfeksiyonu ^{**}		Perinenin nekrotizan fasiiti (Fournier kangreni) ^{b,k}
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipoglisemi (SU veya insülin ile birlikte kullanıldığında) ^b	B12 vitamini azalması/eksikliği ^{j,§}	Volüm azalması ^{b,c} Susuzluk ^{**}	Diyabetik ketoasidoz ^{b,k,l}	Laktik asidoz
Sinir sistemi hastalıkları		Tat bozukluğu [§] Baş dönmesi			



Gastrointestinal hastalıkları	Gastrointestinal semptomlar ^{h,§}		Kabızlık ^{**} Ağız kuruluğu ^{**}		
Hepatobilier hastalıkları					Karaciğer fonksiyon bozuklukları [§] Hepatit [§]
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Döküntü ^m			Ürtiker [§] Eritem [§] Kaşıntı [§]
Kas-iskelet bozukluklar ve bağ dokusu hastalıkları		Sırt ağrısı [*]			
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Dizüri Poliüri ^{*,f}	Noktüri ^{**}		
Üreme sistemi ve meme hastalıkları			Vulvovajinal kaşıntı ^{**} Genital kaşıntı ^{**}		
Araştırmalar		Hematokritte artış ^g İlk tedavi sırasında kreatinin renal klirensinde azalma ^b Dislipidemi ^j	İlk tedavi sırasında kan kreatininde artış ^{**,b} Kan üre artışı ^{**} Ağırlık azalması ^{**}		

^a Tablo, § ile işaretlenenler hariç, glisemik kurtarmadan bağımsız olarak 24 haftaya kadar (kısa vadeli) verilerden tanımlanan advers reaksiyonları göstermektedir,

^b Ek bilgi için aşağıdaki ilgili alt bölüme bakın.

^c Vulvovajinit, balanit ve ilgili genital enfeksiyonlar, örneğin, önceden tanımlanmış tercih edilen terimleri içerir: vulvovajinal mikotik enfeksiyon, vajinal enfeksiyon, balanit, genital enfeksiyon mantarı, vulvovajinal kandidiyaz, vulvovajinit, kandidiyal balanit, genital kandidiyaz, genital enfeksiyon, erkek genital enfeksiyon, penil enfeksiyon, vulvit, vajinit bakteriyel, vulval apse.

^d İdrar yolu enfeksiyonu, bildirilen sıklık sırasına göre sıralanan aşağıdaki tercih edilen terimleri içerir: idrar yolu enfeksiyonu, sistit, *Escherichia* kaynaklı idrar yolu enfeksiyonu, genitoüriner sistem enfeksiyonu, piyelonefrit, trigonit, üretrit, böbrek enfeksiyonu ve prostatit.

^e Volüm tükenmesi örneğin önceden tanımlanmış tercih edilen terimleri içerir: dehidrasyon, hipovolemi, hipotansiyon.

^f Poliüri tercih edilen terimleri içerir: pollakiüri, poliüri, artan idrar çıkışı.

^g Hematokritte başlangıca göre ortalama değişiklikler 10 mg dapagliflozin için %2,30 iken plasebo için -%0,33 idi. >%55 hematokrit değerleri 10 mg dapagliflozin ile tedavi edilen hastaların %1,3'ünde, plasebo hastalarının %0,4'ünde bildirilmiştir.

^h Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı ve iştahsızlık gibi gastrointestinal semptomlar en sık tedavinin başlangıcında ortaya çıkar ve çoğu vakada kendiliğinden düzelir.

ⁱ Dapagliflozin 10 mg için başlangıca göre plaseboya göre ortalama değişim yüzdesi sırasıyla: toplam kolesterol %2,5'e karşı %0; HDL kolesterol %6 'ya karşı %2,7; LDL kolesterol %2,9'a karşı -%1; trigliseritler -%2,7'ye karşı -%0,7.

^j Bakınız bölüm 4.4.

^k Tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler sonuçlar çalışmasında bildirilmiştir. Sıklık, yıllık orana bağlıdır.

^l Advers reaksiyon, dapagliflozin kullanımı ile pazarlama sonrası gözetim yoluyla tespit edilmiştir. Döküntü, klinik çalışmalarda sıklık sırasına göre sıralanan aşağıdaki tercih edilen terimleri içerir: döküntü, genelleştirilmiş döküntü, kaşıntılı döküntü, maküler döküntü, makülopapüler döküntü, püstüler döküntü, veziküler döküntü ve



eritematöz döküntü. Aktif ve plasebo kontrollü klinik çalışmalarda (dapagliflozin, N=5936, Tüm kontroller, N=3403), döküntü sıklığı sırasıyla dapagliflozin (%1,4) ve tüm kontroller (%1,4) için benzerdi.

* Plaseboya kıyasla deneklerin $\geq$ %2'sinde ve $\geq$ %1 daha fazla ve en az 3 daha fazla dapagliflozin 10 mg ile tedavi edildiği bildirilmiştir.

** Araştırmacı tarafından çalışma tedavisiyle muhtemelen ilişkili, muhtemelen ilişkili veya ilişkili olarak bildirilmiştir ve plaseboya kıyasla deneklerin $\geq$ %0,2'sinde ve $\geq$ %0,1 daha fazla ve en az 3 daha fazla denekte 10 mg dapagliflozin ile tedavi edildiği bildirilmiştir.

§ Advers reaksiyon ve sıklık kategorileri, Avrupa Birliği'nde mevcut olan metformin Ürün Özellikleri Özeti'ndeki bilgilere dayanmaktadır.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Dapagliflozin ile metformin

Hipoglisemi

Metformin ile kombinasyon halinde dapagliflozin ile yapılan çalışmalarda, dapagliflozin 10 mg + metformin (%6,9) ve plasebo + metformin grubunda (%5,5) benzer sıklıklarda minör hipoglisemi atakları bildirilmiştir. Ciddi bir hipoglisemi olayı bildirilmemiştir. Daha önce ilaç kullanmamış hastalarda dapagliflozin + metformin kombinasyonu için benzer gözlemler yapılmıştır.

24 haftaya kadar metformine ek olarak yapılan bir sülfonilüre çalışmasında hastaların %12,8'inde minör hipoglisemi atakları bildirilmiş, önemli bir hipoglisemi olayı rapor edilmemiştir. 10 mg dapagliflozin + metformine ek sülfonilüre tedavisi alan hastaların %3,7 de hipoglisemi gözlenmiştir. Ciddi bir hipoglisemi riski bildirilmemiştir.

Dapagliflozin

Vulvovajinit, balanit ve ilgili genital enfeksiyonlar

13 çalışmadan oluşan güvenlik havuzunda, 10 mg dapagliflozin ve plasebo alan deneklerin sırasıyla %5,5 ve %0,6'sında vulvovajinit, balanit ve ilgili genital enfeksiyonlar bildirilmiştir. Enfeksiyonların çoğu hafif ila orta şiddetteydi ve denekler standart tedavinin başlangıç kürüne yanıt verdi ve nadiren dapagliflozin tedavisinin kesilmesi gerekmiştir. Bu enfeksiyonlar kadınlarda daha sıklıkla (dapagliflozin ve plasebo için sırasıyla %8,4 ve %1,2) ve önceden öyküsü olan kişilerde tekrarlayan bir enfeksiyon geçirme olasılığı daha yüksekti.

Dapagliflozinin kardiyovasküler sonuç çalışmasında, ciddi genital enfeksiyon yan etkileri olan hasta sayısı azdı ve dengeliydi (dapagliflozin ve plasebo gruplarının her birinde 2 hasta).

Dapagliflozin ile genital enfeksiyonlarla eş zamanlı olarak fimozis/edinilmiş fimozis vakaları rapor edilmiştir ve bazı vakalarda sünnnet gerekli olmuştur.

Perinenin nekrotizan fasiiti (Fournier kangreni)

Dapagliflozin de dahil olmak üzere SGLT2 inhibitörleri alan hastalarda pazarlama sonrasında Fournier kangreni vakaları bildirilmiştir (bk. Bölüm 4.4).

17.160 tip 2 *diabetes mellitus* hastası ve 48 aylık bir medyan maruz kalma süresi ile yapılan dapagliflozin kardiyovasküler sonuçlar çalışmasında, biri dapagliflozin ile tedavi edilen grupta ve 5'i plasebo grubunda olmak üzere toplam 6 Fournier kangreni vakası bildirilmiştir.



Hipoglisemi

Hipoglisemi sıklığı, her çalışmada kullanılan arka plan tedavisinin türüne bağlıydı.

Metformine ek olarak veya sitagliptine ek olarak (metforminle veya metforminsiz) dapagliflozin çalışmaları için, 102 haftalık tedaviye kadar plasebo dahil olmak üzere tedavi grupları arasında minör hipoglisemi ataklarının sıklığı benzerdi ($< \%5$). Tüm çalışmalarda, majör hipoglisemi olayları yaygın değildi ve dapagliflozin veya plasebo ile tedavi edilen gruplar arasında karşılaştırılabilir düzeydeydi. Ek insülin tedavisi ile yapılan bir çalışmada, daha yüksek hipoglisemi oranları gözlenmiştir (bk. Bölüm 4.5).

104 haftaya kadar insüline ilave bir çalışmada, 24. ve 104. haftalarda 10 mg dapagliflozin ile insülin alan deneklerin sırasıyla %0,5 ve %1’inde ve plasebo ile tedavi edilen deneklerin %0,5’inde majör hipoglisemi atakları bildirilmiştir. 24 ve 104. haftalarda, 10 mg dapagliflozin ile insülin alan deneklerin sırasıyla %40,3 ve %53,1’inde ve dapagliflozin alan deneklerin %34 ve %41,6’sında minör hipoglisemi atakları bildirilmiştir.

Dapagliflozin kardiyovasküler sonuç çalışmasında, plasebo ile karşılaştırıldığında dapagliflozin tedavisi ile majör hipoglisemi riskinde artış gözlenmemiştir. Dapagliflozin ile tedavi edilen 58 (%0,7) hastada ve plasebo ile tedavi edilen 83 (%1) hastada majör hipoglisemi olayları bildirilmiştir.

Volüm azalması

13 çalışmadan oluşan güvenlik havuzunda, 10 mg dapagliflozin ve plasebo alan deneklerin sırasıyla %1,1 ve %0,7’sinde volüm azalmasını düşündüren reaksiyonlar (dehidratasyon, hipovolemi veya hipotansiyon raporları dahil) bildirilmiştir; 10 mg dapagliflozin ile plasebo arasında dengeli olan deneklerin $< \%0,2$ ’sinde ciddi reaksiyonlar meydana geldi (bk. Bölüm 4.4).

Dapagliflozin kardiyovasküler sonuç çalışmasında, volüm azalmasını düşündüren olayları olan hasta sayısı tedavi grupları arasında dengelenmiştir: dapagliflozin ve plasebo gruplarında sırasıyla 213 (%2,5) ve 207 (%2,4). Dapagliflozin ve plasebo grubunda sırasıyla 81 (%0,9) ve 70 (%0,8) ciddi advers olay bildirilmiştir. Yaş, diüretik kullanımı, kan basıncı ve ACE-I/ARB kullanımı alt gruplarına göre olaylar genellikle tedavi grupları arasında dengelenmiştir. Başlangıçta $eGFR < 60$ mL/dk/1,73 m² olan hastalarda, dapagliflozin grubunda volüm azalmasını düşündüren 19 ciddi advers olay ve plasebo grubunda 13 olay olmuştur.

Diyabetik ketoasidoz

Medyan maruz kalma süresinin 48 ay olduğu dapagliflozin kardiyovasküler sonuçlar çalışmasında, dapagliflozin 10 mg grubunda 27 hastada ve plasebo grubunda 12 hastada DKA olayları bildirilmiştir. Olaylar, çalışma süresi boyunca eşit dağılmış olarak gerçekleşti. Dapagliflozin grubunda DKA olayları olan 27 hastadan 22’si olay anında eş zamanlı insülin tedavisi görmüştür. Tip 2 *diabetes mellitus* popülasyonunda DKA’yı tetikleyen faktörler beklendiği gibiydi (bk. Bölüm 4.4).

İdrar yolu enfeksiyonları

13 çalışmadan oluşan güvenlik havuzunda, plaseboya kıyasla dapagliflozin için idrar yolu enfeksiyonları daha sık rapor edilmiştir (sırasıyla %4,7’ye karşı %3,5, bk. Bölüm 4.4). Enfeksiyonların çoğu hafif ila orta şiddetteydi ve denekler standart tedavinin başlangıç kürüne



yanıt verdi ve nadiren dapagliflozin tedavisinin kesilmesiyle sonuçlandı. Bu enfeksiyonlar kadınlarda daha sıkı ve önceden öyküsü olan kişilerin tekrarlayan bir enfeksiyon geçirme olasılığı daha yüksekti.

Dapagliflozin kardiyovasküler sonuç çalışmasında, plasebo ile karşılaştırıldığında 10 mg dapagliflozin için ciddi idrar yolu enfeksiyonu olayları daha az sıklıkta bildirilmiştir; sırasıyla 79 (%0,9) olaya karşı 109 (%1,3) olay.

Kreatininde artış

Artan kreatinin ile ilgili advers reaksiyonlar gruplandırılmıştır (ör; azalmış renal kreatinin klirensi, böbrek yetmezliği, artmış kan kreatinin ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı). Bu reaksiyon grubu, 10 mg dapagliflozin ve plasebo alan hastaların sırasıyla %3,2 ve %1,8’inde bildirilmiştir. Normal böbrek fonksiyonu veya hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda (başlangıç eGFR ≥ 60 mL/dk/1,73 m²), bu reaksiyon grubu, 10 mg dapagliflozin ve plasebo alan hastaların sırasıyla %1,3 ve %0,8’inde bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar, başlangıç eGFR’si ≥ 30 ve < 60 mL/dk/ 1,73 m² olan hastalarda daha yaygındı (%18,5 dapagliflozin 10 mg - %9,3 plasebo).

Böbrekle ilişkili yan etkileri olan hastaların ileri değerlendirmesi, çoğunun başlangıca göre $\leq 0,5$ mg/dL serum kreatinin değişikliğine sahip olduğunu göstermiştir. Kreatinin artışları genellikle sürekli tedavi sırasında geçici olmuştur veya tedavinin kesilmesinden sonra geri dönüşlü olmuştur.

Yaşlı hastalar ve böbrek yetmezliği (eGFR < 60 mL/dk/1,73 m² olan hastalar da dahil olmak üzere dapagliflozin kardiyovasküler sonlanım çalışmasında, eGFR her iki tedavi grubunda da zamanla azalmıştır. 1 yılda ortalama eGFR hafifçe düşerken ve 4 yılda dapagliflozin grubunda plasebo grubuyla karşılaştırıldığında ortalama eGFR biraz daha 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 (TÜFAM)’ne 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

Dapagliflozinin hemodiyaliz ile uzaklaştırılması araştırılmamıştır. Metformin ve laktatı uzaklaştırmanın en etkili yöntemi hemodiyalizdir.

Dapagliflozin

Dapagliflozin 500 mg’a kadar (önerilen maksimum insan dozunun 50 katı) tek oral dozlarda sağlıklı deneklerde herhangi bir toksisite göstermemiştir. Bu deneklerde doza bağlı bir süre boyunca (500 mg doz için en az 5 gün) idrarda saptanabilir glukoz vardı, dehidratasyon, hipotansiyon veya elektrolit dengesizliği bildirilmedi ve QTc aralığı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadı. Hipoglisemi insidansı plaseboya benzerdi. Sağlıklı deneklerde ve tip 2 diyabetli gönüllülerde 2 hafta boyunca günde bir kez 100 mg’a (önerilen maksimum insan dozunun 10 katı) kadar dozların uygulandığı klinik çalışmalarda, hipoglisemi insidansı



plasebodan biraz daha yüksekti ve doza bağlı değildi. Dehidratasyon veya hipotansiyon dahil yan etki oranları plaseboya benzerdi ve serum elektrolitleri ve böbrek fonksiyonunun biyobelirteçleri dahil laboratuvar parametrelerinde doza bağlı klinik olarak anlamlı değişiklikler yoktu.

Doz aşımı durumunda, hastanın klinik durumuna göre uygun destekleyici tedavi başlatılmalıdır.

Metformin

Metforminin yüksek doz aşımı veya eşlik eden riskleri laktik asidoza yol açabilir. Laktik asidoz tıbbi bir acil durumdur ve hastanede tedavi edilmelidir.

5. Farmakolojik özellikler

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabette kullanılan ilaçlar, Oral kan şekerini düşüren ilaçların kombinasyonları
ATC kodu: A10BD15

Etki mekanizması

DPAVEL PLUS, tip 2 diyabetli hastalarda glisemik kontrolü iyileştirmek için farklı ve tamamlayıcı etki mekanizmalarına sahip iki anti-hiperglisemik tıbbi ürünü birleştirir; bir SGLT2 inhibitörü olan dapagliflozin ve biguanid sınıfının bir üyesi olan metformin hidroklorür içermektedir.

Dapagliflozin

Dapagliflozin oldukça güçlü (K_i 0,55 nM), seçici ve geri dönüşümlü bir SGLT2 inhibitörüdür.

SGLT2 böbrekte seçici olarak eksprese edilir ve karaciğer, iskelet kası, yağ dokusu, meme, mesane ve beyin dahil 70'ten fazla başka dokuda ekspresyon saptanmaz. SGLT2, glukozun glomerüler filtrattan dolaşıma geri emilmesinden sorumlu baskın taşıyıcıdır. Tip 2 diyabette hiperglisemi varlığına rağmen, filtrelenmiş glukozun geri emilimi devam eder. Dapagliflozin, renal glukoz reabsorpsiyonunu azaltarak üriner glukoz atılımına yol açarak hem açlık hem de tokluk plazma glukoz seviyelerini iyileştirir. Bu glukoz atılımı (glukoüretik etki) ilk dozdan sonra gözlenir, 24 saatlik doz aralığında sürekli ve tedavi süresince devam eder. Bu mekanizma yoluyla böbrek tarafından atılan glukoz miktarı, kan glukoz konsantrasyonuna ve GFR'ye bağlıdır. Dapagliflozin, hipoglisemiye yanıt olarak normal endojen glukoz üretimini bozmaz. Dapagliflozin, insülin sekresyonundan ve insülin etkisinden bağımsız olarak etki eder. Dapagliflozin ile yapılan klinik çalışmalarda beta hücre fonksiyonu (HOMA beta hücresi) için homeostaz modeli değerlendirmesinde iyileşme gözlenmiştir.

Dapagliflozin tarafından indüklenen üriner glukoz atılımı (glukozüri), kalori kaybı ve ağırlıkta azalma ile ilişkilidir. Dapagliflozin tarafından glukoz ve sodyum ko-transportunun inhibisyonu ayrıca hafif diürez ve geçici natriürez ile ilişkilidir.



Dapagliflozin, periferik dokulara glukoz taşınması için önemli olan diğer glukoz taşıyıcılarını inhibe etmez ve bağırsakta glukoz emiliminden sorumlu ana taşıyıcı olan SGLT1'e kıyasla SGLT2 için > 1.400 kat daha seçicidir.

Metformin

Metformin, hem bazal hem de postprandial plazma glukozunu düşüren anti-hiperglisemik etkileri olan bir biguaniddir. İnsülin sekresyonunu uyarmaz ve bu nedenle hipoglisemi üretmez.

Metformin üç mekanizma ile hareket edebilir:

- glukoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretiminin azaltılması yoluyla;
- insülin duyarlılığını ılımlı bir şekilde artırarak, periferik glukoz alımını ve kasta kullanımını iyileştirerek;
- bağırsak glukoz emilimini geciktirerek.

Metformin, glikojen sentaz üzerinde etki ederek hücre içi glikojen sentezini uyarır. Metformin, spesifik membran glukoz taşıyıcı tiplerinin (GLUT-1 ve GLUT-4) taşıma kapasitesini artırır.

Farmakodinamik etkiler

Dapagliflozin

Sağlıklı deneklerde ve tip 2 *diabetes mellitus*lu deneklerde dapagliflozin uygulamasını takiben idrarla atılan glukoz miktarında artışlar gözlenmiştir. 12 hafta boyunca tip 2 *diabetes mellitus*lu hastalarda günde 10 mg dapagliflozin dozunda idrarla günde yaklaşık 70 g glukoz atılmıştır (280 kkal/güne karşılık gelir). 2 yıla kadar günde 10 mg dapagliflozin verilen tip 2 diyabetli hastalarda sürekli glukoz atılımına dair kanıtlar görülmüştür.

Dapagliflozin ile bu üriner glukoz atılımı ayrıca ozmotik diürez ve tip 2 *diabetes mellitus*lu hastalarda idrar hacminde artış ile sonuçlanır. 10 mg dapagliflozin ile tedavi edilen tip 2 diyabetli hastalarda idrar hacmindeki artışlar 12. haftada sürdürüldü ve yaklaşık 375 mL/güne ulaştı. İdrar hacmindeki artış, idrar sodyum atılımında serum sodyum konsantrasyonlarındaki değişikliklerle ilişkili olmayan küçük ve geçici bir artışla ilişkilendirilmiştir.

Üriner ürik asit atılımı da geçici olarak (3-7 gün boyunca) artmış ve buna serum ürik asit konsantrasyonunda sürekli bir azalma eşlik etti. 24. haftada, serum ürik asit konsantrasyonlarındaki azalmalar -48,3 ila -18,3 mikromol/L (-0,87 ila -0,33 mg/dL) arasında değişmiştir.

Günde iki kez 5 mg dapagliflozin ve günde bir kez 10 mg dapagliflozinin farmakodinamiği sağlıklı deneklerde karşılaştırıldı. 24 saatlik bir periyotta renal glukoz yeniden emiliminin kararlı durum inhibisyonu ve üriner glukoz atılımı miktarı her iki dozlama rejimi için aynıydı.

Metformin

İnsanlarda, glisemi üzerindeki etkisinden bağımsız olarak, metforminin lipid metabolizması üzerinde olumlu etkileri vardır. Bu kontrollü, orta vadeli veya uzun vadeli klinik çalışmalarda terapötik dozlarda gösterilmiştir: metformin toplam kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeylerini düşürür.



Klinik çalışmalarda, metformin kullanımı ya stabil bir vücut ağırlığı ya da makul bir kilo kaybı ile ilişkilendirilmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlik

Hem glisemik kontrolün iyileştirilmesi hem de kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azaltılması, tip 2 diyabet tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır.

Dapagliflozin ve metforminin birlikte uygulanması, tek başına diyet ve egzersizle yeterince kontrol altına alınamayan tip 2 diyabetli hastalarda ve tek başına veya bir DPP-4 inhibitörü (sitagliptin), sülfonilüre veya insülin ile kombinasyon halinde metformin ile yeterince kontrol edilemeyen hastalarda incelenmiştir. Tüm dozlarda dapagliflozin ile metformin ile tedavi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HbA1c ve açlık plazma glukozunda (AKŞ) klinik olarak anlamlı ve istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Klinik olarak ilgili glisemik etkiler, 104 haftaya kadar uzun süreli çalışmalarda sürdürülmüştür. Cinsiyet, yaş, ırk, hastalık süresi ve başlangıçtaki vücut kitle indeksi (VKİ) dahil olmak üzere alt gruplarda HbA1c düşüşleri görüldü. Ek olarak, 24. haftada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında dapagliflozin ve metformin kombinasyon tedavilerinde vücut ağırlığında başlangıça göre ortalama değişikliklerde klinik olarak anlamlı ve istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler görülmüştür. Vücut ağırlığındaki azalmalar, 208 haftaya kadar uzun süreli uzatmalarda sürdürülmüştür. Ek olarak, metformine eklenen günde iki kez dapagliflozin tedavisinin tip 2 diyabetik deneklerde etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, yeterince kontrol edilmeyen tip 2 diyabet ve hipertansiyonu olan hastalarda 12 haftalık iki plasebo kontrollü çalışma yürütülmüştür.

Bir kardiyovasküler sonuç çalışmasında (DECLARE), standart bakım tedavisine ek olarak dapagliflozin, tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler ve renal olayları azaltmıştır.

Glisemik kontrol

Ek kombinasyon tedavisi

52 haftalık, aktif kontrollü bir eşdeğerlik çalışmasında (52 ve 104 haftalık uzatma dönemleri ile), 10 mg dapagliflozin, metformine ek tedavi olarak, sülfonilüre (glipizid) ile karşılaştırıldığında, metformine ek tedavi olarak değerlendirildi. Yetersiz glisemik kontrolü olan ($HbA1c > \%6,5$ ve $\leq \%10$) hastalarda metformin ile ilgili sonuçlar, başlangıçtan 52. haftaya kadar HbA1c’de glipizid ile karşılaştırıldığında benzer bir ortalama azalma gösterdi, dolayısıyla inferior olmadığını gösterdi (Tablo 3). 104. haftada, başlangıça göre HbA1c’deki düzeltilmiş ortalama değişiklik, sırasıyla dapagliflozin için $-\%0,32$ ve glipizid için $-\%0,14$ idi. 208. haftada, başlangıça göre HbA1c’deki düzeltilmiş ortalama değişiklik sırasıyla dapagliflozin için $-\%0,1$ ve glipizid için $\%0,2$ idi. 52, 104 ve 208. haftalarda, dapagliflozin ile tedavi edilen gruptaki deneklerin önemli ölçüde daha düşük bir oranı ($\%3,5$, $\%4,3$ ve $\%5$, sırasıyla) glipizid ile tedavi edilen grupla karşılaştırıldığında en az bir hipoglisemi olayı yaşadı (sırasıyla $\%40,8$, $\%47$ ve $\%50$). 104. hafta ve 208. haftada çalışmada kalan deneklerin oranı, dapagliflozin ile tedavi edilen grup için $\%56,2$ ve $\%39,7$ ve glipizid ile tedavi edilen grup için $\%50$ ve $\%34,6$ idi.



Tablo 3. Metformine ek olarak dapagliflozin ile glipizidi karşılaştıran aktif kontrollü bir çalışmanın 52. hafta sonuçları (LOCF ^a)

Parametre	dapagliflozin + metformin	glipizid + metformin
N ^b	400	401
HbA1c (%) Başlangıç (ortalama) Başlangıçtan itibaren değişiklik ^c Glipizid + metforminden farkı ^c (%95 GA)	7,69 -0,52 0,00 gün (-0,11, 0,11)	7,74 -0,52
Vücut ağırlığı (kg) Başlangıç (ortalama) Başlangıçtan itibaren değişiklik ^c Glipizid + metforminden ^c farkı (%95 GA)	88,44 -3,22 -4,65 * (-5,14, -4,17)	87,60 1,44
^a LOCF: İleriye taşınan son gözlem ^b Başlangıç düzeyi ve en az 1 başlangıç sonrası etkililik ölçümü ile randomize edilmiş ve tedavi edilmiş denekler ^c Başlangıç değeri için düzeltilmiş en küçük kareler ortalaması ^d glipizid + metforminden non inferior * p-değeri < 0,0001		

Tek başına metformin, sitagliptin, sülfonilüre veya insülin ile kombinasyon halinde metformin (metformin dahil ek oral glukoz düşürücü tıbbi ürünlerle birlikte veya bunlar olmadan) ile bir ilave olarak dapagliflozin, 24 haftada HbA1c’de istatistiksel olarak anlamlı ortalama azalmalara yol açtı. (p < 0,0001; Tablo 4, 5 ve 6). Günde iki kez 5 mg dapagliflozin, plasebo alan deneklerle karşılaştırıldığında 16. haftada HbA1c’de istatistiksel olarak anlamlı düşüşler sağlamıştır (p < 0,0001; Tablo 4).

24. haftada gözlemlenen HbA1c’deki düşüşler, ilave kombinasyon çalışmalarında sürdürüldü. Metformine ek çalışma için, HbA1c düşüşleri 102. hafta boyunca sürdürüldü (dapagliflozin 10 mg ve plasebo için başlangıca göre sırasıyla -%0,78 ve %0,02 ayarlanmış ortalama değişiklik). Metformin + sitagliptin için 48. haftada, dapagliflozin 10 mg ve plasebo için başlangıca göre düzeltilmiş ortalama değişiklik sırasıyla -%0,44 ve %0,15 idi. İnsülin için 104. haftada (metformin dahil ek oral glukoz düşürücü tıbbi ürünlerle birlikte veya bunlar olmadan), HbA1c düşüşleri, dapagliflozin 10 mg ve plasebo için başlangıca göre sırasıyla -%0,71 ve -%0,06 ayarlanmış ortalama değişiklik olmuştur. 48. ve 104. haftalarda, ortalama 76 IU/gün dozunda 10 mg dapagliflozin ile tedavi edilen deneklerde insülin dozu başlangıca kıyasla sabit kalmıştır. Plasebo grubunda başlangıca göre 48. ve 104. haftalarda sırasıyla 10,5 IU/gün ve 18,3 IU/gün artış oldu (ortalama doz 84 ve 92 IU/gün). 104. haftada çalışmada kalan deneklerin oranı, 10 mg dapagliflozin ile tedavi edilen grup için %72,4 ve plasebo grubu için %54,8 idi.

İnsülin ile metformin alan deneklerin ayrı bir analizinde, dapagliflozin ile insülin ile metformin ile tedavi edilen deneklerde HbA1c’de toplam çalışma popülasyonunda



görülenlere benzer azalmalar görülmüştür. 24. haftalarda, dapagliflozin ile insülin ve metformin ile tedavi edilen deneklerde başlangıca göre HbA1c değişimi -%0,93 idi.

Tablo 4. Metformin veya metformin ile sitagliptin ile ilave kombinasyon halinde dapagliflozin ile 24 haftaya kadar yapılan plasebo kontrollü çalışmaların (LOCF ^a) sonuçları

	Kombinasyona ilave tedavi					
	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	7,8	7,87
Başlangıçtan itibaren değişiklik ^d	-0,84	-0,3	-0,65	-0,3	-0,43	-0,02
Plasebodan fark ^d (%95 GA)	-0,54 * (-0,74, -0,34)		-0,35 * (-0,52, -0,18)		-0,4 * (-0,58, -0,23)	
Başarı yüzdesi (%)						
HbA1c < %7						
Başlangıç için ayarlanmış	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
Başlangıçtan itibaren değişiklik ^d	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Plasebodan fark ^d (%95 GA)	-1,97 * (-2,63, -1,31)		-1,88 *** (-2,52, -1,24)		-1,87 * (-2,61, -1,13)	

Kısaltmalar: QD: günde bir kez; BID: günde iki kez

¹ Metformin $\geq$ 1500 mg/gün;

² Sitagliptin 100 mg/gün

^a LOCF: İleriye taşınan son gözlem (kurtarılan denekler için kurtarmadan önce)

^b Plasebo kontrollü 16 haftalık çalışma

^c Kısa süreli çift kör dönem boyunca en az bir doz çift kör çalışma tıbbi ürünü alan tüm randomize gönüllüler

^d En küçük kareler, Başlangıç değer için ayarlanmış ortalama

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

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

*** Vücut ağırlığındaki değişim yüzdesi, önemli bir ikincil son nokta olarak analiz edildi (p < 0,0001); mutlak vücut ağırlığı değişimi (kg olarak), nominal bir p-değeri (p < 0,0001) ile analiz edildi.



Tablo 5. Dapagliflozin ile metformin ve bir sülfonilüre ilave kombinasyonuna ilişkin 24 haftalık plasebo kontrollü bir çalışmanın sonuçları

	Kombinasyona ilave	
	Sülfonilüre + Metformin ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Plasebo
N ^a	108	108
HbA1c (%) ^b		
Başlangıç (ortalama)	8,08	8,24
Başlangıçtan itibaren değişiklik ^c	-0,86	-0,17
Plasebodan fark ^c	-0,69 *	
(%95 GA)	(-0,89, -0,49)	
Elde edilen konular (%):		
HbA1c < %7		
Başlangıç için ayarlanmış	31,8 *	11,1
Vücut ağırlığı (kg)		
Başlangıç (ortalama)	88,57	90,07
Başlangıçtan itibaren değişiklik ^c	-2,65	-0,58
Plasebodan fark ^c	-2,07 *	
(%95 GA)	(-2,79, -1,35)	
¹ Metformin (anında veya uzatılmış salımlı formülasyonlar) ≥1500 mg/gün ile maksimum tolere edilen doz, kayıttan en az 8 hafta önce bir sülfonilürenin maksimum dozunun en az yarısı olmalıdır.		
^a Başlangıça ve en az 1 başlangıç sonrası etkililik ölçümüne sahip randomize edilmiş ve tedavi edilmiş hastalar.		
^b HbA1c, LRM kullanılarak analiz edildi (Boyuna tekrarlanan ölçüm analizi)		
^c Başlangıç değer için düzeltilmiş en küçük kareler ortalaması		
* p-değeri < 0,0001'e karşı plasebo + oral glukoz düşürücü tıbbi ürün(ler)		

Tablo 6. İnsülin ile kombinasyon halinde (tek başına veya metformin dahil oral glukoz düşürücü ilaçlarla birlikte) dapagliflozin ile yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada 24. hafta sonuçları (LOCF ^a)

Parametre	Dapagliflozin 10 mg + 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
Başlangıçtan değişiklik ^c	-0,90	-0,30
Plasebodan fark ^c	-0,60 *	
(%95 GA)	(-0,74, -0,45)	
Vücut ağırlığı (kg)		
Başlangıç (ortalama)	94,63	94,21
Başlangıçtan değişiklik ^c	-1,67	0,02
Plasebodan fark ^c	-1,68 *	
(%95 GA)	(-2,19, -1,18)	
Ortalama günlük insülin dozu (IU) ¹		
Başlangıç (ortalama)		



Başlangıçtan itibaren değişiklik ^c	77,96	73,96
Plasebodan fark ^c	-1,16	5,08
(%95 GA)	-6,23 *	
Ortalama günlük insülin dozunda en az %10 (%) azalma olan denekler	(-8,84, -3,63)	11
	19,7 **	

^a LOCF: İleriye taşınan son gözlem (gerekirse ilk insülin titrasyonu öncesinde veya tarihinde)

^b Kısa süreli çift kör dönem boyunca en az bir doz çift kör çalışma tıbbi ürünü alan tüm randomize gönüllüler

^c En küçük kareler başlangıç değeri ve oral glukoz düşürücü tıbbi ürünün varlığı için düzeltilmiş ortalama

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

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

¹ İnsülin rejimlerinin (kısa etkili, orta ve bazal insülin dahil) yukarı titrasyonuna, yalnızca deneklerin önceden tanımlanmış AKŞ kriterlerini karşılaması durumunda izin verildi.

² Deneklerin yüzde ellisi başlangıçta insülin monoterapisi alıyordu; %50'si insüline ek olarak 1 veya 2 oral glukoz düşürücü tıbbi ürün kullanıyordu: Bu son grubun %80'i tek başına metformin, %12'si metformin ile sülfonilüre tedavisi ve geri kalanı başka oral glukoz düşürücü tıbbi ürünler kullanıyordu.

Daha önce ilaç kullanmamış hastalarda metformin ile kombinasyon halinde

Yeterince kontrol edilmeyen tip 2 diyabetli (HbA1c $\geq$ %7,5 ve $\leq$ %12) toplam 1.236 ilaç kullanmamış hasta, dapagliflozinin (5 mg veya 10 mg) tek bileşenli tedaviye kıyasla, metformin ile kombinasyon halinde etkililik ve güvenliliğini değerlendirmek için 24 haftalık iki aktif kontrollü çalışmaya katılmıştır.

Metformin (günde 2.000 mg'a kadar) ile kombinasyon halinde 10 mg dapagliflozin ile tedavi, ayrı ayrı bileşenlere kıyasla HbA1c'de önemli gelişmeler sağladı (Tablo 7) ve AKŞ'de (bireysel bileşenlere kıyasla) ve vücut ağırlığında daha büyük düşüslere yol açtı (metformine kıyasla).

Tablo 7. Daha önce ilaç kullanmamış hastalarda dapagliflozin ve metformin kombinasyon tedavisine ilişkin aktif kontrollü bir çalışmanın 24. hafta sonuçları (LOCF ^a)

Parametre	Dapagliflozin 10 mg + Metformin	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Başlangıç (ortalama)	9,1	9,03	9,03
Başlangıçtan itibaren değişiklik ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Dapagliflozinden farkı ^c	-0,53 *		
(%95 GA)	(-0,74, -0,32)		
Metforminden farkı ^c	-0,54 *	-0,01	
(%95 GA)	(-0,75, -0,33)	(-0,22, 0,2)	

^a LOCF: ileriye taşınan son gözlem (kurtarılan hastalar için kurtarmadan önce).

^b Kısa süreli çift kör dönemde en az bir doz çift kör çalışma tıbbi ürünü alan tüm randomize hastalar.

^c En küçük kareler, Başlangıç değeri için düzeltilmiş ortalama.

* p-değeri <0,0001.

Uzatılmış salımlı eksanatid ile kombinasyon tedavisi

28 haftalık, çift kör, aktif karşılaştırmalı kontrollü bir çalışmada, yetersiz glisemik kontrolü olan hastalarda dapagliflozin ve uzatılmış salımlı eksanatid (bir GLP-1 reseptörü agonisti)



kombinasyonu, tek başına dapagliflozin ve tek başına uzatılmış salımlı ekstenatid ile karşılaştırılmıştır. Tek başına metformin ($HbA1c \geq \%8$ ve $\leq \%12$). Tüm tedavi gruplarında başlangıça kıyasla $HbA1c$ 'de azalma olmuştur. Dapagliflozin 10 mg ve uzatılmış salımlı ekstenatid grubu ile kombinasyon tedavisi, tek başına dapagliflozin ve tek başına uzatılmış salımlı ekstenatid ile karşılaştırıldığında başlangıça göre $HbA1c$ 'de üstün düşüşler gösterdi (Tablo 8).

Tablo 8. Dapagliflozin ve uzatılmış salımlı ekstenatid ile tek başına dapagliflozin ve tek başına uzatılmış salımlı ekstenatid ile metformin kombinasyonu (hastaları tedavi etme amaçlı) arasındaki 28 haftalık bir çalışmanın sonuçları

Parametre	Dapagliflozin 10 mg QD + Uzatılmış salımlı ekstenatid 2 mg QW	Dapagliflozin 10 mg QD + Plasebo QW	Uzatılmış salımlı ekstenatid 2 mg QW + Plasebo QD
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Başlangıç (ortalama)	9,29	9,25	9,26
Başlangıçtan itibaren değişiklik ^a	-1,98	-1,39	-1,6
Kombinasyon ve tek aktif ajan (%95 CI) arasındaki başlangıça göre değişimdeki ortalama fark		-0,59* (-0,84, -0,34)	-0,38** (-0,63, -0,13)
HbA1c < %7'ye ulaşan hastalar (%)	44,7	19,1	26,9
Vücut ağırlığı (kg)			
Başlangıç (ortalama)	92,13	90,87	89,12
Başlangıçtan itibaren değişiklik ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Kombinasyon ve tek aktif ajan (%95 CI) arasındaki başlangıça göre değişimdeki ortalama fark		-1,33* (-2,12, -0,55)	-2* (-2,79, -1,2)

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

^a Düzeltilmiş en küçük kareler ortalamaları (LS Ortalamaları) ve 28. haftadaki başlangıç değerlerinden değişiklikteki tedavi grubu fark(lar), tedavi, bölge, başlangıç $HbA1c$ katmanı ($< \%9$ veya $\geq \%9$), hafta ve haftaya göre tedavi sabit faktörler olarak etkileşim ve ortak değişken olarak başlangıç değeri.

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

P değerlerinin tümü, çokluk için ayarlanmış p değerleridir.

Analizler, kurtarma tedavisi sonrası ve çalışma tıbbi ürününün erken kesilmesinden sonraki ölçümleri hariç tutar.

Açlık plazma glukozu (APG)

Tek başına metformine (dapagliflozin 10 mg QD veya dapagliflozin 5 mg BID) veya metformin ile sitagliptin, sülfonilüre veya insüline ek olarak dapagliflozin ile tedavi, 16. haftada (5 mg BID) veya 24. haftada APG'de (-34,2 ila -21,7 mg/dL) plaseboya oranla (-10,4 ila 3,3 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı azalmalara yol açmıştır.

Dapagliflozin 10 mg ve uzatılmış salımlı ekstenatidin kombinasyon tedavisi, tek başına dapagliflozin ile karşılaştırıldığında, 28. haftada APG'de önemli ölçüde daha fazla azalma ile



sonuçlanmıştır. Tek başına eksanatid için bu oran (-45,8 mg/dL) ($p < 0,001$) iken eksanatid ve dapagliflozin için bu oran (-65,8 mg/dL) ($p < 0,001$) olmuştur.

eGFR'si ≥ 45 ila < 60 mL/dk/1,73 m² olan diyabetik hastalarda yapılan özel bir çalışmada, dapagliflozin ile tedavi, plasebo ile karşılaştırıldığında 24. haftada APG'de anlamlı bir azalma göstermiştir (dapagliflozin grubunda -21,46 mg/dL iken plasebo grubunda -4,87 mg/dL) ($p=0,001$).

Yemek sonrası glukoz

Sitagliptin artı metformine ek olarak 10 mg dapagliflozin ile tedavi, 24. haftada tokluktan 2 saat sonra glukozda 48. haftaya kadar korunan azalmalara yol açmıştır.

Dapagliflozin 10 mg ve uzatılmış salımlı eksanatidin kombinasyon tedavisi, her iki ajanın tek başına kullanılmasına kıyasla 28. haftada 2 saatlik yemek sonrası glukozda önemli ölçüde daha fazla azalma ile sonuçlanmıştır.

Vücut ağırlığı

Tek başına metformin veya metformin ile sitagliptin, sülfonilüre veya insüline (metformin dahil ek oral glukoz düşürücü tıbbi ürünlerle birlikte veya bunlar olmadan) ek olarak dapagliflozin, 24 haftaya kadar istatistiksel olarak anlamlı vücut ağırlığında azalma ile sonuçlandı ($p < 0,0001$, Tablo 4, 5 ve 6). Bu etkiler daha uzun süreli denemelerde sürdürülmüştür. 48. haftada metformin artı sitagliptine ek olarak dapagliflozin için plaseboya kıyasla fark -2,07 kg idi. 102. haftada, plasebo ile karşılaştırıldığında metformine ilave olarak dapagliflozin veya plasebo ile karşılaştırıldığında insüline ilave olarak dapagliflozin farkı sırasıyla -2,14 ve -2,88 kg olmuştur.

Aktif kontrollü bir eşdeğerlik çalışmasında metformine ek tedavi olarak dapagliflozin, glipizide kıyasla 52 haftada -4,65 kg'lık ($p < 0,0001$, Tablo 3) 104 haftadan 208 haftaya kadar sürdürülen bir çalışmada da istatistiksel olarak anlamlı bir vücut ağırlığı değişikliği ile sonuçlanmıştır. (sırasıyla -5,06 kg ve -4,38 kg).

Dapagliflozin 10 mg ve uzatılmış salımlı eksanatid kombinasyonu, her iki ajanın tek başına kullanılmasına kıyasla önemli ölçüde daha fazla kilo kaybı göstermiştir (Tablo 8).

Vücut kompozisyonunu değerlendirmek için ikili enerji X-ışını absorpsiyometrisi (DXA) kullanan 182 diyabetik hastada yapılan 24 haftalık bir çalışmada, DXA ile ölçülen vücut ağırlığı ve vücut yağ kütlesinde sırasıyla plasebo ile metformine kıyasla 10 mg dapagliflozin ile metformin ile düşüşler göstermiştir. Bir manyetik rezonans görüntüleme alt çalışmasında, dapagliflozin 10 mg ile metformin ile tedavi, plasebo ile metformin tedavisine kıyasla visceral yağ dokusunda sayısal bir azalma göstermiştir.

Kan basıncı

13 plasebo kontrollü çalışmanın önceden belirlenmiş ve birleştirilmiş analizinde, 10 mg dapagliflozin ile tedavi, başlangıca göre sistolik kan basıncında -3,7 mmHg ve diyastolik kan basıncında -1,8 mmHg'ye karşılık sistolik -0,5 mmHg ve -0,5 mmHg diyastolik kan basıncında değişikliklerle sonuçlanmıştır. 24. haftada plasebo grubu için kan basıncı. 104. haftaya kadar benzer düşüşler gözlenmiştir.



Dapagliflozin 10 mg ve uzatılmış salımlı eksenatid kombinasyon tedavisi, tek başına dapagliflozin (-1,8 mm Hg, $p < 0,05$) ve tek başına uzatılmış salımlı eksenatid (-1,2 mmHg, $p < 0,01$) ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha fazla azalmaya neden olduğu görülmüştür.

12 haftalık, plasebo kontrollü iki çalışmada, yetersiz kontrol edilen tip 2 diyabet ve hipertansiyonu olan toplam 1.062 hasta (bir çalışmada bir ACE-I veya ARB ile önceden mevcut stabil tedaviye ve bir ACE-I veya ARB ile bir ek başka bir çalışmada antihipertansif tedavi) dapagliflozin 10 mg veya plasebo ile tedavi edilmiştir. Her iki çalışma için 12. haftada, dapagliflozin 10 mg ile olağan antidiyabetik tedavi, HbA1c'de iyileşme sağlamış ve plasebo ile düzeltilmiş sistolik kan basıncını sırasıyla ortalama 3,1 ve 4,3 mm Hg azaltmıştır.

eGFR'si ≥ 45 ila < 60 mL/dk/1,73 m^2 olan diyabetik hastalarda yapılan özel bir çalışmada, dapagliflozin tedavisi 24. haftada otururken sistolik kan basıncında düşüşler göstermiştir: plasebo için -1,7 mmHg'ye kıyasla -4,8 mmHg ($p < 0,05$).

Başlangıç HbA1c değeri $\geq$ %9 olan hastalar

Başlangıç HbA1c'si $\geq$ %9 olan deneklerin önceden belirlenmiş bir analizinde, 10 mg dapagliflozin ile tedavi, metformine ek olarak 24. haftada HbA1c'de istatistiksel olarak anlamlı düşüşler ile sonuçlanmıştır (başlangıca göre düzeltilmiş ortalama değişiklik: -%1,32 ve -0,53 sırasıyla dapagliflozin ve plasebo için %).

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

Dapagliflozinin etkililiği, eGFR'si ≥ 45 ila < 60 mL/dk/1,73 m^2 olan ve olağan bakımda glisemik kontrolü yetersiz olan diyabetik hastalarda özel bir çalışmada değerlendirilmiştir. Dapagliflozin ile tedavi, plasebo ile karşılaştırıldığında HbA1c ve vücut ağırlığında azalma ile sonuçlanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Dapagliflozinin etkinliği, eGFR'si ≥ 45 ila < 60 mL/dk/1,73 m^2 olan diyabetik hastalarda plasebo kontrollü bir dapagliflozin çalışmasının 24. hafta sonuçları

	Dapagliflozin ^a 10 mg	Plasebo ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%)		
Başlangıç (ortalama)	8,35	8,03
Başlangıçtan itibaren değişiklik ^b	-0,37	-0,03
Plaseboda ^b fark (%95 GA)	-0,34* (-0,53, -0,15)	
Vücut ağırlığı (kg)		
Başlangıç (ortalama)	92,51	88,3
Başlangıçtan itibaren yüzde değişim ^c	-3,42	-2,02
Plaseboya göre yüzde değişim farkı ^c (%95 GA)	-1,43* (-2,15, -0,69)	

^a Metformin veya metformin hidroklorür, dapagliflozin ve plasebo gruplarında sırasıyla hastaların %69,4'ünde ve %64'ünde olağan bakımın bir parçasıydı.

^b Başlangıç değeri için düzeltilmiş en küçük kareler ortalaması



^c Başlangıç değeri için düzeltilmiş en küçük kareler ortalamasından türetilmiştir
* p<0,001

Kardiyovasküler ve renal sonuçlar

Dapagliflozin Kardiyovasküler Olaylar Üzerindeki Etkisi (DECLARE), mevcut arka plan tedavisine eklendiğinde dapagliflozinin plaseboya kıyasla kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkisini belirlemek için yürütülen uluslararası, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmadır. Tüm hastalarda tip 2 diabetes mellitus ve en az iki ek kardiyovasküler risk faktörü (erkeklerde ≥ 55 veya kadınlarda ≥ 60 yaş ve bir veya daha fazla dislipidemi, hipertansiyon veya mevcut tütün kullanımı) veya yerleşik kardiyovasküler hastalık vardı.

17.160 randomize hastanın 6.974'ünde (%40,6) kanıtlanmış kardiyovasküler hastalık vardı ve 10.186'sında (%59,4) kanıtlanmış kardiyovasküler hastalık yoktu. 8.582 hasta 10 mg dapagliflozin ve 8.578 hasta plaseboya randomize edildi ve medyan 4,2 yıl takip edildi.

Çalışma popülasyonunun yaş ortalaması 63,9 olup, %37,4'ü kadındı. Toplamda %22,4'ü ≤ 5 yıldır diyabet hastasıydı, ortalama diyabet süresi 11,9 yıldır. Ortalama HbA1c %8,3 ve ortalama BMI 32,1 kg/m² idi.

Başlangıçta, hastaların %10'unda kalp yetmezliği öyküsü vardı. Ortalama eGFR 85,2 mL/dk/1,73 m² idi, hastaların %7,4'ünde eGFR < 60 mL/dk/1,73 m² ve hastaların %30,3'ünde mikro veya makroalbuminüri vardı (idrara albümini/kreatinin oranı [UACR] ≥ 30 ila sırasıyla ≤ 300 mg/g veya > 300 mg/g).

Çoğu hasta (%98), başlangıçta metformin (%82), insülin (%41) ve sülfonilüre (%43) dahil olmak üzere bir veya daha fazla diyabetik ilaç kullanmıştır.

Birincil son noktalar, kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü veya iskemik inme (MACE) bileşiklerinin ilk olayına kadar geçen süre ve kalp yetmezliği veya kardiyovasküler ölüm nedeniyle hastaneye yatış bileşiklerinin ilk olayına kadar geçen süreydi. İkincil son noktalar, bir renal bileşik son nokta ve tüm nedenlere bağlı ölümlerdi.

Başlıca advers kardiyovasküler olaylar

Dapagliflozin 10 mg, kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü veya iskemik inme bileşimi için plaseboya karşı inferiorite göstermemiştir (tek taraflı p < 0,001).

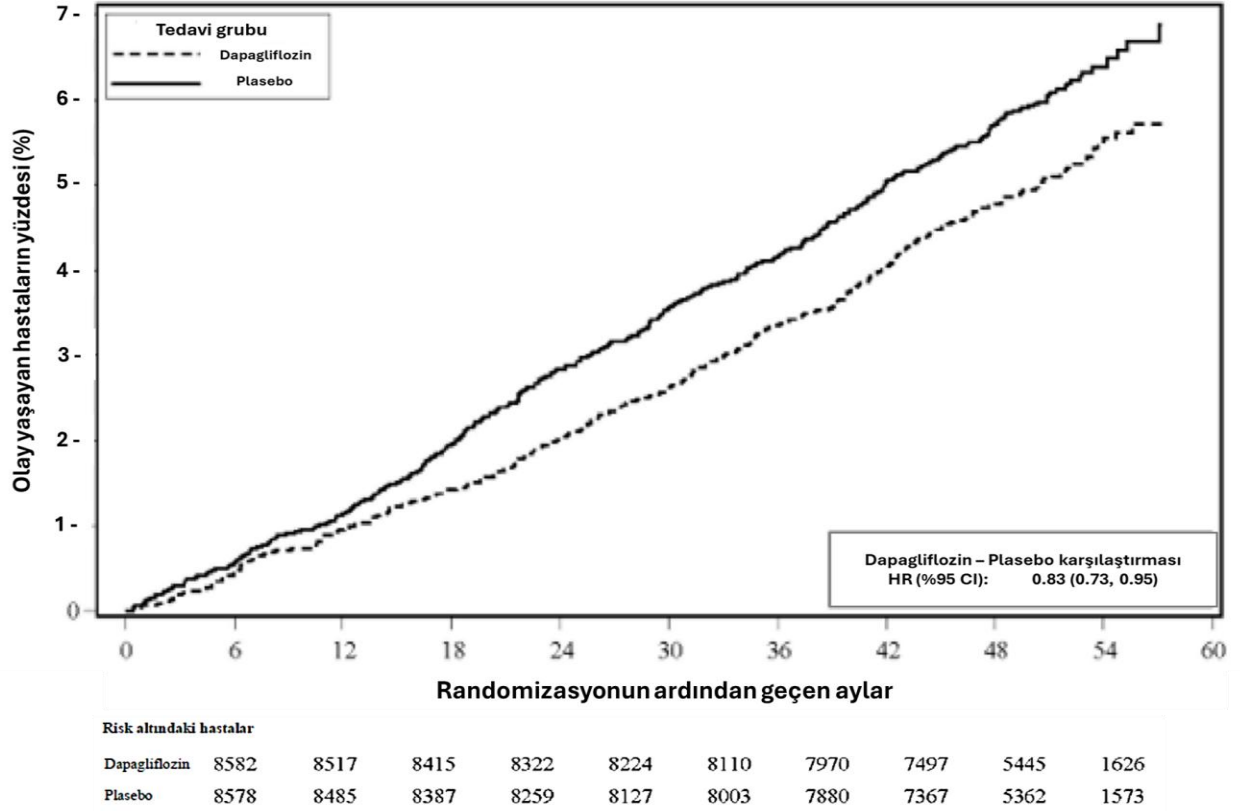
Kalp yetmezliği veya kardiyovasküler ölüm

Dapagliflozin 10 mg, kalp yetmezliği veya kardiyovasküler ölüm nedeniyle hastaneye yatışın birleşimini önlemede plaseboya karşı üstünlük göstermiştir (Şekil 1). Tedavi etkisindeki fark, kardiyovasküler ölümden fark olmaksızın kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatıştan kaynaklanmıştır (Şekil 2).

Dapagliflozinin plaseboya göre tedavi yararı, hem yerleşik kardiyovasküler hastalığı olan hem de olmayan, başlangıçta kalp yetmezliği olan ve olmayan hastalarda gözlemlendi ve yaş, cinsiyet, böbrek fonksiyonu (eGFR) ve bölge dahil olmak üzere başlangıç alt grupları arasında tutarlıydı.



Şekil 1: Kalp yetmezliği veya kardiyovasküler ölüm nedeniyle ilk kez hastaneye yatışa kadar geçen süre

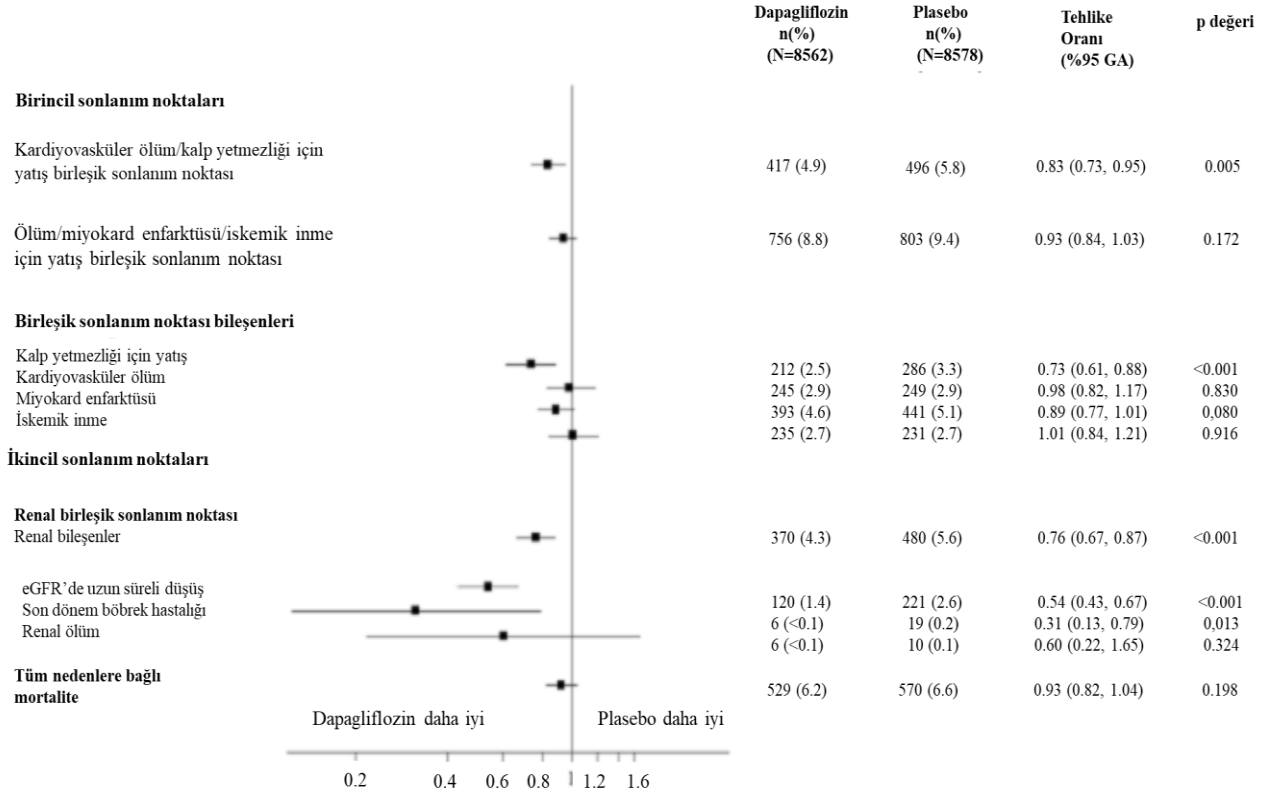


Risk altındaki hasta sayısı, dönemin başındaki risk altındaki hasta sayısıdır.
HR=tehlike oranı CI=güven aralığı.

Primer ve sekonder son noktalara ilişkin sonuçlar Şekil 2’de gösterilmektedir. MACE için dapagliflozinin plaseboya üstünlüğü gösterilmemiştir ($p= 0,172$). Renal bileşik son nokta ve tüm nedenlere bağlı ölüm bu nedenle doğrulayıcı test prosedürünün bir parçası olarak test edilmemiştir.



Şekil 2: Birincil bileşik son noktalar ve bunların bileşenleri ile ikincil son noktalar ve bileşenler için tedavi etkileri



Renal bileşik son nokta şu şekilde tanımlanır: eGFR'de sürekli doğrulanmış $\geq$ %40 azalma ile eGFR <60 mL/dk/1,73 m² ve/veya son dönem böbrek hastalığı (diyaliz $\geq$ 90 gün veya böbrek nakli, sürekli doğrulanmış eGFR < 15 mL/dk) /1,73 m²) ve/veya renal veya kardiyovasküler ölüm.

p değerleri iki taraflıdır. İkincil uç noktalar ve tek bileşenler için p değerleri nominaldir. İlk olaya kadar geçen süre, bir Cox orantılı tehlikeler modelinde analiz edildi. Tekil bileşenler için ilk olayların sayısı, her bileşen için gerçek ilk olay sayısıdır ve bileşik uç noktadaki olayların sayısını toplamaz.

CI=güven aralığı.

Nefropati

Dapagliflozin, doğrulanmış sürekli eGFR düşüşü, son dönem böbrek hastalığı, böbrek veya kardiyovasküler ölüm bileşik olaylarının insidansını azaltmıştır. Gruplar arasındaki fark, böbrek bileşenlerinin olaylarındaki azalmalardan kaynaklanmıştır; (sürekli eGFR düşüşü, son dönem böbrek hastalığı ve böbrek ölümü) (Şekil 2).

Nefropatiye kadar geçen süre (sürekli eGFR düşüşü, son dönem böbrek hastalığı ve böbrek ölümü) için risk oranı, plaseboya karşı dapagliflozin için 0,53'tü (%95 GA 0,43, 0,66).



Ek olarak, dapagliflozin, sürekli albüminürinin yeni başlangıcını azalttı (HR 0,79 [%95 GA 0,72, 0,87]) ve makroalbuminüride plaseboya kıyasla daha fazla gerilemeye yol açtı (HR 1,82 [%95 GA 1,51, 2,20]).

Metformin

Prospektif randomize (UKPDS) çalışması, tip 2 diyabette yoğun kan şekeri kontrolünün uzun vadeli faydasını ortaya koymuştur. Tek başına diyetin başarısız olmasının ardından metformin ile tedavi edilen aşırı kilolu hastalar için sonuçların analizi şunları göstermiştir:

Tek başına diyetle (43,3 olay/1.000 hasta-yılı) kıyasla metformin grubunda (29,8 olay/1.000 hasta-yılı) diyabetle ilişkili herhangi bir komplikasyonun mutlak riskinde anlamlı azalma, $p=0,0023$ ve kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi grupları (40,1 olay/1.000 hasta-yılı), $p=0,0034$,

- diyabetle ilişkili herhangi bir mortalitenin mutlak riskinde önemli bir azalma: metformin 7,5 olay/1.000 hasta-yılı, tek başına diyet 12,7 olay/1.000 hasta-yılı, $p=0,017$,

- mutlak genel mortalite riskinde önemli azalma: metformin 13,5 olay/1.000 hasta-yılı karşısında tek başına diyetle 20,6 olay/1.000 hasta-yılı, ($p=0,011$) ve kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi gruplarına karşı 18,9 olay/1.000 hasta-yıl ($p=0,021$),

- mutlak miyokard infarktüsü riskinde önemli 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 diyabet tedavisinde pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında DAPAVEL PLUS ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünden feragat etmiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bk. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Dapagliflozin/metformin hidroklorür kombinasyon tabletlerinin, ayrı tabletler olarak birlikte uygulanan ilgili dapagliflozin ve metformin hidroklorür dozlarının birlikte uygulanmasına biyoeşdeğer olduğu düşünülmektedir.

Günde iki kez 5 mg dapagliflozin ve günde bir kez 10 mg dapagliflozinin farmakokinetiği sağlıklı gönüllülerde karşılaştırılmıştır. 5 mg dapagliflozinin günde iki kez uygulanması, 24 saatlik bir süre boyunca günde bir kez uygulanan 10 mg dapagliflozin ile benzer genel maruziyetler (EAA_{ss}) vermiştir. Beklendiği gibi, günde iki kez uygulanan 5 mg dapagliflozin, günde bir kez 10 mg dapagliflozin ile karşılaştırıldığında, daha düşük dapagliflozin plazma konsantrasyonları (C_{min}) ve daha yüksek plazma dapagliflozin konsantrasyonları (C_{maks}) ile sonuçlanmıştır.

Gıda ile etkileşim

Bu tıbbi ürünün sağlıklı gönüllülerde yüksek yağlı bir yemekten sonra uygulanması, aç karnına uygulama ile karşılaştırıldığında hem dapagliflozin hem de metformin için aynı düzeyde maruziyet ile sonuçlanmıştır. Yemek, doruk konsantrasyonlarda 1 ila 2 saatlik bir gecikmeye ve maksimum plazma konsantrasyonunda %29 dapagliflozin ve %17 metformin düşüşüne neden oldu. Bu değişikliklerin klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmemektedir.



Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyondaki farmakokinetik çalışılmamıştır.

Aşağıdaki ifadeler, bu tıbbi ürünün her bir etkin maddesinin farmakokinetik özelliklerini yansıtmaktadır.

Dapagliflozin

Emilim

Dapagliflozin, oral uygulamadan sonra hızla ve iyi emilmiştir. Maksimum dapagliflozin plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) genellikle aç karnına uygulamadan sonraki 2 saat içinde ulaşılmıştır. Günde bir kez 10 mg dapagliflozin dozunu takiben geometrik ortalama kararlı durum dapagliflozin C_{maks} ve EAA_{τ} değerleri sırasıyla 158 ng/mL ve 628 ng sa/mL idi. 10 mg dozun uygulanmasını takiben dapagliflozinin mutlak oral biyoyararlanımı %78'dir.

Dağılım

Dapagliflozin yaklaşık %91 oranında proteine bağlıdır. Proteine bağlanması, çeşitli hastalık durumlarında (ör; renal veya hepatik bozukluk) değişmemiştir. Dapagliflozinin ortalama kararlı durum dağılım hacmi 118 litredir.

Biyotransformasyon

Dapagliflozin, birincil olarak inaktif bir metabolit olan dapagliflozin 3-O-glukuronidi vermek üzere kapsamlı bir şekilde metabolize edilir. Dapagliflozin 3-O-glukuronid veya diğer metabolitler glukoz düşürücü etkilere katkıda bulunmaz. Dapagliflozin 3-O-glukuronidin oluşumuna, karaciğer ve böbrekte bulunan bir enzim olan UGT1A9 aracılık eder ve CYP aracılı metabolizma, insanlarda küçük bir klirens yoluydu.

Eliminasyon

Dapagliflozin için ortalama plazma terminal yarılanma ömrü ($t_{1/2}$), sağlıklı deneklere 10 mg'lık tek bir dapagliflozin oral dozundan sonra 12,9 saat olmuştur. İntravenöz olarak uygulanan dapagliflozinin ortalama toplam sistemik klirensi 207 mL/dk idi. Dapagliflozin ve ilgili metabolitler, değişmemiş dapagliflozin olarak %2'den daha azı ile birincil olarak idrar atılımı yoluyla elimine edilir. 50 mg [^{14}C]-dapagliflozin dozunun uygulanmasından sonra, %96'sı idrarda ve %21'i feçeste olmak üzere geri kazanılmıştır. Dışkıda, dozun yaklaşık %15'i ana ilaç olarak atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Dapagliflozin maruziyeti, 0,1 ila 500 mg aralığındaki dapagliflozin dozundaki artışla orantılı olarak arttı ve farmakokinetiği, 24 haftaya kadar tekrarlanan günlük dozlama sonrasında zamanla değişmedi.

Özel popülasyonlar

Böbrek yetmezliği

Kararlı durumda (7 gün süreyle günde bir kez 20 mg dapagliflozin), hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği (ioheksol plazma klirensi ile belirlendiği üzere) olan tip 2 *diabetes mellitus* olan deneklerin ortalama sistemik dapagliflozin maruziyetleri, tip 2 *diabetes mellitus* ve normal böbrek fonksiyonu olan deneklerinkinden sırasıyla %32, %60 ve %87 daha yüksek olmuştur. Kararlı durumdaki 24 saatlik idrarla glukoz atılımı büyük ölçüde böbrek fonksiyonuna bağlıydı, tip 2 diyabetli ve normal böbrek fonksiyonu olan veya hafif,



orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla günde 85, 52, 18 ve 11 g glukoz atılmıştır. Hemodiyalizin dapagliflozin maruziyeti üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Karaciğer yetmezliği

Hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıfları A ve B) olan gönüllülerde, dapagliflozinin ortalama C_{maks} ve EAA değeri, eşleştirilmiş sağlıklı kontrol gönüllüleri ile karşılaştırıldığında, sırasıyla %12'ye kadar ve %36'ya kadar daha yüksekti. Bu farklılıkların klinik olarak anlamlı olduğu kabul edilmedi. Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf C) olan gönüllülerde, dapagliflozinin ortalama C_{maks} ve EAA'sı, eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerden sırasıyla %40 ve %67 daha yüksekti.

Yaşlı (≥ 65 yaş)

70 yaşına kadar deneklerde tek başına yaşa dayalı maruziyette klinik olarak anlamlı bir artış yoktur. Bununla birlikte, böbrek fonksiyonunda yaşa bağlı azalmaya bağlı olarak maruziyette artış beklenebilir. 70 yaşın üzerindeki hastalarda maruz kalmayla ilgili sonuçlara varmak için yeterli veri yoktur.

Cinsiyet

Kadınlarda ortalama dapagliflozin EAA_{ss}'nın erkeklerden yaklaşık %22 daha yüksek olduğu tahmin edilmiştir.

İrk

Beyaz, Siyah veya Asyalı ırklar arasında sistemik maruz kalmalarda klinik olarak anlamlı farklar yoktur.

Vücut ağırlığı

Dapagliflozin maruziyetinin artan kilo ile azaldığı bulunmuştur. Sonuç olarak, düşük kilolu hastalarda maruziyet biraz artabilir ve yüksek kilolu hastalarda maruziyet biraz azalabilir. Ancak, maruziyetteki farklılıklar klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyondaki farmakokinetik çalışılmamıştır.

Metformin

Emilim

Oral bir metformin dozundan sonra, t_{maks} 'a 2,5 saatte ulaşılır. Sağlıklı deneklerde 500 mg veya 850 mg metformin tabletin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %50-60'tır. Oral bir dozdan sonra, dışkıda geri kazanılan emilmeyen fraksiyon %20-30 olmuştur.

Oral uygulamadan sonra, metformin emilimi doyurulabilir ve tamamlanmamıştır. Metformin emiliminin farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı varsayılmaktadır. Olağan metformin dozlarında ve dozlama programlarında, kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 24-48 saat içinde ulaşılır ve bunlar genellikle 1 $\mu\text{g/mL}$ 'nin altındadır. Kontrollü klinik çalışmalarda, maksimum metformin plazma seviyeleri (C_{maks}), maksimum dozlarda bile 5 $\mu\text{g/mL}$ 'yi geçmemiştir.



Dağılım

Plazma protein bağlanması ihmal edilebilir düzeydedir. Metformin eritrositlerin içine dağılır. Kan zirvesi, plazma zirvesinden daha düşüktür ve yaklaşık olarak aynı zamanda görünür. Kırmızı kan hücreleri büyük olasılıkla ikincil bir dağılım bölgesini temsil eder. Ortalama V_d 63-276 L arasında değişmekteydi.

Biyotransformasyon

Metformin değişmeden idrarla atılır. İnsanlarda hiçbir metabolit tanımlanmamıştır.

Eliminasyon

Metforminin renal klirensi > 400 mL/dk'dır, bu da metforminin glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyonla elimine edildiğini gösterir. Oral bir dozu takiben, görünen terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 6,5 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Veri bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlar

Böbrek yetmezliği

Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda (ölçülen kreatinin klirensine dayalı olarak), metforminin plazma ve kan yarı ömrü uzar ve kreatinin klirensindeki azalmayla orantılı olarak böbrek klirensi azalır, bu da plazmada metformin düzeylerinin artmasına yol açar.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Dapagliflozin ve metforminin birlikte uygulanması

Klinik dışı veriler, tekrarlanan doz toksisitesine ilişkin geleneksel çalışmalara dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Aşağıdaki ifadeler, dapagliflozin/metformin hidroklorür kombinasyonunun bireysel aktif maddelerinin klinik öncesi güvenlik verilerini yansıtmaktadır.

Dapagliflozin

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve doğurganlık ile ilgili geleneksel çalışmalara dayanan klinik dışı veriler, insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Dapagliflozin, iki yıllık karsinojenisite çalışmalarında değerlendirilen dozların hiçbirinde farelerde veya sıçanlarda tümörleri indüklememiştir.

Üreme ve gelişimsel toksisite

Dapagliflozinin sütten kesilmiş genç sıçanlara doğrudan uygulanması ve gebeliğin sonlarında (insan renal matürasyonuna göre gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerine karşılık gelen süreler) ve laktasyon sırasında dolaylı maruz kalmanın her biri, yeni nesilde renal pelvik ve tübüler dilatasyonların artan insidansı ve/veya şiddeti ile ilişkilidir.

Bir juvenil toksisite çalışmasında, dapagliflozin genç sıçanlara doğum sonrası 21. günden doğum sonrası 90. güne kadar doğrudan dozlandığında, tüm doz seviyelerinde renal pelvik ve tübüler dilatasyonlar rapor edilmiştir; Test edilen en düşük dozdaki yavru maruziyetleri,



önerilen maksimum insan dozunun ≥ 15 katıydı. Bu bulgular, böbrek ağırlığında doza bağlı artışlar ve tüm dozlarda gözlemlenen makroskopik böbrek büyümesi ile ilişkilendirilmiştir. Jüvenil hayvanlarda gözlenen renal pelvik ve tübüler dilatasyonlar, yaklaşık 1 aylık iyileşme süresi içinde tam olarak geri dönmedi.

Doğum öncesi ve sonrası gelişimle ilgili ayrı bir çalışmada, anne sıçanlarına gebeliğin 6. gününden doğum sonrası 21. güne kadar doz verildi ve yavrulara rahimde dolaylı olarak ve laktasyon boyunca maruz bırakıldı. (Süt ve yavru köpeklerde dapagliflozin maruziyetini değerlendirmek için bir uydu çalışması yapılmıştır.) Sadece test edilen en yüksek dozda olmasına rağmen (ilişkili anne ve yavru dapagliflozin maruziyetleri 1.415 kat ve önerilen maksimum insan dozundaki insan değerlerinin sırasıyla 137 katı olmuştur) tedavi edilen annelerin yetişkin yavrularında renal pelvik dilatasyon insidansında veya ciddiyetinde artış gözlenmiştir.). Ek gelişimsel toksisite, yavru vücut ağırlıklarında doza bağlı azalmalarla sınırlıydı ve yalnızca ≥ 15 mg/kg/gün dozlarda gözlemlendi (önerilen maksimum insan dozunda insan değerlerinin ≥ 29 katı olan yavru maruziyetleriyle ilişkili). Maternal toksisite yalnızca test edilen en yüksek dozda belirgindi ve dozda vücut ağırlığında ve gıda tüketiminde geçici azalmalarla sınırlıydı.

Sıçanlarda ve tavşanlarda embriyo-fetal gelişimin ek çalışmalarında, dapagliflozin, her türde ana organogenez dönemlerine denk gelen aralıklarla uygulanmıştır. Test edilen herhangi bir dozda tavşanlarda ne maternal ne de gelişimsel toksisite gözlenmedi; test edilen en yüksek doz, önerilen maksimum insan dozunun yaklaşık 1.191 katı olan bir sistemik maruz kalma ile ilişkilidir. Sıçanlarda, dapagliflozin, önerilen maksimum insan dozunun 1.441 katına kadar olan maruziyetlerde ne embriyoletal ne de teratojeniktir.

Metformin

Klinik dışı veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, üreme ve gelişme toksisitesi ile ilgili geleneksel çalışmalara dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet içeriği:

Prejelatinize Nişasta
Mikrokristalin selüloz
Povidon K-30
Povidon K-90
Kolloidal Anhidrus Silika
Magnezyum Stearat

Film Kaplama Katmanı:

Polivinil Alkol
Titanyum Dioksit
Makrogol
Talk
Sarı Demir Oksit



6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, 56 tabletlik Al ve PVC-Aclar-PVC blister ambalajda, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
Beyoğlu / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2025/626

9. RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.12.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

