

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik 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

XIGDUO® XR 5 mg/1000 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Dapagliflozin (6,15 mg dapagliflozin propandiol olarak)	5 mg
Metformin hidroklorür	1000 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz anhidr (sıgır sütünden elde edilmektedir)	48 mg
Karboksimetilselüloz sodyum	49,99 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir yüzünde "1071" ve "5/1000" baskısı bulunan, diğer yüzünde baskı bulunmayan, pembe ila koyu pembe renkli, bikonveks, oval şekilde film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

XIGDUO XR, 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.

Kombinasyonlar, glisemik kontrol üzerindeki etkiler, kardiyovasküler olaylar ve çalışılan popülasyonla ilgili çalışma sonuçları için bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.1.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Hekimler XIGDUO XR'ın başlangıç dozunu hastanın mevcut tedavisini esas alarak bireyselleştirilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

XIGDUO XR günde bir kez sabahları yemeklerle birlikte alınmalıdır.

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

Metformin XR'ın akşam dozunu alan hastalar XIGDUO XR'a başlamadan önce son dozlarını atlamalıdır.

Eğer bir doz XIGDUO XR alınması unutulmuşsa hatırlanır hatırlanmaz bu doz alınmalıdır. Bununla birlikte, eğer bir sonraki dozu alma zamanı geldiyse, unutilan doz atlanarak bir sonraki doz normal zamanında alınmalıdır.

Hacim kaybı olan hastalarda XIGDUO XR'a başlamadan önce bu durumun düzeltilmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

Oral yolla kullanılır. XIGDUO XR bir bütün olarak yutulmalı ve hiçbir zaman ezilmemeli, bölünmemeli veya çiğnenmemelidir. XIGDUO XR'ın inaktif maddeleri nadiren feçeste, tableti andıran yumuşak, sulu bir kütle şeklinde atılacaktır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

XIGDUO XR tedavisine başlamadan önce ve daha sonra düzenli olarak böbrek fonksiyonlarının izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

Eğer uygun XIGDUO XR yitiliği mevcut değilse, sabit doz kombinasyonu yerine her bir komponentin ayrı ayrı verilmesiyle tedavi yapılmalıdır.

Tablo 1: Renal bozukluğu olan hastalarda pozoloji

eGFR ml/dk/1,73 m ²	Dapagliflozin	Metformin Hidroklorür
60-89	Maksimum günlük doz 10 mg'dır.	Maksimum günlük doz 2000 mg'dır. Renal fonksiyonların azalmasına bağlı olarak dozun azaltılması düşünülebilir.
45-59	Maksimum günlük doz 10 mg'dır.	Maksimum günlük doz 2000 mg'dır. Başlangıç dozu maksimum dozun en fazla yarısıdır.
30-44	Maksimum günlük doz 10 mg'dır. Dapagliflozinin glikoz düşürücü etkililiği azalır.	Maksimum günlük doz 1000 mg'dır. Başlangıç dozu maksimum dozun en fazla yarısıdır.
<30	İçeriğindeki metformin nedeniyle, XIGDUO XR kullanımı kontrendikedir.	

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

XIGDUO XR'ın 18 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Mevcut veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon (≥65 yaş):

XIGDUO XR dozajında yaşa bağlı olarak herhangi bir doz ayarlamasının yapılması önerilmemektedir. Metformin kısmen böbrekler yolu ile vücuttan atıldığından ve yaşlı hastalar azalmış böbrek fonksiyonuna sahip olmaya daha yatkın olduğundan XIGDOU XR, yaş ilerledikçe dikkatli kullanılmalıdır. Metformin ile ilişkili laktik asidozun önlenmesine yardımcı olması için özellikle yaşlı hastalar olmak üzere böbrek fonksiyonlarının takip edilmesi faydalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). Dapagliflozin ile hacim depleasyonu riski de göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

XIGDUO XR aşağıdaki durumlarda kontredikedir:

- Dapagliflozine, metformine veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta (bkz. Bölüm 4.8),
- Her tipte akut metabolik asidoz (laktik asidoz, diyabetik ketoasidoz),
- Diyabetik prekoma,
- Ağır böbrek yetmezliği (GFR < 30 ml/dk.) (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2);
- Aşağıdakiler gibi böbrek fonksiyonunu bozma potansiyeli olan durumlar:
 - dehidratasyon,
 - ağır enfeksiyon,
 - şok;
- Aşağıdakiler gibi doku hipoksisine neden olabilecek akut ya da kronik hastalık:
 - kalp ya da solunum yetmezliği,
 - yakın zamanlı miyokard infarktüsü,
 - şok,
- Karaciğer bozukluğu (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2);
- Akut alkol intoksikasyonu, alkolizm (bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Genel**

XIGDUO XR tip 1 diabetes mellitusu olan hastalarda veya diyabetik ketoasidoz tedavisinde kullanılmamalıdır.

Laktik asidoz

Pazarlama sonrasında, fatal olgular da dahil olmak üzere metformin ile ilişkili laktik asidoz olguları ortaya çıkmıştır. Bu olguların yavaş bir başlangıcı vardır ve huzursuzluk, miyaljiler, karın ağrısı, solunum sıkıntısı ya da uyuşuklukta artış gibi spesifik olmayan semptomlar eşlik eder, bununla birlikte, ciddi asidoz ile birlikte hipotermi, hipotansiyon ve dirençli bradikardiler de ortaya çıkmıştır. Metformin ile ilişkili laktik asidoz yüksek kan laktat konsantrasyonları (>5 mmol/L), anyon boşluğu asidozu (ketonüri ya da ketonemi kanıtı olmadan) ve bir

laktat/piruvat oranı artışıyla karakterize olmuştur; metforminin plazma düzeyleri genellikle >5 mcg/mL'dir. Metformin laktatın karaciğer tarafından alınmasını azaltır, kandaki laktat düzeyleri artar ve bu durum başta risk altındaki hastalar olmak üzere laktik asidoz riskini artırır.

Çok nadir fakat ciddi bir metabolik komplikasyon olan laktik asidoz, çoğunlukla böbrek fonksiyonunun akut kötüleşmesinde, kardiyorespiratuar hastalıkta veya sepsiste ortaya çıkar. Metformin birikimi, böbrek fonksiyonunun akut kötüleşmesiyle ortaya çıkar ve laktik asidoz riskini artırır.

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

Renal fonksiyonu azaltan ilaçlara (antihipertansifler, diüretikler ve steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar [NSAİİ'ler] gibi) metformin ile tedavi edilen hastalarda dikkatle başlanmalıdır. Laktik asidozun diğer risk faktörleri aşırı alkol alımı, hepatik yetmezlik, yeterince kontrol altına alınamayan diyabet, ketozis, uzun süreli açlık, hipoksiyle ilişkili herhangi bir durum yanı sıra laktik asidoza neden olabilecek tıbbi ürünlerle birlikte kullanılmasıdır. (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5)

Laktik asidoz asidotik dispne, abdominal ağrı, kas krampları, asteni, hipotermi ve takiben koma ile karakterizedir. Şüpheli semptomlar gözlenmesi durumunda hasta XIGDUO XR almayı bırakmalıdır 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/piruvat oranında artış yer alır.

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

Hastalar ve aileleri laktik asidoz semptomları hakkında eğitilmeli ve eğer bu semptomlar ortaya çıkarsa XIGDUO XR'i bırakmaları ve bu semptomları sağlık bakımını sağlayanlara bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır.

Metformin ile ilişkili laktik asidozun bilinen ve olası risk faktörlerinin her biri için, metformin ile ilişkili laktik asidoz riskini azaltmaya ve tedavisine yönelik öneriler aşağıda sunulmuştur:

Böbrek yetmezliği: Pazarlama sonrası metformin ile ilişkili laktik asidoz olguları öncelikle orta-şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkmıştır. Metformin birikimi ve metformin ile ilişkili laktik asidoz riski, metformin büyük ölçüde böbrekler aracılığıyla atıldığı için böbrek bozukluğunun şiddetine bağlı olarak artmaktadır.

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

Antihipertansif tıbbi ürünlerin (ACE-I ve ARB) kullanımı böbrek fonksiyonlarını azaltabilir. Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonunda azalma sık görülür ve asemptomatiktir. Böbrek

fonksiyonunun bozulabileceği durumlarda, örneğin anti-hipertansif veya diüretik tedavisi başlatılırken ya da bir NSAİİ ile tedaviye başlanırken, özel dikkat gösterilmelidir.

65 yaş ve üzeri: Yaşlı hastaların volüm deplesyonu riski daha yüksek ve diüretiklerle, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-I) ve anjiyotensin II tip 1 reseptör blokerleri (ARB) gibi böbrek fonksiyonlarında değişikliklere neden olabilecek anti-hipertansif ilaçlarla tedavi görme olasılığı daha fazla olabilir. Yaşlı hastalarda genç hastalara kıyasla hepatik, renal ya da kardiyak bozukluk olasılığı daha fazla olduğu için, metformin ile ilişkili laktik asidoz riski hastanın yaşı ile birlikte artmaktadır.

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

Cerrahi ve Diğer Prosedürler: Cerrahi veya diğer prosedürler sırasında yiyeceklerin ve sıvıların tüketilmemesi, hacim deplesyonu (azalması), hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riskini artırabilir. Hastalar kısıtlı şekilde yiyecek ve sıvı tüketirken, XIGDUO XR alımı geçici olarak kesilmelidir.

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

Aşırı Alkol Alımı: Alkol metforminin laktat metabolizması üzerindeki etkisini şiddetlendirir ve bu durum metformin ile ilişkili laktik asidoz riskini arttırabilir. XIGDUO XR alırken hastalar aşırı alkol alımı konusunda uyarılmalıdır.

Karaciğer Bozukluğu: Karaciğer bozukluğu olan hastalarda metformin ile ilişkili laktik asidoz olguları gelişmiştir. Bu durum kanda daha yüksek laktat düzeyleriyle sonuçlanan laktat klerensi bozukluğuna bağlı olabilir. Bu nedenle, karaciğer hastalığının klinik ya da laboratuvar kanıtı olan hastalarda XIGDUO XR kullanılmamalıdır.

Hacim deplesyonu ve/veya hipotansiyon bulunan hastalarda kullanım

Etki mekanizması nedeniyle, dapagliflozin kan basıncında orta düzeyde bir azalışla birlikte diürezi artırır (bkz. Bölüm 5.1) ve bu durum yüksek kan glukozu konsantrasyonları bulunan hastalarda daha belirgin olabilir.

Hipotansiyon öyküsüyle birlikte anti-hipertansif tedavi alan hastalar ya da yaşlı hastalar gibi kan basıncında dapagliflozin kaynaklı bir düşüşün risk oluşturabileceği hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Hacim deplesyonuna (gastrointestinal hastalık gibi) yol açabilecek eş zamanlı koşulların olması durumunda, hacim durumunun dikkatli takibi (örn. fizik muayene, kan basıncı ölçümleri, hematokrit dahil laboratuvar testleri) ve elektrolit takibi önerilir. Hacim deplesyonu gelişen hastalarda, deplesyon durumu düzelinceye kadar bu tıbbi ürün ile tedaviye geçici olarak ara verilmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.8).

Böbrek yetmezliği

Bu tıbbi ürünün bir bileşeni olan dapagliflozinin glisemik etkililiği böbrek fonksiyonuna bağlıdır, orta düzeyde böbrek bozukluğu olan hastalarda etkililik azalır ve ağır böbrek bozukluğu olanlarda da muhtemelen etkililik hiç yoktur. Bu nedenle XIGDUO XR, GFR <60 mL/dk olan hastalarda başlanmamalı ve GFR'si sürekli 45 mL/dk olan hastalarda kesilmelidir.

Böbrek fonksiyonlarının izlenmesi:

Böbrek fonksiyonları aşağıdaki durumlarda değerlendirilmelidir:

- XIGDUO XR'a başlamadan önce ve kullanmayı takiben düzenli olarak bir glomüler filtrasyon oranı hesaplaması (eGFR) yapılmalıdır.
- GFR seviyeleri <60 mL / dk olan ve yaşlı hastalarda yılda en az 2 ila 4 defa,
- Renal fonksiyonda düşüşe neden olabilecek eş zamanlı tıbbi ürün başlatılmasının öncesinde ve ardından periyodik olarak.
- GFR <45 mL / dk düzeyinin altına gerçekleşen renal fonksiyonun sürekli düşüşlerinde tedavi durdurulmalıdır.
- Metformin, GFR değeri <30 mL / dk düzeyinin altında olan hastalarda kontrendikedir ve renal fonksiyonda değişikliğe neden olan durumların varlığında geçici olarak durdurulmalıdır.

XIGDUO XR alan tüm hastalarda en azından yılda bir kez eGFR ölçümü yapılmalıdır. Böbrek bozukluğu gelişimi açısından risk altında olan hastalarda (örn. yaşlılar), böbrek fonksiyonu daha sık değerlendirilmelidir.

Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonunun azalması sık görülür ve asemptomatiktir. Böbrek fonksiyonunun bozulabileceği durumlarda, örneğin anti-hipertansif veya diüretik tedaviye başlandığında veya bir NSAİİ ile tedaviye başlandığında özel dikkat gösterilmelidir.

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 uyku hali gibi spesifik olmayan semptomlar olduğunda diyabetik ketoasidoz riski dikkate alınmalıdır. Bu semptomların ortaya çıkması durumunda hastalar kan glukozu düzeyinden bağımsız olarak derhal ketoasidoz açısından değerlendirilmelidir.

DKA tanısı ya da şüphesi olması durumunda, dapagliflozin tedavisi derhal kesilmelidir.

Majör cerrahi prosedürler ya da akut ciddi tıbbi hastalıklar nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda tedaviye ara verilmelidir. Bu hastalarda ketonların izlenmesi önerilir. İdrar yerine kan keton düzeylerinin ölçülmesi tercih edilir. Keton değerleri normal olduğunda 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.

XIGDUO XR'ın tip 1 diyabet bulunan hastalardaki güvenilirlik ve etkililiği belirlenmemiştir ve XIGDUO XR, tip 1 diyabet bulunan hastaların tedavisi için kullanılmamalıdır. Tip 1 diyabet çalışmalarında DKA yaygın sıklıkta bildirilmiştir.

Alt ekstremitte amputasyonları

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

Cerrahi

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

Daha önce kontrol altına alınmış tip 2 diyabeti olan hastaların klinik durumlarındaki değişiklik

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

Perineal Nekrotizan Fasiit (Fournier Kangreni)

Dapagliflozin dahil SGLT2 inhibitörleri alan diyabet mellituslu hastalarda pazarlama sonrası gözetimde acil cerrahi müdahale gerektiren, nadir, ancak ciddi ve yaşamı tehdit edici nekrotizan enfeksiyon olan perineal nekrotizan fasiit (Fournier Kangreni) bildirilmiştir. Olgular hem kadınlarda hem de erkeklerde bildirilmiştir. Ciddi sonuçlar arasında hastaneye yatış, çoklu ameliyatlar ve ölüm yer almıştır.

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. Şüphelenildiği durumlarda, geniş spektrumlu antibiyotiklerle ve gerekirse cerrahi debridmanla derhal tedaviye başlanmalıdır. XIGDUO XR kullanımı kesilmelidir, kanda glukoz seviyeleri yakından izlenmelidir ve glisemik kontrol için uygun alternatif tedavi sağlanmalıdır.

Üriner sistem enfeksiyonları

Üriner glukoz atılması, artmış üriner sistem enfeksiyonu ile ilişkili olabilir, bu nedenle piyelonefrit ya da ürosepsis tedavi edilirken tedaviye geçici olarak ara verilmesi düşünülmelidir.

Vitamin B₁₂ konsantrasyonları

Metformin, serum B12 vitamini düzeylerini azaltabilir. Düşük B12 vitamini düzeyleri riski, metformin dozunun artması, tedavi süresinin uzaması ve/veya B12 vitamini eksikliği gelişimine neden olan risk faktörlerine sahip hastalarda artmaktadır. B12 vitamini eksikliğinden şüphelenildiği durumlarda (örneğin anemi veya nöropati gibi), serum B12 vitamini düzeyleri izlenmelidir. B12 vitamini eksikliği için risk faktörleri bulunan hastalarda periyodik olarak B12 vitamini düzeylerinin izlenmesi gerekebilir. Metformin tedavisine, tolere edildiği ve kontrendike olmadığı sürece devam edilmeli ve mevcut klinik kılavuzlara uygun olarak B12 vitamini eksikliğine yönelik uygun düzeltici tedavi uygulanmalıdır.

Genital mikotik enfeksiyonlar

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

Kalp yetmeziği

Klinik çalışmalarda NYHA sınıf IV'de dapagliflozin ile deneyim yoktur.

Hematokrit artışı

Dapagliflozin tedavisi ile hematokrit artışı gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hematokritte belirgin artış gösteren hastalar izlenmeli ve altta yatan hematolojik hastalıklar açısından araştırılmalıdır.

İdrar laboratuvar değerlendirmeleri

Etki mekanizması nedeniyle, bu tıbbi ürünü kullanan hastaların idrarlarındaki glukoz testi pozitif sonuç verecektir.

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

Bu tıbbi ürün her bir film kaplı tablette 49,99 mg karboksimetilselüloz sodyum (3,75 mg sodyuma tekabül eden) ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Çoklu dozlar halinde dapagliflozin ve metforminin eş zamanlı uygulaması sağlıklı kişilerde dapagliflozin ya da metforminin farmakokinetiğini anlamlı biçimde değiştirmemektedir. XIGDUO XR için etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Aşağıdaki ifadeler her bir etkin madde hakkında mevcut bilgileri yansıtmaktadır.

Dapagliflozin

Farmakodinamik etkileşimler

Diüretikler

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

İnsülin ve insülin salgılatıcılar

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

Farmakokinetik etkileşimler

Dapagliflozinin metabolizması öncelikle UDP-glukuronosiltransferaz 1A9 (UGT1A9) tarafından yönetilen glukuronid konjugasyonu ile olur.

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

Diğer tıbbi ürünlerin dapagliflozin üzerindeki etkileri

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

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

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

Dapagliflozinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

Bir SGLT2 inhibitörünün lityum ile birlikte kullanımı serum lityum konsantrasyonlarını azaltabilir. XIGDUO XR'nin başlatılması ve dozaj değişiklikleri sırasında serum lityum konsantrasyonu daha sık izlenmelidir.

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

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

Diğer etkileşimler

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

1,5-anhidroglusitol (1,5-AG) tayini ile etkileşim

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

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları sadece erişkinlerde yapılmıştır.

Metformin

Önerilmeyen eş zamanlı kullanımlar

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 simetidin, metforminin sistemik maruziyetini (EAA) %50 ve C_{maks} 'ı %81 arttırdığını göstermiştir. Bu nedenle eş zamanlı olarak renal tübüler sekresyon ile elimine edilen katyonik maddeler uygulandığında yakın glisemi kontrolü, önerilen pozoloji içinde doz ayarlaması ve diyabetik tedavide değişiklikler dikkate alınmalıdır.

Metforminin renal eliminasyonunda yer alan diğer yaygın renal tübüler taşıma sistemleri ile etkileşen ilaçların (örn. çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyonu [MATE] inhibitörleri, örneğin ranolazin, vandetanib, dolutegravir) eş zamanlı kullanımı metformine sistemik maruziyeti ve laktik asidoz riskini artırabilir.

Alkol

Alkol intoksikasyonu, özellikle açlık, malnütrisyon ya da karaciğer yetmezliği durumunda metformin etkin maddesine bağlı olarak artmış laktik asidoz riski ile ilişkilidir (bkz. Bölüm 4.4). Alkol ve alkol içeren tıbbi ürünlerin tüketiminden kaçınılmalıdır.

İyotlu kontrast maddeler

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 sonrasında kadar ve sadece böbrek fonksiyonu yeniden değerlendirildikten ve normal olduğu doğrulandıktan sonra tekrar başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Kullanım önlemi gerektiren kombinasyon

Bazı ilaçlar hiperglisemiye neden olma eğilimindedir ve glisemik kontrolün kaybına yol açabilir. Bu ilaçlar arasında tiazidler ve diğer diüretikler, kortikosteroidler, fenotiyazinler, tiroid ürünleri, östrojenler, oral kontraseptifler, fenitoin, nikotinik asit, sempatomimetikler, kalsiyum kanal bloke edici ilaçlar ve izoniazid bulunmaktadır.

XIGDUO XR alan bir hastaya bu tür ilaçlar verildiğinde, hasta kan glukozu kaybının kontrolü açısından yakından gözlemlenmelidir. XIGDUO XR alan bir hastada bu tür ilaçlar kesildiğinde,

hasta hipoglisemi açısından yakından gözlemlenmelidir. Glukortikoidler (sistemik ve lokal yollarla uygulanır), beta-2 agonistler ve diüretiklerin intrinsek 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 tıbbi ürünler, laktik asidoz riskini arttıracak şekilde böbrek fonksiyonunu olumsuz etkileyebilir, örn. selektif siklo-oksijenaz (COX) II inhibitörleri dahil NSAİİ'ler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, özellikle kıvrım diüretikleri olmak üzere diüretikler. Bu ürünlere metforminle kombinasyon halinde başlanması ya da kullanılması durumunda, böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi gerekir.

İnsülin ve insülin salgılatıcılar

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

Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

Topiramet veya diğer karbonik anhidraz inhibitörleri (örn. zonisamid, asetazolamid veya diklorfenamid) sıklıkla serum bikarbonatında azalmaya neden olur ve anyon açığı olmayan hiperkloremik metabolik asidozu indükler. Bu ilaçların XIGDUO XR ile eş zamanlı kullanımı laktik asidoz riskini arttırabilir. Bu hastaların daha sık izlenmesi gerekir.

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 bu ilaçla tedavi edilmemesi, ama insülinin kan glukoz seviyelerini olabildiğince normale yakın seviyede tutulmasında kullanılması tavsiye edilir.

Gebelik dönemi

XIGDUO XR'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. XIGDUO XR gerekli olmadıkça gebe kadınlarda kullanılmamalıdır.

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

Bu sonuçlar hayvan gelişim süreci boyunca, insan gebeliğinin ikinci üç aylık döneminin sonu ve üçüncü üç aylık dönemi ile korelasyon gösteren dönemlerdeki ilaç maruziyetlerinde ortaya çıkmıştır. Gebelik sırasında özellikle ikinci ve üçüncü trimesterler olmak üzere insülin gibi uygun alternatif tedaviler dikkate alınmalıdır. Hamilelik sırasında ya da hamilelik

planlanıyorsa, hastanın XIGDUO XR kullanmaması, onun yerine kan şekerinin insülin ile kontrol altına alınması gerekir.

Gebe kadınlarda metformin kullanımıyla ilgili sınırlı miktardaki veri konjenital malformasyon riskinde bir artışı işaret etmemiştir. Metformin ile yapılan hayvan çalışmaları, gebelik, embriyonik ya da fetal gelişme, doğum veya doğum sonrası gelişime yönelik zararlı etkileri ortaya koymamıştır.

Laktasyon dönemi

XIGDUO XR'ın insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Aynı ayrı bileşenler ile gerçekleştirilen çalışmalarda hem dapagliflozinin (maternal plazmada bulunanın 0,49 katı düzeylere ulaşmıştır) hem de metforminin emziren sıçanların sütü ile atıldığını göstermiştir.

Doğrudan dapagliflozine maruz bırakılan juvenil sıçanlara dair veriler matürasyon sırasında gelişmekte olan böbrek için risk (renal pelvik ve tübüler dilatasyonlar) göstermiştir. İnsan böbreğinin matürasyonu *in utero* ve yaşamın ilk iki yılında gerçekleştiğinden (laktasyon ile maruziyetin olabileceği dönem), gelişmekte olan insan böbreği için bir risk söz konusu olabilir. Hayvanlardan elde edilmiş mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler dapagliflozin/metabolitlerin süte geçtiğini ve emzirilen yavrularda farmakolojik-aracılı etkiler olduğunu göstermiştir. Metformin insanlarda küçük miktarlarda anne sütüne geçmektedir. Yeni doğan/bebekler için risk dışlanamaz.

Bu tıbbi ürün emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

XIGDUO XR'ın, araç ve makine kullanma becerisi üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamakta ya da ihmal edilebilir düzeyde etkileri olabilmektedir. Bu tıbbi ürünün, hipoglisemiye neden olduğu bilinen diğer glukoz düşürücü tıbbi ürünlerle birlikte kullanılması durumunda hipoglisemi riskine karşı hastalar uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Dapagliflozin ve Metformin hidroklorür

Güvenlilik profilinin özeti

Metformine ek olarak uygulanan dapagliflozin üzerinde yürütülen plasebo kontrollü 5 çalışmayı konu alan bir analizde güvenlik sonuçlarının plasebo kontrollü 13 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.

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Vulvovajinit, balanit ve ilişkili genital enfeksiyonlar^{*,b,c}, üriner sistem enfeksiyonu^{*,b,d}

Yaygın olmayan: Mantar enfeksiyonu^{**}

Çok seyrek: Perineal Nekrotizan Fasiit (Fournier Kangreni)^{b,j}

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hipoglisemi (SU (sülfonilüre) ya da insulin ile birlikte kullanıldığında)^b

Yaygın: B12 vitamini azalması/eksikliği^{j,s}

Yaygın olmayan: Hacim depleasyonu^{b,e}, susama^{**}

Seyrek: Diyabetik ketoasidoz^{b,j,k}

Çok seyrek: Laktik asidoz

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Tat alma bozukluğu^s, baş dönmesi

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Gastrointestinal semptomlar^{h,s}

Yaygın olmayan: Konstipasyon^{**}, ağız kuruluğu^{**}

Hepatobilier bozukluklar

Çok seyrek: Karaciğer fonksiyonu bozuklukları^s, hepatit^s

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın: Döküntü¹

Çok seyrek: Ürtiker^s, eritem^s, prurit^s

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Sırt ağrısı^{*}

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Dizüri, poliüri^{*,f}

Yaygın olmayan: Noktüri^{**}

Çok seyrek: Tübülointerstisyel nefrit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Vulvovaginal kaşıntı^{**}, genital kaşıntı^{**}

Araştırmalar

Yaygın: Hematokrit artışı^g, ilk tedavi sırasında renal kreatinin klerensi azalması^b, dislipidemiⁱ

Yaygın olmayan: İlk tedavi sırasında kanda kreatinin artışı^{**b}, kanda üre artışı^{**}, kilo kaybı^{**}

^a§ ile işaretlenenler dışında, glisemik kurtarma durumundan bağımsız olarak 24 haftaya kadar olan (kısa dönem) verilerden belirlenen advers reaksiyonlar listelenmektedir.

^bEk bilgi için aşağıdaki ilgili alt bölüme bakınız.

^cVulvovajinit, balanit ve ilişkili genital enfeksiyonlar; önceden tanımlanmış tercih edilen terimler olan şu örnekleri içerir: vulvovajinal mikotik enfeksiyon, vajinal enfeksiyon, balanit, fungal genital enfeksiyon, vulvovajinal kandidiyazis, vulvovajinit, kandida balaniti, genital kandidiyazis, genital enfeksiyon, erkek genital enfeksiyonu, penil enfeksiyon, vulvit, bakteriyel vajinit, vulval apse.

^dÜriner sistem enfeksiyonu; bildirilen sıklık sırasına göre şu tercih edilen terimleri içerir: üriner sistem enfeksiyonu, sistit, Escherichia üriner sistem enfeksiyonu, genitöüriner sistem enfeksiyonu, piyelonefrit, trigonit, üretrit, böbrek enfeksiyonu ve prostatit.

^eHacim depresyonu; önceden tanımlanmış şu tercih edilen terimleri içerir: dehidratasyon, hipovolemi, hipotansiyon.

^fPoliüri; şu tercih edilen terimleri içerir: polakiüri, poliüri, idrar çıkışında artış.

^gHematokritte başlangıca göre ortalama değişim dapagliflozin 10 mg için %2,30, plasebo için -%0,33'tür. Hematokrit değeri > %55 olanlar, dapagliflozin 10 mg ile tedavi edilenlerin %1,3'ünde, plasebo grubunun %0,4'ünde bildirilmiştir.

^hBulantı, kusma, ishal, karın ağrısı ve iştah kaybı gibi gastrointestinal semptomlar en sık tedavinin başlangıcında görülür ve vakaların çoğunda kendiliğinden düzelir.

ⁱDapagliflozin 10 mg için başlangıca göre ortalama yüzde değişim plaseboya kıyasla sırasıyla: total kolesterol %2,5'e karşı %0,0; HDL kolesterol %0,6'ya karşı %2,7; LDL kolesterol %2,9'a karşı -%1,0; trigliseridler -%2,7'ye karşı -%0,7.

^jBölüm 4.4'e bakınız.

^kTip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler sonuç çalışmasında (DECLARE) bildirilmiştir. Sıklık yıllık orana dayanmaktadır.

^lDapagliflozin kullanımına ilişkin advers reaksiyon, pazarlama sonrası gözetimle tanımlanmıştır. Döküntü; klinik çalışmalarda sıklık sırasına göre şu tercih edilen terimleri içerir: döküntü, genel döküntü, pruritik döküntü, maküler döküntü, makülo-papüler döküntü, püstüler döküntü, veziküler döküntü ve eritematöz döküntü. Etkin ve plasebo kontrollü klinik çalışmalarda (dapagliflozin, N=5936; tüm kontrol, N=3403) döküntü sıklığı dapagliflozin için (%1,4) ve tüm kontrol için (%1,4) benzer bulunmuştur.

^mPlaseboya kıyasla, dapagliflozin 10 mg grubunda bildirimi en az %2'ye ulaşan ve sıklığı en az %1 daha yüksek olan, ayrıca en az 3 fazla denekte görülen olaylar.

ⁿAraştırmacı tarafından çalışma tedavisiyle olası/olası-muhtemel/ilişkili olarak değerlendirilen ve plaseboya kıyasla dapagliflozin 10 mg grubunda bildirimi en az %0,2'ye ulaşan, sıklığı en az %0,1 daha yüksek olan ve en az 3 fazla denekte görülen olaylar.

^oBelirtilen terimler için advers reaksiyon ve sıklık kategorileri, Avrupa Birliği'nde mevcut güncellenmiş Kısa Ürün Bilgisi'nden alınan bilgilere dayanmaktadır.

Orta derecede böbrek bozukluğu olan hastalar üzerine yapılmış özel bir çalışmada, 104. haftaya kadar kemik kırığı şeklinde bir advers olayı olan 13 hasta bildirilmiş, bunlardan 8'i dapagliflozin 10 mg grubunda ortaya çıkmıştır. Bu 13 kırığın sekizi (8), eGFR 30 ila 45 mL/dk/1,73 m² olan hastalarda olmuş, 13 kırığın 11'i ilk 52 hafta içinde bildirilmiştir. Kırık yeri açısından belirgin bir yapı olmamıştır.

Hacim depresyonu

On üç çalışmalı güvenlik havuzunda, hacim depresyonunu düşündüren reaksiyonlar (dehidratasyon, hipovolemi veya hipotansiyon bildirimleri dahil) 10 mg dapagliflozin ve plasebo alan gönüllülerin sırasıyla %1,1'inde ve %0,7'sinde bildirilmiştir; ciddi reaksiyonlar gönüllülerin <%0,2'sinde gözlenmiştir ve 10 mg dapagliflozin ile plasebo gruplarında dengeli oldukları görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4).

Dapagliflozin kardiyovasküler sonuçlar çalışmasında, hacim depresyonunu düşündüren olayların görüldüğü hastaların sayısı tedavi grupları arasında dengeli olmuştur: Dapagliflozin ve plasebo gruplarında sırasıyla 213 (%2,5) ve 207 (%2,4). Dapagliflozin ve plasebo gruplarında sırasıyla 81 (%0,9) ve 70 (%0,8) hastada ciddi advers olay bildirilmiştir. Olaylar genellikle yaş, diüretik kullanımı, kan basıncı ve ACE-I/ARB kullanımı alt gruplarındaki tedavi grupları arasında dengeli olmuştur. Başlangıçta eGFR <60 mL/dk/1,73 m² olan hastalarda, dapagliflozin grubunda hacim depresyonunu düşündüren 19 ciddi advers olay ve plasebo grubunda 13 olay görülmüştür.

Hipoglisemi

Hipoglisemi sıklığı, her çalışmada kullanılan arka plan tedavisinin tipine bağlı olmuştur.

Metformine ek olarak veya sitagliptine ek olarak (metforminli veya metforminsiz) dapagliflozin çalışmaları için, 102 haftalık tedaviye kadar plasebo dahil, minör hipoglisemi ataklarının sıklığı tedavi grupları arasında benzer (<%5) olmuştur. Tüm çalışmalarda, majör hipoglisemi olayları yaygın olmamıştır ve dapagliflozin veya plasebo ile tedavi edilen gruplar arasında benzer olmuştur. Ek insülin tedavisi ile yapılan bir çalışmada, daha yüksek hipoglisemi oranları gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.5).

104 haftaya kadar süren bir insüline ek çalışmasında, majör hipoglisemi atakları, 24. ve 104. haftalarda 10 mg dapagliflozine ek insülin kullanan gönüllülerin sırasıyla %0,5'inde ve %1,0'ında ve 24. ve 104. haftalarda plaseboya ek insülin ile tedavi edilen gruplarda gönüllülerin %0,5'inde bildirilmiştir. 24. ve 104. haftalarda, 10 mg dapagliflozine ek insülin alan gönüllülerin sırasıyla %40,3'nde ve %53,1'inde ve plaseboya ek insülin alan gönüllülerin %34,0'ında ve %41,6'sında minör hipoglisemi atakları bildirilmiştir.

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

Artmış kreatinin

Kreatinin artışı ile ilişkili istenmeyen etkiler gruplanmıştır (rn. azalmış renal kreatinin klerensi, böbrek bozukluğu, artmış kan kreatinini ve azalmış glomerüler filtrasyon hızı). Bu olaylar grubu, dapagliflozin 10 mg ve plasebo alan hastaların sırasıyla %3,2 ve %1,8'inde bildirilmiştir.

Normal böbrek fonksiyonu ya da hafif böbrek bozukluğu olan hastalarda (başlangıç eGFR ≥ 60 mL/dk/1,73m²) dapagliflozin 10 mg ve plasebo alan hastaların sırasıyla %1,3 ve %0,8'inde azalmış böbrek fonksiyonu ile ilişkili olaylar bildirilmiştir. Azalmış böbrek fonksiyonu ile ilişkili olaylar başlangıç eGFR ≥ 30 ve < 60 mL/dk/1,73m² olan hastalarda daha yaygın olmuştur (plasebo ile %9,3'e karşı dapagliflozin 10mg ile % 18,5).

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

Yaşlı hastaları ve böbrek yetmezliği (eGFR 60 mL/dk/1,73 m²'den az) olan hastaları dahil eden dapagliflozin kardiyovasküler sonuçlar çalışmasında, eGFR, her iki tedavi grubunda da zaman içerisinde azalmıştır. Plasebo grubuna kıyasla dapagliflozin grubunda 1. yılda ortalama eGFR biraz daha düşük olmuştur ve 4. yılda ortalama eGFR biraz daha yüksek olmuştur.

Vulvovajinit, balanit ve ilişkili genital enfeksiyonlar

On üç çalışmalı güvenlilik havuzunda vulvovajinit, balanit ve ilişkili genital enfeksiyonlar dapagliflozin 10 mg ve plasebo alan gönüllülerin sırasıyla %5,5 ve %0,6'sında bildirilmiştir. Enfeksiyonların çoğunun hafif ila orta şiddetli olduğu belirlenmiştir ve gönüllüler standart tedavinin ilk krne yanıt vermiş ve nadiren dapagliflozin tedavisini bırakmıştır. Bu enfeksiyonlar kadınlarda daha sık gözlenmiştir (dapagliflozin ve plasebo için sırasıyla %8,4 ve %1,2) ve bunlara ilişkin öyküye sahip olan gönüllülerin enfeksiyon nüksü yaşama olasılığının daha yüksek olduğu grlmştir.

Dapagliflozin kardiyovasküler sonuçlar çalışmasında, ciddi genital enfeksiyon istenmeyen etkileri bulunan hasta sayısı azdır ve dengeli olmuştur: Dapagliflozin ve plasebo gruplarının her birinden 2 hasta.

İdrar yolu enfeksiyonları

On üç çalışmalı güvenlik havuzunda idrar yolu enfeksiyonları dapagliflozinle plaseboya kıyasla daha sık bildirilmiştir (sırasıyla %4,7'ye karşılık %3,5; bkz. Bölüm 4.4).

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

Dapagliflozin kardiyovasküler sonuçlar çalışmasında, ciddi idrar yolu enfeksiyonu olayları plaseboya kıyasla dapagliflozin için daha seyrek rapor edilmiştir, sırasıyla 109 (%1,3) olaya karşı 79 (%0,9) olaydır.

Monoterapi – metformin hidroklorür

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

Laboratuvar bulguları

Hematokrit

Dapagliflozin

13 plasebo kontrollü çalışma grubunda, dapagliflozin ile tedavi edilen hastalarda 1. haftadan başlamak üzere, başlangıca göre maksimum ortalama farkın görüldüğü 16. haftaya kadar ortalama hematokrit değerlerinde başlangıca kıyasla artışlar gözlenmiştir. 24. haftada hematokrit değerinde başlangıca göre ortalama değişiklikler dapagliflozin 10 mg grubunda %2,30 ve plasebo grubunda -%0,33 olmuştur. 102. haftada ortalama değişiklikler sırasıyla %2,68 ve -%0,46 bulunmuştur. 24. haftada dapagliflozin 10 mg ile tedavi edilen hastaların %1,3'ünde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %0,4'ünde hematokrit değerleri >%55 olarak bildirilmiştir.

Lipidler

Dapagliflozin

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

Kardiyovasküler sonuçlar çalışmasında toplam kolesterolde, HDL kolesterolde, LDL kolesterolde veya trigliseritlerde klinik olarak önemli farklılıklar görülmemiştir.

B12 Vitamini Düzeyleri

Metformin hidroklorür

29 hafta süreli metformin ile ilgili kontrollü klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık %7'sinde daha önce normal olan serum B12 vitamini düzeyleri, klinik belirtiler olmadan normal düzeylerin altına düşmüştür. Bu tür bir azalma, muhtemelen B12 intrinsek faktör

kompleksinden B12 emilimiyle etkileşime bağlıdır, ancak çok nadiren anemi ile ilişkilidir ve metformin bırakıldığında ya da B12 desteği sağlandığında hızla geri dönüyor gibi görünmektedir.

Genital Mikotik Enfeksiyonlar

Dapagliflozin tedavisi ile genital mikotik enfeksiyonlar daha sık görülmüştür. Plasebo kontrollü 12 çalışmada plasebo alan hastaların %0,9'unda, 5 mg dapagliflozin alan hastaların %5,7'sinde ve 10 mg dapagliflozin alan hastaların %4,8'inde genital mikotik enfeksiyonlar bildirilmiştir. Plasebo ile tedavi edilen hastaların %0'ında ve 10 mg dapagliflozin ile tedavi edilen hastaların %0,2'sinde genital enfeksiyon nedeniyle çalışma katılımı sonlanmıştır. Enfeksiyonlar, erkekler ile karşılaştırıldığında kadınlarda daha sık bildirilmiştir. En sık bildirilen genital mikotik enfeksiyonlar, kadınlarda vulvovajinal mikotik enfeksiyonlar ve erkeklerde balanit olmuştur. Genital mikotik enfeksiyon öyküsü olan hastaların, çalışma sırasında daha önce öyküsü olmayanlara kıyasla genital mikotik enfeksiyon geçirme olasılığı daha yüksek (sırasıyla, plasebo, 5 mg dapagliflozin ve 10 mg dapagliflozin alanlarda %10, %23,1 ve %25'e karşın %0,8, %5,9 ve %5) olmuştur. DECLARE çalışmasında, 10 mg dapagliflozin ile tedavi edilen hastaların <%0,1'inde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların <%0,1'inde ciddi genital mikotik enfeksiyonlar bildirilmiştir. Çalışma ilacının sonlandırılmasına neden olan genital mikotik enfeksiyonlar, 10 mg dapagliflozin ile tedavi edilen hastaların %0,9'unda ve plasebo ile tedavi edilen hastaların <%0,1'inde bildirilmiştir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

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

Diyabetik Ketoasidoz

DECLARE çalışmasında, dapagliflozin ile tedavi edilen grupta 8574 hastanın 27'sinde ve plasebo grubunda 8569 hastanın 12'sinde diyabetik ketoasidoz (DKA) olayları bildirilmiştir. Olaylar, çalışma süresi boyunca eşit olarak dağılmıştır.

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 ve tedavisi

Dapagliflozin

Dapagliflozin sağlıklı gönüllülerde 500 mg'ye (insanlar için önerilen maksimum dozun 50 katı) varan tekli dozlarla herhangi bir toksisite sergilememiştir. Bu gönüllülerin idrarında dozla ilişkili bir süre boyunca (500 mg'lık doz için en az 5 gün) tespit edilebilir glukoz gözlenmiştir, dehidratasyon, hipotansiyon veya elektrolit dengesizliği bildirilmemiştir ve QTc aralığı üzerinde klinik açıdan anlamlı etki ortaya çıkmamıştır. Hipoglisemi insidansının plasebo ile benzer olduğu belirlenmiştir. Sağlıklı gönüllülere ve tip 2 diyabetli hastalara 2 hafta süresince günde bir defa 100 mg'ye (insanlar için önerilen maksimum dozun 10 katı) varan dozların

uygulandığı klinik çalışmalarda hipoglisemi insidansının plaseboya kıyasla hafifçe yüksek olduğu ve dozla ilişkili olmadığı gözlenmiştir. Dehidratasyon veya hipotansiyonun da aralarında bulunduğu advers olayların oranları plasebo ile benzerlik sergilemiştir ve serum elektrolitleri ve böbrek fonksiyonu biyobelirteçlerini içeren laboratuvar parametrelerinde klinik açıdan anlamlı dozla ilişkili değişiklik tespit edilmemiştir. Doz aşımı halinde hastanın klinik durumunun gerektirdiği uygun destekleyici tedavi başlatılmalıdır.

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

Metformin hidroklorür

Yüksek doz aşımı veya eş zamanlı metformine ilişkin riskler laktik asidoza yol açabilir. Laktik asidoz bir tıbbi acil durumdur ve hastanede tedavi edilmelidir. Metformin ve laktatı uzaklaştırmanın en etkili yöntemi hemodiyalizdir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar, oral kan şekerini düşürücü ilaç kombinasyonları

ATC kodu: A10BD15

Etki mekanizması:

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

Dapagliflozin

Dapagliflozin, oldukça güçlü (Ki: 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 olmak üzere 70'den fazla başka dokuda ekspresyonu saptanmaz. SGLT2, glukozun glomerüler filtrattan tekrar dolaşıma geri emilmesinden sorumlu baskın taşıyıcıdır. Hipergliseminin tip 2 diyabetteki varlığına rağmen, filtrelenmiş glukozun geri emilimi devam eder. Dapagliflozin, idrarla glukoz atılımına yol açan renal glukoz reabsorpsiyonunu (geri emilimini) azaltarak hem açlık hem de tokluk plazma glukoz seviyelerini iyileştirir. Bu glukoz atılımı (glüküretik etki) ilk dozdan sonra gözlenir, 24 saatlik doz alımı aralığı boyunca sürekli ve tedavi süresince devam eder. Bu mekanizma yoluyla böbrek tarafından uzaklaştırılan glukoz miktarı, kanda 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 yürütülen klinik çalışmalarda beta hücre fonksiyonu için homeostaz modeli değerlendirmesinde (HOMA beta-hücre) iyileşme gözlemlenmiştir.

Dapagliflozin tarafından indüklenen idrarda glukoz atılımı (glukozüri), kalori kaybı ve kiloda azalma ile ilişkilidir. Dapagliflozin ile glukoz ve sodyum ko-transport inhibisyonu da hafif şiddette diürez ve geçici natriürez ile ilişkilidir.

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

Metformin hidroklorür

Metformin tip 2 diyabeti olan hastalarda glukoz toleransını iyileştirerek hem bazal hem de yemek sonrası plazma glukoz düzeyini düşürür. Metformin hepatik glukoz üretimini azaltır, glukozun intestinal emilimini düşürür ve periferik glukoz alımını ve kullanımını artırarak insülin hassasiyetinde düzelme sağlar. Metformin tedavisi ile insülin sekresyonu değişmeden aynı kalırken açlık insülin düzeyleri ve gün boyu plazma insülin yanıtında azalma olabilir.

Genel

Dapagliflozin

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

Kardiyak elektrofizyoloji

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

Hafif derecede böbrek yetmezliği (eGFR ≥ 60 ila < 90 mL/dk/1,73 m²) olan hastalar 21 çift kör, aktif kontrollü ve plasebo kontrollü klinik güvenlik ve etkililik çalışma havuzu, (dapagliflozin monoterapi şeklinde ya da diğer antidiyabetik tedaviler ile kombinasyon halinde) hafif derecede böbrek yetmezliği olan %53 (4906/9339) oranında hasta içermektedir. Hafif derecede böbrek yetmezliği olan hastaların güvenlik profili genel popülasyon ile benzerdir.

Klinik güvenlik ve etkililik:

Klinik çalışmalar

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

Dapagliflozin ve metformin XR tabletlerin eş zamanlı uygulanması tek başına diyet ve egzersiz ile yeterli düzeyde kontrol sağlanamayan, önceden tedavi görmemiş hastalarda çalışılmıştır. Dapagliflozin ve metformin IR veya XR tabletlerin eş zamanlı uygulanması, metformin ile yeterli düzeyde kontrol sağlanamamış tip 2 diyabeti olan hastalarda incelenmiş ve metformin ile kombinasyon halindeki bir sülfonilüre (glipizid) ile karşılaştırılmıştır. Dapagliflozin ve metformin ile tedavi tüm dozlarda, metformin ile kombinasyon halindeki plasebo ile karşılaştırıldığında HbA1c ve açlık plazma glukoz (AKŞ) değerlerinde klinik olarak ilişkili ve istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlamıştır (başlangıç veya ek tedavide). Cinsiyet, yaş,

ırk, hastalık süresi ve başlangıçtaki beden kitle indeksi (BKİ) dahil alt gruplar arasında HbA1c’de azalmalar görülmüştür.

Uzatılmış salımlı metformin ile başlangıç kombinasyonu tedavisi

Metformin XR formülasyonu ile kombinasyon halindeki dapagliflozin 5 mg veya 10 mg ile başlangıç tedavisinin güvenliliğini ve etkililiğini değerlendiren 24 haftalık 2 aktif kontrollü çalışmaya önceden tedavi görmemiş ve yeterli düzeyde kontrol sağlanamamış ($HbA1c \geq 7,5$ ve ≤ 12) tip 2 diyabeti olan toplam 1236 hasta katılmıştır.

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

Dapagliflozin 10 mg ve metformin XR kombinasyon tedavisi, her iki monoterapi ile karşılaştırıldığında HbA1c ve AKŞ’de istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler ve tek başına metformin XR ile karşılaştırıldığında vücut ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı azalma sağlamıştır (bkz. Tablo 2). Ayrıca dapagliflozin 10 mg monoterapi şeklinde verildiğinde tek başına metformin ile karşılaştırıldığında AKŞ’de istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler ve vücut ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı azalma sağlamıştır ve HbA1c’yi düşürmede metformin XR monoterapisi ile eşit etkililikte olmuştur.

Tablo 2: Metformin XR ile Dapagliflozin Başlangıç Kombinasyon Tedavisinin Aktif Kontrollü Çalışmasında 24. Hafta’daki Sonuçlar (LOCF*)

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

Tablo 2: Metformin XR ile Dapagliflozin Başlangıç Kombinasyon Tedavisinin Aktif Kontrollü Çalışmasında 24. Hafta'daki Sonuçlar (LOCF*)

Etkililik Parametresi	Dapagliflozin 10 mg + Metformin XR	Dapagliflozin 10 mg	Metformin XR
Başlangıç (ortalama)	88,6	88,5	87,2
Başlangıca göre değişiklik (düzeltilmiş ortalama [†])	-3,3	-2,7	-1,4
Metformin XR'dan fark (düzeltilmiş ortalama [‡]) (%95 GA)	-2 [§] (-2,6, -1,3)	-1,4 [§] (-2, -0,7)	

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

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

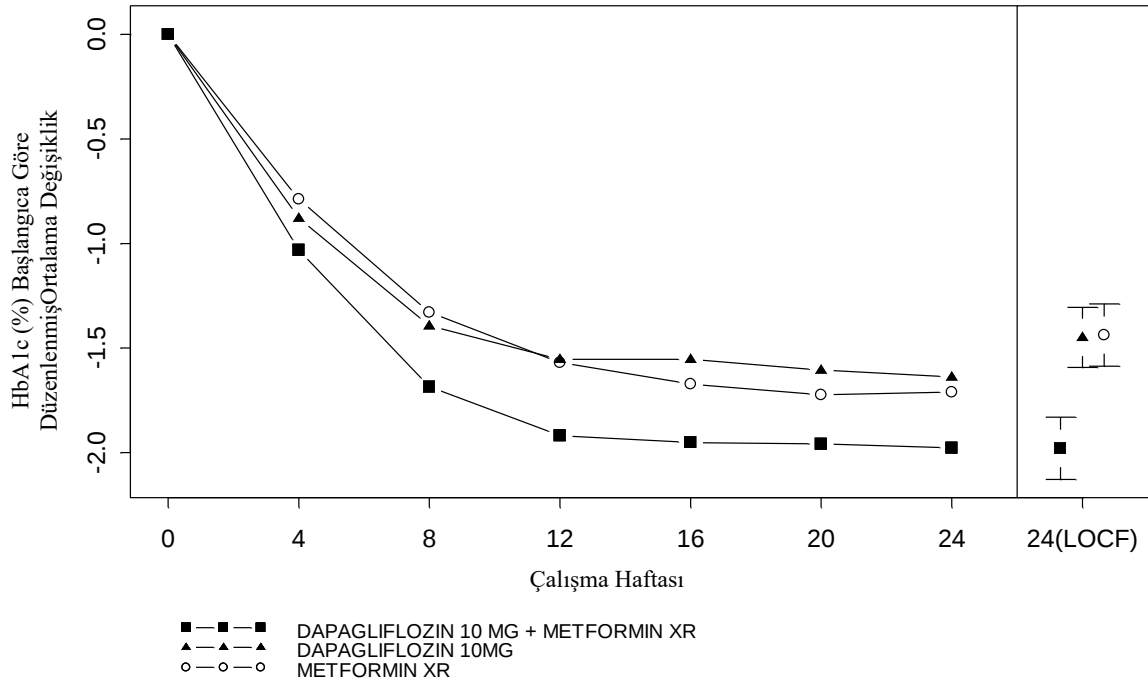
[‡] Başlangıç değeri için düzeltilmiş en düşük kareler ortalaması.

[§] p değeri<0,0001.

[¶] Metformin XR karşısında eşit etkililik.

[#] p değeri<0,05.

Şekil 1: Metformin XR ile Dapagliflozin Başlangıç Kombinasyon Tedavisinin 24 Haftalık Aktif Kontrollü Çalışmasında HbA1c (%) Değerinde Zamanla Başlangıca Göre Düzeltilmiş Ortalama Değişiklik



Grafiğin sol kısmı: Başlangıca göre düzeltilmiş ortalama değişiklik değerleri, boylamsal tekrarlı ölçümler modeline dayalıdır. Çalışmayı tamamlayan hem başlangıçta hem de 24. Hafta'da HbA1c değerleri olan, kurtarma tedavisi olmayan randomize gönüllüleri içerir.

24. Hafta için grafiğin sağ kısmı (LOCF): Başlangıca göre düzeltilmiş ortalama değişiklik ve %95 GA değerleri ANCOVA modeline dayalıdır. Başlangıçta ve başlangıç sonrasında kurtarma tedavisinden önce en az bir HbA1c değeri olan randomize gönüllüleri içerir.

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

Dapagliflozin 5 mg ve metformin XR kombinasyon tedavisi, her iki monoterapi ile karşılaştırıldığında HbA1c ve AKŞ'de istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler ve tek başına metformin XR ile karşılaştırıldığında vücut ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı azalma sağlamıştır (bkz. Tablo 3).

Tablo 3: Metformin XR ile Dapagliflozin Başlangıç Kombinasyon Tedavisinin Aktif Kontrollü Çalışmasında 24. Hafta'daki Sonuçlar (LOCF*)

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

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

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

[‡] Başlangıç değeri için düzeltilmiş en düşük kareler ortalaması.

[§] p değeri<0,0001.

[¶] p değeri<0,05.

Metformin hızlı salımına ek tedavi

Metformin ile kombinasyon halindeki dapagliflozinin değerlendirilmesine yönelik 24 haftalık plasebo kontrollü bir çalışmaya glisemik kontrolü yeterli düzeyde sağlanamamış (HbA1c ≥%7 ve ≤%10) toplam 546 tip 2 diyabet hastası randomize edilmiştir. En az 1500 mg/gün dozunda metformin tedavisi alan hastalar plasebonun uygulandığı tek kör, 2 haftalık giriş dönemini tamamladıktan sonra randomize edilmiştir. Giriş dönemini takiben uygun hastalar, mevcut metformin dozlarına ek olarak dapagliflozin 5 mg, dapagliflozin 10 mg veya plaseboya randomize edilmiştir.

Metformine ek tedavi olarak dapagliflozin 10 mg, 24. Hafta'da plasebo ile karşılaştırıldığında HbA1c ve AKŞ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler ve vücut ağırlığında

istatistiksel olarak anlamlı azalma sağlamıştır (bkz. Tablo 4). Plasebo ve metformine kıyasla sistolik kan basıncında başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı (iki dozda da $p<0,05$) ortalama değişiklikler dapagliflozin 5 mg veya 10 mg ve metformin ile sırasıyla $-4,5$ mmHg ve $-5,3$ mmHg olmuştur.

Tablo 4: Metformin ile Ek Tedavi Kombinasyonu Halinde Dapagliflozinin Plasebo Kontrollü Çalışmasının 24 Haftalık Sonuçları (LOCF*)

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

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

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

[‡] Başlangıç değeri için düzeltilmiş en düşük kareler ortalaması.

[§] plasebo + metformine karşı p değeri<0,00001.

[¶] plasebo + metformine karşı p değeri<0,05.

Hızlı salımlı metformin tedavisine ek olarak aktif glipizid kontrollü çalışması

Tip 2 diyabetli ve glisemik kontrolü yetersiz (HbA1c >%6,5 ve ≤%10) olan toplam 816 hasta, metformine ek tedavi olarak dapagliflozinin değerlendirilmesi için 52 haftalık, glipizid kontrollü, eşit etkililik çalışmasında randomize edilmiştir (NCT00660907). En az 1500 mg/gün dozunda metformin alan hastalar, plasebolu 2 haftalık hazırlık döneminden sonra glipizide veya dapagliflozine (sırasıyla 5 mg veya 2,5 mg) randomize edilmiştir ve optimal glisemik etki (Açlık plazma glukozu <110 mg/dL, <6,1 mmol/L) için 18 hafta boyunca veya hastalar tarafından tolere edildiği üzere en yüksek doz seviyesine (20 mg glipizide ve 10 mg

dapagliflozine kadar) yukarı titre edilmiştir. Daha sonra, hipogliseminin önlenmesi için aşağı titrasyon dışında dozlar sabit tutulmuştur. Titrasyon süresinin sonunda, dapagliflozin ile tedavi edilen hastaların %87'si maksimum çalışma dozuna (10 mg) titre edilmişken, glipizid (20 mg) ile tedavi edilen hastaların %73'ü maksimum çalışma dozuna (10 mg) titre edilmiştir. Dapagliflozin tedavisi, glipizid ile karşılaştırıldığında 52. haftada (LOCF) başlangıça kıyasla HbA1c'de benzer ortalama azalmaya yol açmıştır. Bu nedenle, eşit etkililik kanıtlanmıştır. Dapagliflozin tedavisi, glipizid grubunda vücut ağırlığındaki ortalama artışa kıyasla 52. haftada (LOCF) başlangıça kıyasla vücut ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı ortalama azalmaya yol açmıştır. Glipizite ek metformine göre sistolik kan basıncında başlangıça kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0001$) ortalama değişiklik, dapagliflozin artı metformin ile -5,0 mmHg olmuştur.

Tablo 5: Metformine Ek Tedavi Olarak Glipizid ile Dapagliflozinin Karşılaştırıldığı Aktif Kontrollü Çalışmada 52. Hafta'daki Sonuçlar (LOCF*)

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

* LOCF: ileri taşınan son gözlem.

[†] Başlangıçta ve en az bir başlangıç sonrası etkililik ölçümü olan randomize ve tedavi edilmiş hastalar.

[‡] Başlangıç değeri için düzeltilmiş en düşük kareler ortalaması.

[§] Glipizid + metformin ile eşit etkililik.

[¶] p değeri <0,0001.

Böbrek yetmezliği

Orta şiddette böbrek yetmezliği CKD 3A (eGFR ≥ 45 - <60 mL/dk/1,73 m²)

Dapagliflozinin etkililiği, eGFR ≥ 45 - 60 mL/dk/1,73 m² değerleri olan ve olağan bakımda yetersiz glisemik kontrolü gösteren diyabetik hastalarda yürütülen spesifik bir çalışmada değerlendirilmiştir. Dapagliflozin tedavisi, plasebo ile karşılaştırıldığında HbA1c'de ve vücut ağırlığında azalmalarla sonuçlanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6: eGFR ≥ 45 - < 60 mL/dk/1,73 m² değerleri olan diyabetik hastalarda yürütülen plasebo kontrollü dapagliflozin çalışmasının 24. Haftasındaki sonuçlar

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

^a Metformin veya metformin hidroklorür, dapagliflozin ve plasebo gruplarında hastaların sırasıyla %69,4'ünün ve %64,0'ının olağan bakımında yer almıştır.

^b Başlangıç değerine göre ayarlanmış en küçük ortalama kareler.

^c Başlangıç değerine göre ayarlanmış en küçük ortalama karelerden elde edilmiştir.

* p<0,001

Kardiyovasküler ve renal sonuçlar

Dapagliflozinin 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 ile en az iki ek kardiyovasküler risk faktörü (erkeklerde >55 yaş veya kadınlarda >60 yaş ve bir veya daha fazla dislipidemi, hipertansiyon veya mevcut tütün kullanımı) veya kanıtlanmış kardiyovasküler hastalık bulunuyordu.

Randomize edilen 17.160 hastadan, 6974'ünde (%40,6) kanıtlanmış kardiyovasküler hastalık varken, 10.186 (%59,4) hastanın kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı bulunmuyordu. 8582 hasta dapagliflozin 10 mg'a ve 8578 hasta plaseboya randomize edilmiş ve medyan 4,2 yıl boyunca izlenmiştir.

Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı 63,9'du ve %37,4'ü kadındı. Toplamda %22,4'ünde ≤ 5 yıldır diyabet vardı ve ortalama diyabet süresi 11,9 yıldı. Ortalama HbA1c %8,3 ve ortalama VKİ 32,1 kg/m² idi.

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

Hastaların çoğu (%98) başlangıçta metformin (%82), insülin (%41) ve sülfonilüre (%43) dahil olmak üzere bir veya daha fazla diyabetik ilaç kullanmıştı.

Primer sonlanım noktaları, kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü veya iskemik inme (MACE) kompozitinin ilk olayına kadar geçen süre ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye

yatış veya kardiyovasküler ölüm kompozitinin ilk olayına kadar geçen süredir. Sekonder sonlanım noktaları, renal kompozit sonlanım noktası ve tüm nedenlere bağlı mortaliteydi.

Majör advers kardiyovasküler olaylar

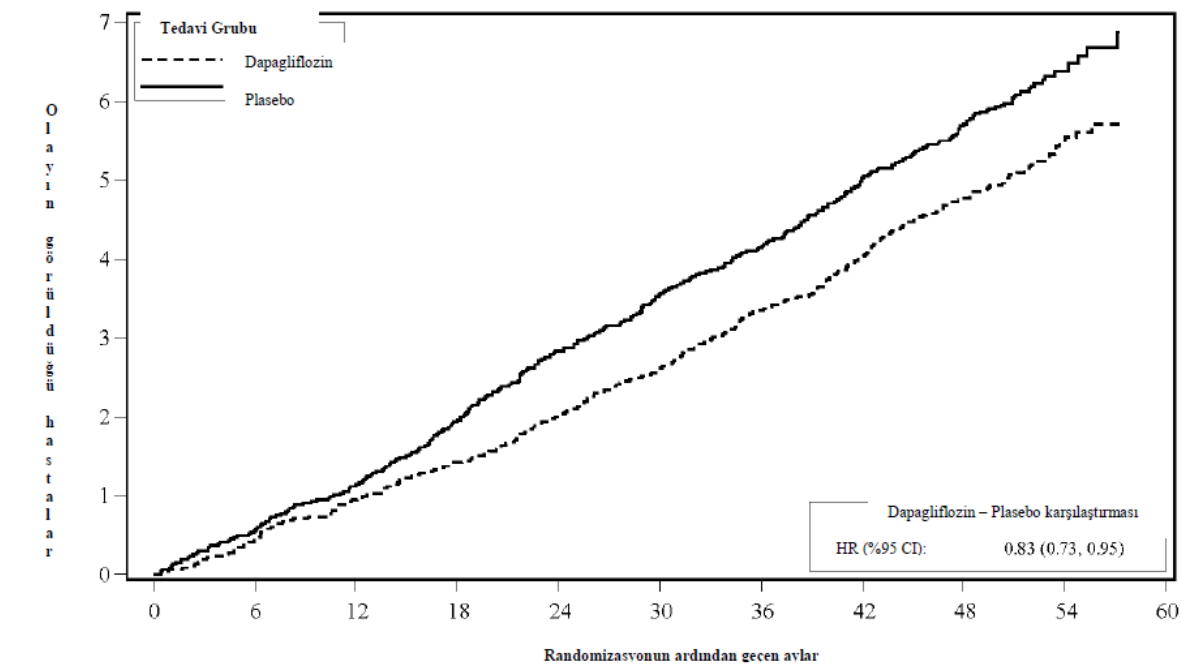
Dapagliflozin 10 mg, kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü veya iskemik inme kompoziti açısından plaseboya kıyasla eşdeğerlik sergilemiştir (tek taraflı $p < 0,001$).

Kalp yetersizliği veya kardiyovasküler ölüm

Dapagliflozin 10 mg, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış veya kardiyovasküler ölüm kompozitini önlemede plaseboya karşı üstünlük sergilemiştir (Şekil 2). Tedavi etkisindeki fark, kardiyovasküler ölümden hiçbir fark olmaksızın kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatıştan kaynaklanmıştır (Şekil 3).

Dapagliflozinin plaseboya göre tedavi faydası, başlangıçta kalp yetersizliği olsun olmasın, kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı olan ve olmayan hastalarda gözlenmiş olup, yaş, cinsiyet, böbrek fonksiyonu (eGFR) ve bölge dahil olmak üzere önemli alt gruplarda tutarlıydı.

Şekil 2: Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye ilk yatış ya da kardiyovasküler ölüme kadar geçen süre



Risk altındaki hastalar

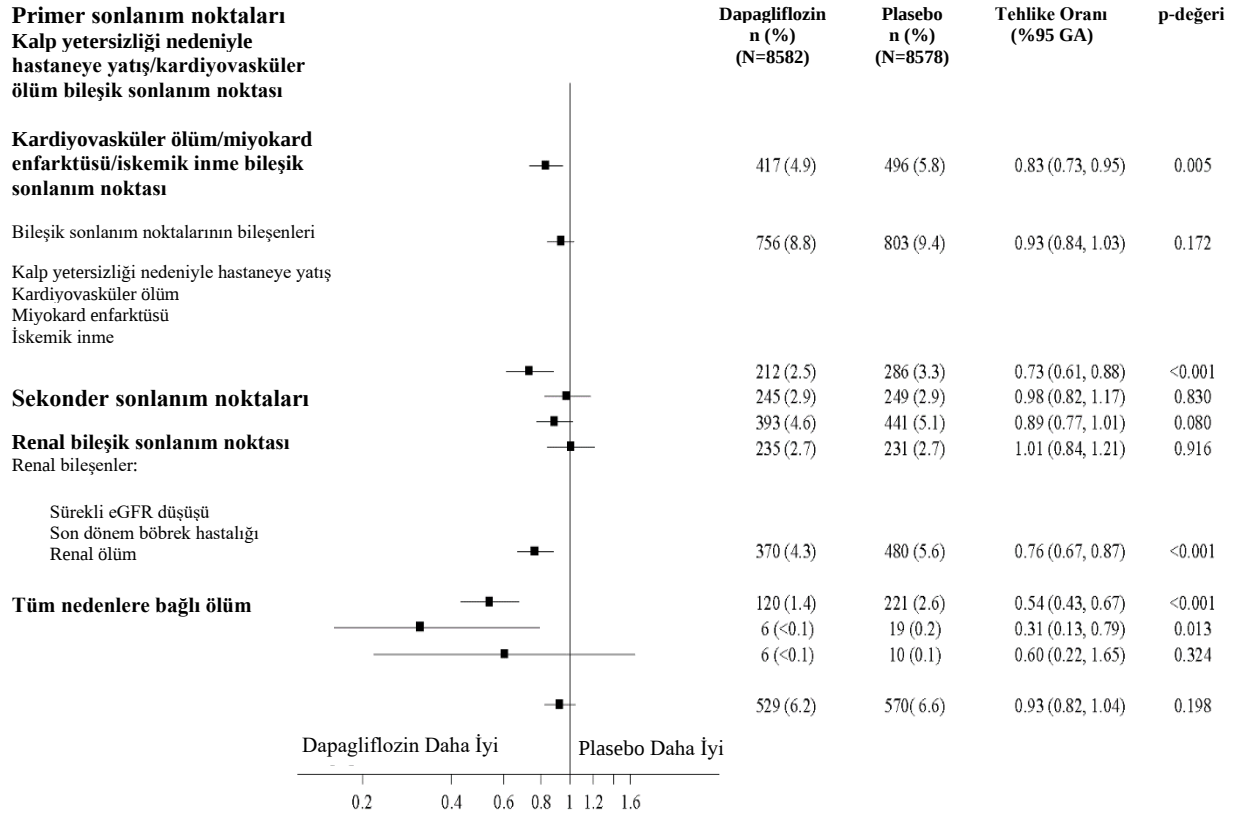
Dapagliflozin	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Plasebo	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Risk altındaki hastalar, dönem başlangıcında risk altındaki hasta sayısıdır.

HR=Risk oranı GA=Güven aralığı.

Primer ve sekonder sonlanım noktalarına ait sonuçlar Şekil 3'te görülmektedir. Dapagliflozinin plaseboya göre üstünlüğü MACE için kanıtlanmamıştır ($p= 0,172$). Bu nedenle böbrek kompozit sonlanım noktası ve tüm nedenlere bağlı mortalite doğrulayıcı test prosedürünün bir parçası olarak test edilmemiştir.

Şekil 3: Primer kompozit sonlanım noktaları ve bileşenleri ile sekonder sonlanım noktaları ve bileşenleri için tedavi etkileri



Renal kompozit sonlanım noktası şu şekilde tanımlanır: eGFR’de eGFR <60 mL/dk /1,73 m²’ye sürekli doğrulanmış %40 azalma ve/veya son evre böbrek hastalığı (diyaliz ≥ 90 gün veya böbrek nakli, sürekli doğrulanmış eGFR <15 mL/dk/1,73 m²) ve/veya renal ya da kardiyovasküler ölüm. p-değerleri iki taraflıdır. Sekonder sonlanım noktaları ve tekil bileşenler için p-değerleri nominaldır. İlk olaya kadar geçen süre Cox orantısız risk modelinde analiz edilmiştir. Tek bileşenler için ilk olayların sayısı, her bileşen için gerçek ilk olay sayısıdır ve kompozit sonlanım noktasındaki olayların sayısını artırmaz.

GA = güven aralığı.

Nefropati

Dapagliflozin, doğrulanmış sürekli eGFR düşüşü, son evre böbrek hastalığı, renal veya kardiyovasküler ölüm kompozit olaylarının insidansını azaltmıştır. Gruplar arasındaki fark, renal bileşenler olaylarındaki azalmadan kaynaklanıyordu; sürekli eGFR düşüşü, son evre böbrek hastalığı ve renal ölüm (Şekil 3).

Nefropatiye kadar geçen süre (sürekli eGFR düşüşü, son evre böbrek hastalığı ve renal ölüm) için risk oranı, plaseboya kıyasla dapagliflozin için 0,53’tü (%95 GA 0,43, 0,66).

Ek olarak, dapagliflozin, plaseboya kıyasla, yeni başlayan sürekli albüminüriyi azaltmış (risk oranı 0,79 [%95 GA 0,72, 0,87]) ve makroalbüminüride daha fazla gerilemeye (risk oranı 1,82 [%95 GA 1,51, 2,20]) yol açmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

XIGDUO XR kombinasyon tabletlerin, ayrı tabletler olarak birlikte uygulanan dapagliflozin ve uzatılmış salımlı metformin hidroklorüre karşılık gelen dozlarının eş zamanlı uygulamasının biyoeşdeğer olduğu kabul edilmektedir.

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

Dapagliflozin

Emilim:

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Dapagliflozin ve ilgili metabolitleri başlıca renal yolla elimine olur. 50 mg'lık tek [^{14}C]-dapagliflozin dozunu takiben toplam radyoaktivitenin sırasıyla %75 ve %21'i idrar ve feçesle atılmıştır. İdrarda dozun %2'den azı ana ilaç olarak atılmıştır. Feçeste dozun yaklaşık %15'i ana ilaç olarak atılmıştır. Dapagliflozin için ortalama plazma terminal yarı ömrü ($t_{1/2}$) 10 mg'lık tek oral dapagliflozin dozunu takiben yaklaşık olarak 12,9 saattir.

Metformin hidroklorür

Emilim:

Tek doz oral uzatılmış salımlı metformin uygulamasını takiben, C_{maks} 7 saatlik medyan değerine 4 ila 8 saat aralığında ulaşılır. Uzatılmış salımlı metformin tabletten metformin emiliminin boyutu (EAA ile ölçüldüğünde), yemekle birlikte verildiğinde yaklaşık %50 artmıştır. Besinin metforminin C_{maks} ve t_{maks} değerleri üzerinde etkisi yoktur.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Uzatılmış salımlı metformin tabletler ile metabolizma çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Eliminasyon:

Renal klerens, kreatinin klerensinden yaklaşık olarak 3.5 kat daha yüksektir. Bu durum metformin eliminasyonun ana yolağının tübüler sekresyon olduğunu göstermektedir. Oral uygulamayı takiben emilen ilacın yaklaşık olarak %90'ı yaklaşık 6,2 saatlik plazma eliminasyon yarı ömrüyle ilk 24 saat içinde böbrekler yoluyla atılmaktadır. Kanda eliminasyon yarı ömrü yaklaşık olarak 17,6 saattir ve eritrosit kütesinin dağılım kompartmanı olduğu düşünülmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

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

Dapagliflozin

Kararlı durumda (7 gün boyunca günde bir kez 20 mg dapagliflozin), tip 2 diyabeti ve hafif şiddette, orta şiddette veya şiddetli böbrek yetmezliği (iyohexsol plazma klerensi ile belirlendiği üzere) olan gönüllülerde ortalama sistemik dapagliflozin maruziyetleri, tip 2 diyabeti ve normal böbrek fonksiyonu olan gönüllüler ile karşılaştırıldığında sırasıyla %32, %60 ve %87 daha yüksek olmuştur. Kararlı durumda 24 saatlik idrarda glukoz atılımı, yüksek ölçüde böbrek fonksiyonuna bağlı olmuştur ve 85, 52, 18 ve 11 g glukoz/gün, sırasıyla tip 2 diyabeti ve normal böbrek fonksiyonu olan veya hafif şiddette, orta şiddette veya şiddetli böbrek yetmezliği olan kişilerde atılmıştır. Hemodiyalizin dapagliflozin maruziyeti üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Metformin hidroklorür

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

Karaciğer yetmezliği:

Metforminin karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı bazı laktik asidoz olguları ile ilişkilendirilmiştir. XIGDUO XR metformin içerdiğinden, karaciğer yetmezliği olan hastalarda XIGDUO XR kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Dapagliflozin

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

Metformin hidroklorür

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda metformin ile farmakokinetik çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Yaşlı hastalarda:

Dapagliflozin

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

Metformin hidroklorür

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

Pediyatrik hastalarda:

XIGDUO XR'ın pediyatrik popülasyondaki farmakokinetiği çalışılmamıştır.

Cinsiyet:

Dapagliflozin

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

Metformin hidroklorür

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

İrk:

Dapagliflozin

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

Metformin hidroklorür

İrka göre metforminin farmakokinetik parametrelerine ilişkin bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Tip 2 diyabeti olan hastalarda metforminin kontrollü klinik

çalışmalarında antihiperglisemik etki Beyazlarda (n=249), Siyahlarda (n=51) ve İspanyollarda (n=24) benzer bulunmuştur.

Vücut ağırlığı:

Dapagliflozin

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

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

XIGDUO XR ile karsinogenez, mutajenez veya fertilite bozukluğunu değerlendirmek üzere herhangi bir hayvan çalışması yürütülmemiştir. Aşağıdaki veriler ayrı ayrı dapagliflozin ve metformin ile yürütülen çalışmalardan elde edilen bulguları temel almaktadır.

Dapagliflozin

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

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

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

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

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

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

Sıçanlar ve tavşanlardaki embriyo-fetal gelişim çalışmalarında, dapagliflozin, insanlarda organogenezin ilk üç aylık dönemine denk gelen aralıklarla uygulanmıştır. Test edilen dozların herhangi birinde tavşanlarda gelişimsel toksisite gözlenmemiştir. Sıçanlarda dapagliflozin 75 mg/kg/gün ya da 10 mg olan maksimum klinik dozun 1441 katı dozda gerek embriyo ölümüne yol açıcı etki gerekse teratojenik etki göstermemiştir. Sıçan fetüsünde doza bağlı etkiler (yapısal anormallikler ve vücut ağırlığında azalma), yalnızca 150 mg/kg'a (EAA'ya göre 10 mg'lık klinik dozun 2344 katından fazla) eşit veya 150 mg/kg'dan daha yüksek dozlarda meydana gelmiştir ve bu etkiler anneden geçen toksisite ile ilişkili olmuştur. Tavşanlarda 180 mg/kg/gün'e (EAA'ya göre 10 mg'lık klinik dozun 1191 katı) kadar olan dozlarda gelişimsel toksisite gözlemlenmemiştir.

Metformin hidroklorür

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

Aşağıda belirtilen *in vitro* testlerde metforminin mutajenik potansiyeline dair bir kanıt rastlanmamıştır: Ames testi (*S. typhimurium*), gen mutasyonu testi (fare lenfoma hücreleri) veya kromozom sapması testi (insan lenfositleri). *In vivo* fare mikronukleus testinden elde edilen bulgular da negatiftir.

Erkek veya dişi sıçanların fertilitesi, vücut yüzey alanı karşılaştırmaları temelinde maksimum önerilen insan dozunun yaklaşık 3 katı olan 600 mg/kg/gün kadar yüksek dozlarda uygulanan metforminden etkilenmemiştir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet İçeriği:

Mikrokristalin selüloz
Laktoz anhidr (sığır sütünden elde edilmektedir)
Krospovidon
Silikon dioksit
Magnezyum stearat
Karboksimetilselüloz sodyum
Saf su
Hipromelloz 2208

Film Kaplama Katmanı

Polivinil alkol-kısmi hidrolize

Titanyum dioksit (E171)

Polietilen glikol 3350 (E1521)

Talk (E553b)

Kırmızı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

56 tabletlik, Alu/Alu blister.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Şişli-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/675

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.09.2017

Ruhsat yenileme tarihi: 20.06.2022

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ