

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FORZİGA™ 10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Dapagliflozin (dapagliflozin propandiol monohidrat olarak) 10 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz anhidr (sığır sütünden elde edilmektedir) 50 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir tarafı "10" ve diğer tarafı "1428" baskılı, sarı renkte, bikonveks, yaklaşık 1.1 x 0.8 cm boyutlarında diyagonal olarak elmas şeklinde film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Monoterapi

FORZİGA, diyet ve egzersiz ile tek başına yeterli glisemik kontrolün sağlanamadığı, intolerans nedeniyle metformin kullanımının uygun olmadığı 18 yaş ve üzeri erişkin tip 2 diyabet hastalarında endikedir.

İlave kombinasyon tedavisi

Kan glukoz düzeyini düşürücü diğer tıbbi ürün/ürünlerin (insülin dahil) diyet ve egzersiz ile birlikte kullanımına rağmen, yeterli glisemik kontrol sağlanamadığında, FORZİGA diğer ürün/ürünlere ek olarak, 18 yaş ve üzeri erişkin tip 2 diyabet hastalarında endikedir. (farklı kombinasyonlar hakkında mevcut veriler için Bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Monoterapi ve ilave kombinasyon tedavisi

Önerilen doz, monoterapi ve insülin dahil diğer glukoz düşürücü tıbbi ürünlerle ilave kombinasyon tedavisi için günde bir defa 10 mg dapagliflozindir. Dapagliflozin ile insülin veya sülfonilüre gibi insülin salgılatıcı bir ilaç kombinasyon halinde kullanıldığında, hipoglisemi riskini azaltmak için insülinin veya insülin salgılatıcı ilacın daha düşük bir dozu düşünülebilir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Uygulama şekli:

FORZİGA günün herhangi bir saatinde yemeklerle birlikte veya aç karnına günde bir defa oral yolla alınabilir. Tabletler bütün olarak yutulmalıdır.

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

Dapagliflozinin etkililiği böbrek fonksiyonuna bağlı olup orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda etkililik azalmaktadır ve ağır derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda ise olasılıkla etkililik gözlenmeyecektir. FORZİGA, orta ile ağır derecede böbrek yetmezliği olan bireyler için (kreatinin klerensi [CrCl] < 60 mL/dk veya tahmini glomerüler filtrasyon oranı [eGFR] < 60 mL/dk/1.73 m²) önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4, 4.8, 5.1 ve 5.2).

Hafif derecede böbrek yetmezliği olan hastalar için herhangi bir doz ayarlaması yapılması önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar için herhangi bir doz ayarlamasına gerek duyulmamaktadır. Ağır derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda 5 mg başlangıç dozu önerilmektedir. İyi tolere edildiği takdirde doz 10 mg'a çıkarılabilir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Dapagliflozinin 18 yaş altında güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon (≥ 65 yaş):

Genellikle yaşa bağlı olarak herhangi bir doz ayarlamasının yapılması önerilmemektedir. Böbrek fonksiyonu ve vücut sıvı dengesi göz önünde bulundurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). 75 yaş ve üzeri hastalarda terapötik deneyim sınırlı olduğundan, dapagliflozin tedavisinin başlatılması önerilmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Dapagliflozin etkin maddesine veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanım**

Dapagliflozinin etkililiği böbrek fonksiyonuna bağlı olup orta derecede böbrek yetmezliği olan bireylerde etkililik azalmaktadır ve ağır derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda ise olasılıkla etkililik gözlenmeyecektir (Bkz. Bölüm 4.2). Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (CrCl < 60 mL/dk veya eGFR < 60 mL/dk/1.73 m² olan hastalar), plasebo ile karşılaştırıldığında, dapagliflozin ile tedavi edilen bireylerin büyük bir kısmında kreatinin, fosfor ve paratiroid hormonu (PTH) artışı ve hipotansiyon gibi advers reaksiyonlar gözlenmiştir. Orta ila ağır derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (CrCl < 60 mL/dk veya eGFR < 60 mL/dk /1.73 m² hastalar) FORZİGA kullanımı önerilmemektedir. FORZİGA, ağır derecede böbrek yetmezliğinde (CrCl < 30 mL/dk veya eGFR < 30 mL/dk /1.73 m² hastalar) ya da son dönem böbrek yetmezliğinde (SDBY) çalışılmamıştır.

Böbrek fonksiyonlarının aşağıda belirtildiği şekilde izlenmesi önerilir:

- Dapagliflozin tedavisine başlanmadan önce ve tedaviden sonra en az yılda bir defa (Bkz. Bölüm 4.2, 4.8, 5.1 ve 5.2)
- Böbrek fonksiyonunu düşürebilecek eşzamanlı tıbbi ürünlere başlamadan önce ve başladıktan sonra periyodik olarak
- Orta derecede böbrek yetmezliğine yakın böbrek fonksiyonunda yılda en az 2 ila 4 defa. Eğer böbrek fonksiyonu $CrCl < 60$ mL/dk veya $eGFR < 60$ mL/dk/1.73 m² altına düşerse, dapagliflozin tedavisi kesilmelidir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımı

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda gerçekleştirilen klinik çalışmalardan elde edilen deneyim sınırlıdır. Dapagliflozin maruziyeti, ağır derecede karaciğer yetmezliği olan bireylerde artmaktadır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Vücut sıvı dengesinin bozulması, hipotansiyon ve/veya elektrolit dengesizlikleri olan hastalarda kullanımı

Dapagliflozin, etki mekanizmasına bağlı olarak, kan basıncındaki orta düzeydeki bir düşüşle ilişkili diürezisi artırır (Bkz. Bölüm 5.1) ve bu etki, kan glukoz konsantrasyonları çok yüksek olan bireylerde daha belirgin olabilir.

Dapagliflozin, loop diüretikleri almakta olan (Bkz. Bölüm 4.5) ya da akut hastalıklar nedeniyle vücut sıvı dengesinde bozukluklar olan (örn., gastrointestinal hastalık) hastalar için önerilmemektedir.

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

Dapagliflozin almakta olan hastalarda, vücut sıvı dengesini bozabilen araya giren bir başka hastalık durumunda, vücut sıvı dengesinin (örn., fiziksel muayene, kan basıncı ölçümleri, hematokrit dahil laboratuvar testleri) ve elektrolitlerin dikkatle izlenmesi önerilmektedir. Vücut sıvı dengesinde bozulmaların geliştiği hastalarda, kayıp düzeltilene kadar dapagliflozin tedavisine geçici olarak ara verilmesi önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.8).

Diyabetik ketoasidoz

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrasında, dapagliflozin de dahil olmak üzere SGLT2 inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda, yaşamı tehdit edici olguları ve ölümcül vakaları da içeren nadir diyabetik ketoasidoz (DKA) olguları bildirilmiştir. Bazı olgularda bu durumun ortaya çıkış biçimi atipik olmakta, kan glukozu değerleri 14 mmol/L (250 mg/dl) altında olmak üzere sadece orta düzeyde artış göstermektedir. Daha yüksek dozlarda dapagliflozin ile DKA oluşma olasılığının daha fazla olup olmadığı bilinmemektedir.

Bulantı, kusma, anoreksi, karın ağrısı, aşırı susama, nefes alma güçlüğü, konfüzyon, alışılmadık yorgunluk ya da uyuklama gibi spesifik olmayan semptomların ortaya çıkması durumunda diyabetik ketoasidoz riski dikkate alınmalıdır. Eğer bu semptomlar ortaya çıkarsa, kan glukozu düzeyinden bağımsız olarak hastalar derhal ketoasidoz açısından değerlendirilmelidir.

Hastalarda DKA şüphesi ya da tanısı olduğunda derhal dapagliflozin tedavisi kesilmelidir.

Majör cerrahi prosedürler ya da akut ciddi tıbbi hastalıklar nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda tedavi kesilmelidir. Her iki durumda da hastanın durumu stabil hale geldikten sonra dapagliflozin tedavisine yeniden başlanabilir.

Dapagliflozine başlamadan önce, hastanın öyküsündeki ketoasidoza eğilim oluşturabilecek faktörler dikkate alınmalıdır.

DKA açısından daha yüksek risk altında olabilecek hastalar, düşük beta-hücresi fonksiyonu rezervi olan hastaları (örn. düşük C-peptid bulunan tip 2 diyabet hastaları ya da erişkinlerdeki latent otoimmün diyabet (LADA) ya da pankreatit öyküsü olan hastalar), kısıtlı gıda alımı ya da ağır dehidratasyona yol açan koşullara sahip hastaları, insülin dozu azaltılan hastaları ve akut tıbbi hastalıklar, cerrahi ya da alkol kötüye kullanımı nedeniyle insülin gereksinimi artan hastaları içermektedir. Bu hastalarda SGLT2 inhibitörleri dikkatli kullanılmalıdır.

Daha önce SGLT2 inhibitörü tedavisi sırasında DKA oluşan hastalarda, başka bir hızlandırıcı faktör açıkça tanımlanmadığı ve çözümlenmediği sürece yeniden SGLT2 inhibitörü tedavisine başlanması önerilmez. Dapagliflozinin tip 1 diyabet hastalarındaki güvenilirlik ve etkililiği ortaya konmamıştır ve dapagliflozin tip 1 diyabet bulunan hastaların tedavisi için kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalardan elde edilen sınırlı veriler, tip 1 diyabeti olan hastalar SGLT2 inhibitörleriyle tedavi edildiklerinde DKA'nın daha sık ortaya çıktığını düşündürmektedir.

İdrar yolu enfeksiyonları

24 haftaya kadarki birleştirilmiş analizde idrar yolu enfeksiyonları, plasebo ile karşılaştırıldığında 10 mg dapagliflozin için daha sık bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Piyelonefrit yaygın olmayan sıklıkta ve kontroller ile benzer oranda gözlenmiştir. İdrarla glukoz atılımı, idrar yolu enfeksiyonu riskinde artış ile ilişkili olabilir; bu nedenle piyelonefrit veya ürosepsis tedavisi sırasında dapagliflozine geçici olarak ara verilmesi düşünülmelidir.

Yaşlı hastalar

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

65 yaş ve üzeri bireyler arasında, böbrek işlev bozukluğu veya böbrek yetmezliği ile ilişkili advers reaksiyonlar, plasebo ile karşılaştırıldığında dapagliflozin ile tedavi edilenlerde daha yüksek bir oranda görülmüştür. Böbrek fonksiyonu ile ilgili olarak en yaygın bildirilen advers reaksiyon, serum kreatinin artışları olup bunların büyük çoğunluğu geçici ve geri dönüşümlü olmuştur (Bkz. Bölüm 4.8).

Yaşlı hastalarda vücut sıvı dengesinin bozulması riski ve diüretiklerle tedavi görüyor olma olasılığı daha yüksektir. ≥ 65 yaş bireyler arasında dapagliflozin ile tedavi edilenlerin büyük bir kısmında hacim kaybıyla bağlantılı advers reaksiyonlar görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.8).

75 yaş ve üzeri hastalarda terapötik deneyim sınırlıdır. Bu popülasyonda dapagliflozin tedavisine başlanması önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Kalp yetmezliği

NYHA sınıf I-II ile deneyim sınırlıdır ve NYHA sınıf III-IV'te dapagliflozin ile gerçekleştirilen klinik çalışmalardan elde edilen herhangi bir deneyim bulunmamaktadır.

Pioglitazon ile tedavi edilen hastalarda kullanım

Dapagliflozin ile mesane kanseri arasında bir nedensel ilişki söz konusu olmamakla birlikte (Bkz. Bölüm 4.8 ve 5.3), önlem olarak, pioglitazon ile tedavi görmekte olan hastalarda

dapagliflozin önerilmemektedir. Pioglitazona ait eldeki epidemiyolojik veriler, pioglitazon tedavisi gören diyabetik hastalarda mesane kanseri riskinde küçük bir artışa işaret etmektedir.

Hematokrit yükselmesi

Dapagliflozin tedavisi ile birlikte hematokrit yükselmesi gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8); bu nedenle, halihazırda yüksek hematokrit düzeyi olan bireylerde dikkatli olunmalıdır.

Alt ekstremite amputasyonları

Bir başka SGLT2 inhibitörüyle yürütülmekte olan uzun süreli klinik çalışmalarda alt ekstremite 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.

Çalışılmamış kombinasyonlar

Dapagliflozin, glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) analogları ile kombinasyon halinde çalışılmamıştır.

İdrar laboratuvar değerlendirmeleri

Etki mekanizması nedeniyle, FORZİGA almakta olan hastaların idrarlarında glukoz testi pozitif sonuç verecektir.

Laktoz

FORZİGA film kaplı tablet laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakodinamik etkileşimler

Diüretikler

Dapagliflozin; tiazid ve loop diüretiklerin diüretik etkilerine katkıda bulunabilir ve dehidratasyon ve hipotansiyon riskini artırabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

İnsülin ve insülin salgılatıcı ilaçlar

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

Farmakokinetik etkileşimler

Dapagliflozin metabolizması başlıca UDP glukuronoziltransferaz 1A9 (UGT1A9) aracılı glukuronit konjugasyonu yoluyla olur.

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

Diğer tıbbi ürünlerin dapagliflozin üzerindeki etkisi

Sağlıklı bireylerle gerçekleştirilen, özellikle tek doz tasarımın kullanıldığı etkileşim çalışmaları, dapagliflozinin farmakokinetiğinin metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, vogliboz, hidroklorotiazit, bumetanid, valsartan ya da simvastatin tarafından değiştirilmediğini göstermektedir.

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

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

Dapagliflozinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

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

1,5-anhidroglusitol (1,5-AG) Tayini ile Etkileşim

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları sadece erişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Dapagliflozin ve östrojen/progesteron içeren kontraseptifler arasında, özel bir ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır. Ancak, metabolizma verisine göre, dapagliflozinin östrojen/progesteron içeren kontraseptiflerin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi beklenmemektedir. Çocuk doğurma potansiyeli olan bayanlarda özel bir önleme gerek yoktur. Hamilelik tespit edildiğinde, dapagliflozin ile tedavi durdurulmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda dapagliflozin kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Sıçanlar üzerindeki çalışmalarda, insanlardaki gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerine karşılık gelen dönemde gelişme sürecindeki böbreklerde toksisite gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Bu nedenle gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde dapagliflozinin kullanılması önerilmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik teşhis edildiğinde dapagliflozin tedavisi durdurulmalıdır.

Laktasyon dönemi

Dapagliflozin ve/veya metabolitlerinin insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlardaki mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler, dapagliflozin/metabolitlerinin süt ile atıldığını, ayrıca emziren yavrularda farmakoloji aracılı etkilerin olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Yenidoğanlar/bebekler için risk olasılık dışı bırakılamamaktadır. Dapagliflozin, emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Dapagliflozinin insanda fertilite üzerindeki etkisi incelenmemiştir. Erkek ve dişi sıçanlarda dapagliflozin, test edilen herhangi bir dozda fertilite üzerinde bir etki göstermemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FORZİGA'nın, araç ve makine kullanma becerisi üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamakta ya da ihmal edilebilir düzeyde etkileri olabilmektedir. Dapagliflozin, bir sülfonilüre veya insülin ile kombinasyon halinde kullanıldığında, hastalara, hipoglisemi riskine karşı dikkatli olmaları önerilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Plasebo kontrollü 13 çalışmanın önceden tanımlanmış olan birleştirilmiş analizinde 2.360 hasta 10 mg dapagliflozin ile tedavi edilmiş, 2.295 hastaya plasebo uygulanmıştır.

En sık bildirilen advers reaksiyon hipoglisemi olup; bu etki, her çalışmada kullanılan diğer ilaç tedavisinin tipine bağlı olmuştur. İlave sülfonilüre (SU) ve ilave insülin tedavilerinin uygulandığı çalışmalar hariç olmak üzere, minör hipoglisemi epizodlarının sıklıkları plasebo dahil tedavi grupları arasında benzer olmuştur. Sülfonilüre ile kombinasyon tedavilerinde ve insülin ile ilave tedavilerde hipoglisemi oranları daha yüksek olmuştur (Bkz. Aşağıda *Hipoglisemi*).

Aşağıdaki advers reaksiyonlar plasebo kontrollü klinik çalışmalarda tespit edilmiştir. Bu advers reaksiyonlardan herhangi birinin dozla bağlantılı olduğu bulunmamıştır.

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına ve sıklığa göre listelenmektedir. Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

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).

Plasebo kontrollü klinik çalışmada ve pazarlama sonrası ortaya çıkan advers reaksiyonlar^a

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın*: Vulvovajinit, balanit ve bağlantılı genital enfeksiyonlar^{*,b,c}, idrar yolu enfeksiyonu^{*,b,d}

Yaygın olmayan**: Mantar enfeksiyonu

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hipoglisemi (SU veya insülin ile birlikte kullanıldığında)^b

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

Seyrek: Diyabetik ketoasidozⁱ

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın*: Baş dönmesi

Gastrointestinal hastalıklar

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü^j

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın*: Sırt ağrısı^{*}

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın*: Disüri, poliüri^{*,f}

Yaygın olmayan**: Noktüri^{**}, böbrek fonksiyonlarında bozukluk^{**b}

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan**: Vulvovajinal pruritis^{**}, genital kaşıntı^{**}

Araştırmalar

Yaygın*: Dislipidemi^h, hematokrit yükselmesi^g, renal kreatinin klirensinde azalma^b

Yaygın olmayan**: Kanda kreatinin yükselmesi^{**b}, kanda üre yükselmesi^{**}, kilo verme^{**}

^a Glisemik kurtarmadan bağımsız olarak, 24 haftaya kadarki (kısa süreli) veriler

^b Ek bilgi için aşağıda karşılık gelen bölüme bakınız.

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

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

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

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

^g Hematokritte başlangıca göre ortalama değişiklik 10 mg dapagliflozin için %2.30 karşısında plasebo için -%0.33'tir. Dapagliflozin 10 mg ile tedavi edilen kişilerin %1.3'ünde >%55'lik hematokrit değerleri bildirilirken, plasebo alan kişilerin %0.4'ünde bu düzey bildirilmiştir.

^h Plaseboya kıyasla dapagliflozin 10 mg ile başlangıca göre ortalama değişim yüzdesi şu şekilde olmuştur: total kolesterol %0.0'a karşı %2.5; HDL kolesterol % 2.7'ye karşı %6.0; LDL kolesterol -%1.0'a karşı %2.9; trigliseridler -%0.7'ye karşı -%2.7.

ⁱ Bakınız Bölüm 4.4

^jAdvers reaksiyon, pazarlama sonrası gözlem yoluyla tespit edildi. Döküntü, aşağıdaki tercih edilen terimleri içerir, klinik çalışmalardaki sıklığa göre sıralanmıştır: döküntü, yaygınlaşmış döküntü, kaşıntılı döküntü, maküler döküntü, makülopapüler döküntü, döküntü püstüleri, döküntü veziküller ve eritemli döküntü. Aktif ve plasebo kontrollü klinik çalışmalarda (dapagliflozin, N: 5936, tüm kontrol, N: 3403), döküntü sıklığı sırasıyla dapagliflozin (%1.4) ve tüm kontroller (%1.4) için benzerdi.

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

** Araştırmacı tarafından hastaların \geq %0.2' sinde çalışma tedavisiyle ilişkisi muhtemel, ilişkisi olası ya da ilişkili olarak bildirilmiştir ve plaseboya kıyasla \geq %1 fazla ve en az 3 fazla kişi dapagliflozin 10 mg ile tedavi edilmiştir.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Hipoglisemi

Hipoglisemi sıklığı her çalışmada kullanılan diğer ilaç tedavisinin tipine bağlı olmuştur.

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

Glimepiride ilave tedavi çalışmasında, 24 ve 48. haftalarda minör hipoglisemi epizodları, plasebo ile glimepirid uygulanan kombinasyon grup(sırasıyla %2.1 ve %2.1) ile karşılaştırıldığında 10 mg dapagliflozin ile glimepirid kombinasyonu uygulanan grupta daha sık (sırasıyla %6.0 ve %7.9) bildirilmiştir.

İnsüline ilave çalışmasında, majör hipoglisemi epizodları, 24. ve 104. haftalarda 10 mg dapagliflozin ve insülin ile tedavi edilen bireylerin sırasıyla %0.5'i ve %1.0'ı ve 24. ve 104. haftalarda plasebo ve insülin ile tedavi edilen bireylerin %0.5'inde bildirilmiştir. 24. ve 104. haftalarda, minör hipoglisemi epizodları 10 mg dapagliflozin ve insülin alan bireylerin sırasıyla %40.3'ü ve %53.1'i ve plasebo ile insülin alan bireylerin %34.0'ında ve %41.6'sında bildirilmiştir.

24 haftaya kadar olan, metformin ve bir sülfonilüreye ekleme çalışmasında, majör hipoglisemi epizodu bildirilmemiştir. 10 mg dapagliflozine ek olarak metformin ve bir sülfonilüre alan deneklerin %12.8'inde ve plaseboya ek olarak metformin ve bir sülfonilüre alan deneklerin %3.7'sinde minör hipoglisemi epizodları bildirilmiştir.

Vücut sıvı dengesi

Vücut sıvı dengesi ile ilgili reaksiyonlar (dehidratasyon, hipovolemi ya da hipotansiyon bildirimlerini içerir) 10 mg dapagliflozin ve plasebo alan bireylerin sırasıyla %1.10'unda ve %0.7'sinde bildirilmiştir; ciddi olaylar bireylerin $<$ %0.2'sinde meydana gelmiş olup 10 mg dapagliflozin ve plasebo arasında dengelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Vulvovajinit, balanit ve ilgili genital enfeksiyonlar

Vulvovajinit, balanit ve bağlantılı genital enfeksiyonlar, 10 mg dapagliflozin ve plasebo uygulanan bireylerin sırasıyla %5.5'inde ve %0.6'sında bildirilmiştir. Enfeksiyonların çoğu hafif ila orta derecede olmuş ve bireyler ilk standart tedavi kürüne yanıt vermiş, nadir durumlarda dapagliflozin tedavisinin kesilmesi gerekmiştir. Bu enfeksiyonlar kadınlar

arasında daha sık gözlenmiştir (dapagliflozin ve plasebo için sırasıyla %8.4 ve %1.2) ve geçmiş öyküsü olan hastaların enfeksiyon nüksü geliştirme olasılığı daha yüksek olmuştur.

İdrar yolu enfeksiyonları

İdrar yolu enfeksiyonları 10 mg dapagliflozin için plaseboya kıyasla daha sık bildirilmiştir (sırasıyla %4.7 karşısında %3.5; Bkz. Bölüm 4.4). Enfeksiyonların çoğu hafif ila orta derecede olmuş ve bireyler ilk standart tedavi kürüne yanıt vermiş, nadir durumlarda dapagliflozin tedavisinin kesilmesi gerekmiştir. Bu enfeksiyonlar kadınlar arasında daha sık gözlenmiştir ve öyküsü olan hastaların enfeksiyon nüksü geliştirme olasılığı daha yüksek olmuştur.

Kreatinin artışı

Kreatinin artışıyla ilişkili advers reaksiyonlar gruplanmıştır (örn. Renal kreatinin klirensinde azalma, böbrek fonksiyon bozukluğu, kan kreatininde artış ve glomerüler filtrasyon hızında azalma). Bu reaksiyon gruplaması dapagliflozin 10 mg ve plasebo alan hastaların sırasıyla %3.2 ve %1.8'inde bildirilmiştir. Normal böbrek fonksiyonu olan ya da hafif böbrek bozukluğu bulunan hastalarda (başlangıçta eGFR \geq 60 mL/dak/1.73m²) bu reaksiyon gruplaması dapagliflozin 10 mg ve plasebo alan hastaların sırasıyla %1.3 ve %0.8'inde bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar, başlangıçta eGFR \geq 30 ve $<$ 60 mL/dak/1.73m² hastalarda daha yaygın olmuştur (dapagliflozin 10 mg ile %1.85 ve plasebo ile %9.3).

Böbrek ile ilişkili advers olaylar yaşamış olan hastaların ileri değerlendirmesi bunların çoğunda başlangıca kıyasla \leq 0.5 mg/dL kreatinin değişiklikleri olduğunu göstermiştir. Kreatinin artışları sürekli tedavi sırasında genellikle geçici ya da tedavi bırakıldıktan sonra geri dönüşlü olmuştur.

Paratiroid hormonu (PTH)

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

Maligniteler

Klinik çalışmalarda, malign ya da tanımlanmamış tümörleri olan bireylerin genel oranı, dapagliflozin (%1.50) ile plasebo/karşılaştırma ürünü (%1.50) kullananlar arasında benzer olmuştur ve hayvan verilerinde herhangi bir karsinogenite ya da mutajenisite sinyali olmamıştır (Bkz. Bölüm 5.3). Farklı organ sistemlerinde ortaya çıkan tümör vakaları ele alındığında, dapagliflozin ile ilişkili genel tümör riskinde artışa neden olmadan dapagliflozin ile ilişkili bağıl risk bazı tümörler için 1'in üzerinde (mesane, prostat, meme), diğerleri için ise 1'in altında olmuştur (kan ve lenfatik, yumurtalık, böbrek yolları). Artan/azalan risk, herhangi bir organ sisteminde istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır. Klinik dışı çalışmalarda tümör bulgularının bulunmayışı ve ayrıca ilk ilaç maruziyeti ile tümör tanısı arasında geçen kısa süre dikkate alındığında, nedensel ilişkinin olası olmadığı kabul edilmektedir. Meme, mesane ve prostat tümörlerinin sayısal dengesizliği değerlendirilirken dikkatli olunması gerektiği için, onay sonrası çalışmalarda bu konuda ilave araştırmalar yapılacaktır.

Özel popülasyonlar

Geriyatrik hastalar (\geq 65 yaş)

65 yaş ve üzeri bireyler arasında böbrek fonksiyon bozukluğu veya yetmezliği ile ilişkili advers reaksiyonlar dapagliflozin uygulananların %7.7'sinde ve plasebo uygulananların %3.8'inde bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4). En yaygın olarak bildirilen böbrek fonksiyonu ile ilişkili advers reaksiyon serum kreatinin artışıdır. Bu olayların büyük çoğunluğu geçici ve geri

dönüşümlüdür. ≥ 65 yaş bireylerde hacim kaybı, advers reaksiyonlarda en yaygın olarak bildirilen hipotansiyon, dapagliflozin uygulanan bireylerin %1.7'sinde ve plasebo uygulanan bireylerin %0.8'inde bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar, Sodyum-glukoz taşıyıcı 2 (SGLT2) inhibitörleri

ATC kodu: A10BK01

Etki mekanizması:

Dapagliflozin yüksek derecede potent (K_i : 0.55 nM), selektif ve geri dönüşümlü sodyum bağımlı glukoz transport protein 2 (SGLT2) inhibitörüdür.

SGLT2, böbrekte selektif bir şekilde eksprese olup, karaciğer, iskelet kası, adipoz doku, meme, mesane ve beyin dahil 70'in üzerinde başka dokuda ekspresyonu tespit edilmemiştir. SGLT2, glomerüler filtrattan dolaşıma yeniden glukoz reabsorpsiyonundan sorumlu başlıca taşıyıcıdır. Tip 2 diabetesteki hiperglisemi varlığına rağmen filtrelenen glukoz reabsorpsiyonu devam eder. Dapagliflozin, böbreklerden glukoz reabsorpsiyonunu azaltarak gerek açlık gerekse postprandiyal glukoz düzeylerini düşürür, idrarla glukoz atılımı sağlar. Bu glukoz atılımı (glukoretik etki) ilk dozdan sonra gözlenir, 24 saatlik doz uygulama aralığı boyunca sürekli ve tedavi süresince bu etki korunur. Böbrek tarafından bu mekanizma ile uzaklaştırılan glukoz miktarı, kan glukoz konsantrasyonu ve glomerüler filtrasyon hızına bağlıdır. Dapagliflozin hipoglisemiye cevaben normal endojen glukoz üretimini bozamaz. Dapagliflozin, insülin sekresyonundan ve insülin etkisinden bağımsız etki gösterir.

FORZİGA ile yürütülen klinik çalışmalarda beta hücre fonksiyonu için homeostaz model değerlendirmesinde (HOMA beta hücre) düzelme gözlenmiştir.

Dapagliflozinin tetiklediği idrarla glukoz atılımı (glukuresis) kalori kaybı ve kilo düşüşü ile ilişkilidir. Dapagliflozin tarafından eşzamanlı glukoz ve sodyum taşınmasının inhibisyonu da hafif diürez ve geçici natriürez ile ilişkilidir.

Dapagliflozin, periferik dokulara glukoz taşınmasında önemli diğer glukoz taşıyıcılarını inhibe etmez ve glukoz absorpsiyonundan sorumlu, bağırsaktaki başlıca taşıyıcı olan SGLT1'e göre SGLT2 için >1400 kat daha seçicidir.

Farmakodinamik etkiler

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

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

Ayrıca idrarla ürik asit atılımı da geçici olarak artmış (3-7 gün) ve buna, serum ürik asit konsantrasyonunda sürekli bir azalma eşlik etmiştir. 24. haftada serum ürik asit konsantrasyonlarındaki düşüşler -48.3 mikromol/L ila -18.3 mikromol/L (-0.87 mg/dL ila -0.33 mg/dL) aralığında olmuştur.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

FORZİGA'nın etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek üzere 6,362 tip 2 diyabeti olan bireyler ile 13 adet çift kör, randomize, kontrollü klinik çalışma gerçekleştirilmiştir: bu çalışmalarda 4,273 birey dapagliflozin ile tedavi edilmiştir. On iki çalışmada tedavi süresi 24 hafta olup; sekizinde 24 ila 80 haftalık uzatma dönemleri yer almıştır (toplamda 104 haftaya kadar çalışma süresi) ve bir çalışma süresi 52 hafta olup; 52 haftalık ve 104 haftalık uzatma dönemleri yer almıştır (toplam çalışma süresi 208-hafta). Ortalama diyabet süresi 1.4 ila 16.9 yıl aralığında olmuştur. Çalışmaya katılan bireylerin %52'sinde hafif derecede böbrek yetmezliği ve %11'inde orta derecede böbrek yetmezliği olmuştur. Bireylerin %51'i erkek, %84'ü Beyaz, %9'u Asyalı, %3'ü Siyah ve %4'ü diğer etnik gruplardandır. Bireylerin %80'inde vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 27 'dir. Ayrıca, yeterince kontrol altına alınamayan tip 2 diyabeti ve hipertansiyonu olan hastalarda iki adet 12-haftalık, plasebo-kontrollü çalışma yürütülmüştür.

Glisemik kontrol

Monoterapi

Yeterli derecede kontrol edilemeyen tip 2 diabetes mellitusu olan bireylerde FORZİGA ile monoterapinin güvenliliğini ve etkililiğini değerlendirme amacıyla çift kör, plasebo kontrollü, 24 hafta süreli (ek uzatma süreli) bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Dapagliflozin ile günde bir kez tedavi sonucunda HbA1c'de plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler sağlanmıştır (p < 0.0001) (Tablo 1).

Uzatma döneminde HbA1c düşüşü 102. haftaya kadar sürmüştür (10 mg dapagliflozin ve plasebo için düzeltilmiş başlangıca göre ortalama değişiklik sırasıyla -%0.61 ve -%0.17).

Tablo 1. Monoterapi olarak dapagliflozinin plasebo kontrollü çalışmasının 24. hafta sonuçları (LOCF^a)

	Monoterapi	
	Dapagliflozin 10 mg	Plasebo
N ^b	70	75
HbA1c (%)		
Başlangıç (ortalama)	8.01	7.79
Başlangıca göre değişiklik ^c	-0.89	-0.23
Plaseboya göre fark ^c	-0.66*	
(%95 GA ^x)	(-0.96, -0.36)	
HbA1c < %7'ye ulaşan gönüllü yüzdesi		
Başlangıca göre düzeltilen	50.8 [§]	31.6
Beden ağırlığı (kg)		
Başlangıç (ortalama)	94.13	88.77
Başlangıca göre değişiklik ^c	-3.16	-2.19
Plaseboya göre fark ^c	-0.97	
(%95 GA ^x)	(-2.20, 0.25)	

^a LOCF: İleri aktarılan son gözlem (kurtarma tedavisi yapılan bireylerde kurtarma öncesinde)

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

^c Başlangıçtaki değere göre düzeltilen küçük kareler ortalaması

* p değeri < 0.0001; plasebo karşısında

[§] İkincil sonlanma noktaları için ardışık test prosedürü nedeniyle istatistiksel anlamlılık açısından değerlendirilmemiştir.

^x GA: Güven Aralığı

Kombinasyon tedavisi

52 haftalık, aktif kontrollü bir eşdeğerlik çalışmasında (52 ve 104 haftalık uzatma periyoduna sahip), glisemik kontrolün yetersiz olduğu bireylerde (HbA1c > %6.5 ve ≤ %10) metformine ilave tedavi olarak bir sülfonilüreye (glipizid) karşı, metformine ilave tedavi olarak FORZİGA değerlendirilmiştir. Bulgular, glipizide kıyasla HbA1c'de başlangıçtan 52. haftaya kadar benzer bir ortalama azalmayı ve böylece eşdeğerliği göstermiştir (Tablo 2). 104. haftada, HbA1c'de başlangıca göre düzeltilmiş ortalama değişiklik dapagliflozin için -%0.32 ve glipizid için -%0.14'tür. 208. haftada, HbA1c'de başlangıca göre düzeltilmiş ortalama değişiklik dapagliflozin için -0.10% ve glipizid için 0.20% dir. 52. ve 104. ve 208. haftalarda, glipizid ile tedavi edilen grup ile (sırasıyla 40.8%, 47.0%, 50.0%) karşılaştırıldığında dapagliflozin ile tedavi edilen grupta (sırasıyla 3.5%, 4.3% ve 5.0%) anlamlı olarak daha düşük bir birey oranında en az bir hipoglisemi olayı yaşanmıştır. 104. ve 208. Haftada çalışmaya devam eden birey oranı dapagliflozin ile tedavi edilen grup için 56.2% ve 39.7% ve glipizid ile tedavi edilen grup için 50.0% ve 34.6%'dir.

Tablo 2. Metformine ilave tedavi olarak dapagliflozin ile glipizidi karşılaştıran aktif kontrollü çalışmanın 52. hafta sonuçları (LOCF^a)

Parametre	Dapagliflozin + metformin	Glipizid + metformin
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Başlangıç (ortalama)	7.69	7.74
Başlangıca göre değişiklik ^c	-0.52	-0.52
Glipizid + metforminden farkı ^c (%95 GA ^x)	0.00 ^d (-0.11, 0.11)	
Beden ağırlığı (kg)		
Başlangıç (ortalama)	88.44	87.60
Başlangıca göre değişiklik ^c	-3.22	1.44
Glipizid + metforminden farkı ^c (%95 GA ^x)	-4.65* (-5.14, -4.17)	

^a LOCF: İleri aktarılan son gözlem

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

^c Başlangıçtaki değere göre düzeltilen ek küçük kareler ortalaması

^d Glipizid + metformin ile eşit etkililik

* p değeri < 0.0001

^x GA: Güven Aralığı

Metformin, glimepirid, metformin ve bir sülfonilüre, sitagliptin (metforminle veya metforminsiz) ya da insüline ilave tedavi olarak dapagliflozin, plasebo alan bireyler ile karşılaştırıldığında 24 haftada HbA1c'de istatistiksel olarak anlamlı düşüşler sağlamıştır (p < 0.0001; Tablo 4 ve 5).

24. haftada HbA1c'de gözlenen azalmalar, 48 haftalık verilere (glimepirid) ve 104 haftalık verilere (insülin) sahip ilave tedavi kombinasyonu çalışmalarında (glimepirid ve insülin) korunmuştur. 48. haftada sitagliptine ilave edildiğinde (metforminle veya metforminsiz), 10 mg dapagliflozin ve plasebo için başlangıca göre düzeltilmiş ortalama değişiklik sırasıyla -%0.30'dur ve %0.38'dir. Metformine ilave edilme çalışması için, HbA1c'deki azalmalar 102. haftaya kadar korunmuştur (10 mg dapagliflozin ve plasebo için başlangıca göre düzeltilmiş ortalama değişiklik sırasıyla -%0.78 ve %0.02). İnsülin için 104. haftada (ilave oral glukoz düşürücü tıbbi ürünler varlığında veya yokluğunda), HbA1c'deki azalmalara ilişkin olarak 10 mg dapagliflozin ve plasebo için başlangıca göre düzeltilmiş ortalama değişiklik sırasıyla -%0.71 ve -%0.06'dır. 48 ve 104. haftalarda insülin dozu 76 IU/gün'lük ortalama bir dozda 10 mg dapagliflozin ile tedavi edilen bireylerde başlangıca göre stabil kalmıştır. Plasebo grubunda 48 ve 104. haftalarda başlangıca göre sırasıyla 10.5 IU/gün ve 18.3 IU/gün'lük (ortalama doz 84 ve 92 IU/gün) ortalama bir artış söz konusudur. 104. haftada çalışmada kalan birey oranı 10 mg dapagliflozin ile tedavi edilen grup için %72.4'tür ve plasebo grubu için %54.8'dir.

Tablo 3. Metformin ya da sitagliptin (metforminle veya metforminsiz) ile ilave kombinasyon tedavi olarak dapagliflozine yönelik plasebo kontrollü çalışmaların 24 haftalık sonuçları (LOCF^a)

	İlave kombinasyon tedavisi			
	Metformin ¹		DPP-4 İnhibitör (sitagliptin ²) ± Metformin ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Plasebo	Dapagliflozin 10 mg	Plasebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Başlangıç (ortalama)	7.92	8.11	7.90	7.97
Başlangıca göre değişiklik ^c	-0.84	-0.30	-0.45	0.04
Plaseboya göre fark ^c	-0.54*		-0.48*	
(%95 GA ^x)	(-0.74, -0.34)		(-0.62, -0.34)	
HbA1c < %7'ye ulaşan gönüllü yüzdesi				
Başlangıca göre düzeltilen	40.6**	25.9		
Beden ağırlığı (kg)				
Başlangıç (ortalama)	86.28	87.74	91.02	89.23
Başlangıca göre değişiklik ^c	-2.86	-0.89	-2.14	-0.26
Plaseboya göre fark ^c	-1.97*		-1.89*	
(%95 GA ^x)	(-2.63, -1.31)		(-2.37, -1.40)	

¹ Metformin ≥ 1500 mg/gün; ²sitagliptin 100 mg/gün

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

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

^c Başlangıçtaki değere göre düzeltilen küçük kareler ortalaması

*p değeri < 0.0001; plasebo + oral glukoz düşürücü tıbbi ürüne karşı

**p değeri < 0.05; plasebo + oral glukoz düşürücü tıbbi ürüne karşı

^x GA: Güven Aralığı

Tablo 4. 24 haftalık, plasebo-kontrollü, ek sülfonilüre (glimepirid) ya da metformin ve bir sülfonilüre ile kombine dapagliflozin çalışmalarının sonuçları

	Ek kombinasyon			
	Sülfonilüre (Glimepirid¹)		Sülfonilüre +Metformin²	
	Dapagliflozin 10 mg	Plasebo	Dapagliflozin 10 mg	Plasebo
N^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Başlangıç değeri (ortalama)	8.07	8.15	8.08	8.24
Başlangıç seviyesine göre değişim ^c	-0.82	-0.13	-0.86	-0.17
Plaseboya göre farkı ^c (%95 güven aralığı)	-0.68* (-0.86,-0.51)		-0.69* (-0.89,-0.49)	
HbA1c < 7% (LOCF)^d ulaşan denekler (%)				
Başlangıç değerine göre düzeltilmiş	31.7*	13.0	31.8*	11.1
Vücut ağırlığı (kg) (LOCF)^d				
Başlangıç değeri (ortalama)	80.56	80.94	88.57	90.07
Başlangıç seviyesine göre değişim ^c	-2.26	-0.72	-2.65	-0.58
Plaseboya göre farkı ^c (%95 güven aralığı)	-1.54* (-2.17, -0.92)		-2.07* (-2.79, -1.35)	

¹glimepirid 4 mg/gün; ²Metformin (çabuk- ya da uzatılmış-salımlı formülasyonlar) >1500 mg/gün, ek olarak, deneye katılmadan önce en az 8 hafta boyunca, maksimum dozun en az yarısı olacak şekilde, maksimum tolere edilebilir dozda bir sülfonilüre

^aBaşlangıç seviyesi ve en az 1 başlangıç sonrası etkinlik ölçümü olan randomize ve tedavi edilen hastalar

^b1. ve 2.kolonlar; LOCF metoduyla analiz edilmiş HbA1c (Bkz. dipnot d); 3. ve 4.kolonlar LRM metoduyla (Bkz. dipnot e) analiz edilmiş

^c Başlangıç değerine göre düzeltilmiş en küçük kareler ortalaması

^d LOCF: İleri aktarılan son gözlem (kurtarma tedavisi yapılan bireylerde kurtarma öncesinde)

^e BTÖ: Boylamsal tekrarlanmış ölçüm analizi

* plasebo + oral glikoz-düşürücü tıbbi ürün(ler)e göre p-değeri < 0.0001

Tablo 5. İnsülin ile kombinasyon halinde (tek başına veya oral glukoz düşürücü tıbbi ürünlerle birlikte) dapagliflozine yönelik plasebo kontrollü çalışmada 24. hafta sonuçları (LOCF^a)

Parametre	10 mg dapagliflozin + insülin ± oral glukoz düşürücü tıbbi ürünler²	Plasebo + insülin ± oral glukoz düşürücü tıbbi ürünler²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Başlangıç (ortalama)	8.58	8.46
Başlangıca göre değişiklik ^c	-0.90	-0.30
Plaseboya göre fark ^c (%95 GA)	-0.60* (-0.74, -0.45)	
Beden ağırlığı (kg)		
Başlangıç (ortalama)	94.63	94.21
Başlangıca göre değişiklik ^c	-1.67	0.02
Plaseboya göre fark ^c (%95 GA)	-1.68* (-2.19, -1.18)	
Ortalama + günlük insülin dozu (IU)¹		
Başlangıç (ortalama)	77.96	73.96
Başlangıca göre değişiklik ^c	-1.16	5.08
Plaseboya göre fark ^c (%95 GA)	-6.23* (-8.84, -3.63)	
Ortalama günlük insülin dozunda en az %10 düşüş olan bireyler (%)	19.7**	11.0

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

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

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

* p değeri < 0.0001; plasebo + insülin ± oral glukoz düşürücü tıbbi ürüne karşı

** p değeri < 0.05; plasebo + insülin ± oral glukoz düşürücü tıbbi ürüne karşı

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

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

Açlık plazma glukozu

Monoterapi olarak veya metformin, glimepiride, metformin ve bir sülfonilüre, sitagliptin (metforminle veya metforminsiz) ya da insüline ilave tedavi olarak 10 mg dapagliflozin ile tedavi sonucunda, açlık plazma glukoz düzeylerinde plasebo ile karşılaştırıldığında (-0.33 mmol/L ila 0.21 mmol/L [-6.0 mg/dL ila 3.8 mg/dL]) istatistiksel olarak anlamlı düşüşler meydana gelmiştir (-1.90 mmol/L ila -1.20 mmol/L [-34.2 mg/dL ila -21.7 mg/dL]). Bu etki, tedavinin birinci haftasında gözlenmiştir ve 104. haftaya kadar uzatılan çalışmalarda devam etmiştir.

Postprandiyal glukoz

Glimepiride ilave olarak 10 mg dapagliflozin ile tedavi sonucunda 24. haftada 2 saatlik postprandiyal glukoz değerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler sağlanmış olup bu etki 48. haftaya kadar devam etmiştir.

Sitagliptine (metforminle veya metforminsiz) ilave olarak 10 mg dapagliflozin tedavisi, 24 haftada, 2 saatlik postprandiyal glukoz düzeyinde azalmalar ile sonuçlanmış olup bu etki 48. haftaya kadar devam etmiştir.

Beden ağırlığı

Metformin, glimepirid, metformin ve bir sülfonilüre, sitagliptin (metforminle veya metforminsiz) veya insüline ilave olarak 10 mg dapagliflozin, 24. haftada beden ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş sağlamıştır ($p < 0.0001$, Tablo 3 ve 4). Bu etkiler uzun süreli çalışmalarda korunmuştur. 48. haftada, plaseboya kıyasla sitagliptine ilave tedavi olarak (metforminle veya metforminsiz) dapagliflozin için fark -2.22 kg'dır. 102. haftada, plaseboya kıyasla metformine ilave tedavi olarak veya plaseboya kıyasla insüline ilave olarak dapagliflozin için fark sırasıyla -2.14 ve -2.88 kg'dır.

Aktif kontrollü bir eşdeğerlik çalışmasında metformine ilave tedavi olarak dapagliflozin, glipizide kıyasla 52. haftada vücut ağırlığında -4.65 kg'lık istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p < 0.0001$, Tablo 2) ile sonuçlanmış ve bu, 104. ve 208. haftada korunmuştur (sırasıyla -5.06 kg ve -4.38 kg).

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

Kan basıncı

13 plasebo kontrollü çalışmanın önceden tanımlanmış olan birleştirilmiş analizinde, 24. haftada 10 mg dapagliflozin ile tedavi, sistolik kan basıncında başlangıca göre -3.7 mmHg ve diyastolik kan basıncında başlangıca göre -1.8 mmHg değişiklik ile sonuçlanırken aynı değerler plasebo grubu için sırasıyla -0.5 mmHg ve -0.5 mmHg olmuştur. 104 haftaya kadar benzer azalmalar gözlenmiştir.

Yeterince kontrol altına alınamayan tip 2 diyabeti ve hipertansiyonu (bir çalışmada bir ACE-I ya da ARB ile önceden mevcut stabil tedaviye ve diğer çalışmada ACE-I ya da ARB artı bir ilave antihipertansif tedaviye rağmen) olan toplam 1,062 hasta, iki adet 12-haftalık, plasebo-kontrollü çalışmada dapagliflozin 10 mg ya da plasebo ile tedavi edilmiştir. Her iki çalışmada, 12. haftada dapagliflozin 10 mg artı alışıldık antidiyabetik tedavi, HbA1c'de düzelmeye sağlamış ve plasebo açısından düzeltilmiş sistolik kan basıncında sırasıyla ortalama 3.1 ve 4.3 mmHg azalma sağlamıştır.

Kardiyovasküler güvenlilik

Klinik programdaki kardiyovasküler olayların bir meta analizi gerçekleştirilmiştir. Klinik programda, başlangıçta bireylerin %34.4'ünde kardiyovasküler hastalık (hipertansiyon hariç) öyküsü ve %67.9'unda hipertansiyon mevcuttur. Kardiyovasküler epizodlara bağımsız bir karar komitesi karar vermiştir. Birincil sonlanma noktası, verilen sonlanımlardan birinin ilk görülmesine kadar geçen süre olmuştur: kardiyovasküler ölüm, inme, miyokart infarktüsü (Mİ) veya stabil olmayan anjina nedeniyle hastaneye yatırılma. Birincil epizodlar dapagliflozin ile tedavi edilen hastalarda %1.62 hasta-yılı oranında ve karşılaştırma ürünü ile tedavi edilenlerde %2.06 hasta-yılı oranında görülmüştür. Dapagliflozin ile karşılaştırma ürünü karşılaştırıldığında risk oranı (HR) 0.79 (%95 güven aralığı [GA]: 0.58, 1.07) olarak hesaplanarak bu analizde FORZİGA'nın tip 2 diabetes mellitusu olan bireylerde kardiyovasküler riskte artışla ilişkili olmadığını göstermiştir. Kardiyovasküler ölüm, Mİ ve inme 0.77 risk oranı ile gözlenmiştir (%95 GA: 0.54, 1.10).

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Orta derecede böbrek yetmezliği (eGFR ≥ 30 mL/dk/1.73 m² ila < 60 mL/dk/1.73 m²)

Dapagliflozinin etkililiği ayrıca orta derecede böbrek yetmezliği olan diyabetik bireylere özel bir çalışmada ayrı olarak değerlendirilmiştir (ortalama eGFR 45 mL/dk/1.73 m² olan 252 hasta). HbA1c'de 24. haftada başlangıca göre ortalama değişiklik 10 mg dapagliflozin ve plasebo için sırasıyla -%0.44 ve -%0.33 olmuştur.

Başlangıç HbA1c değeri \geq %9 olan hastalar

Başlangıçta HbA1c değeri \geq %9.0 olan bireylerle gerçekleştirilen önceden tanımlanmış olan bir analizde 10 mg dapagliflozin ile tedavi sonucunda 24. haftada HbA1c'de istatistiksel olarak anlamlı düşüşler elde edilmiştir (monoterapi olarak: düzeltilmiş başlangıca göre ortalama değişiklik: 10 mg dapagliflozin ve plasebo için sırasıyla -%2.04 ve %0.19; metformine ilave tedavi olarak: düzeltilmiş başlangıca göre ortalama değişiklik: dapagliflozin ve plasebo için sırasıyla -%1.32% ve -%0.53).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Dapagliflozin, oral uygulama sonrasında hızla ve iyi absorbe edilmektedir. Maksimum dapagliflozin plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) genellikle aç karnına uygulamadan sonraki iki saat içerisinde ulaşılmaktadır. Günde bir kez 10 mg dapagliflozin dozlarından sonra geometrik ortalama kararlı durum dapagliflozin C_{maks} ve EAA_τ değerleri sırasıyla 158 ng/mL ve 628 ng s/mL olmuştur. 10 mg dozunun uygulanmasından sonra dapagliflozinin mutlak oral biyoyararlanımı %78 olmaktadır. Yüksek oranda yağ içeren bir öğünle birlikte verildiğinde dapagliflozinin C_{maks} değeri %50'ye kadar azalmış ve T_{maks} değeri yaklaşık 1 saat uzamış; ancak açlık durumu ile karşılaştırıldığında EAA değeri değişmemiştir. Bu değişiklikler klinik olarak anlamlı kabul edilmemektedir. Bu nedenle FORZİGA aç veya tok karnına alınabilir.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Dapagliflozin büyük ölçüde metabolize olarak, başlıca inaktif bir metaboliti olan dapagliflozin 3-O-glukuronidi vermektedir. Dapagliflozin 3-O-glukuronid veya diğer metabolitler glukoz düşürücü etkilere katkıda bulunmamaktadır. Dapagliflozin 3-O-glukuronid oluşumuna karaciğer ve böbrekte bulunan bir enzim olan UGT1A9 aracılık eder ve CYP'nin aracılık ettiği metabolizma insanda minör bir klerens yolığıdır.

Eliminasyon:

Dapagliflozinin ortalama plazma terminal yarı ömrü ($t_{1/2}$) sağlıklı bireylere tek oral 10 mg dapagliflozin dozunun uygulanmasından sonra 12.9 saat olmuştur. İntravenöz uygulanan dapagliflozinin ortalama toplam sistemik klerensi 207 mL/dk olarak ölçülmüştür. Dapagliflozin ve ilgili metabolitleri başlıca idrar yolu ile elimine olur ve bunun %2'den azı değişmemiş dapagliflozin şeklindedir. 50 mg [14 C]-dapagliflozin dozunun uygulanmasından sonra %96'sı geri kazanılmış olup, bunun %75'i idrarda ve %21'i feçestedir. Feçeste dozun yaklaşık %15'i ana ilaç olarak atılmıştır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Dapagliflozin maruziyeti, 0.1 mg ila 500 mg aralığında dapagliflozin dozundaki artış ile orantılı olarak artmıştır ve 24 haftaya kadarki tekrarlı günlük doz uygulamaları ile farmakokinetiğinde zaman içinde değişiklik olmamıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Geriyatrik hastalarda (≥ 65 yaş):

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

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik henüz çalışılmamıştır.

Cinsiyet

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

İrk

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

Beden ağırlığı

Dapagliflozin maruziyetinin, artan ağırlıkla düştüğü bulunmuştur. Bu nedenle düşük beden ağırlığına sahip hastalarda maruziyet biraz daha yüksek olabilir ve yüksek beden ağırlığına sahip hastalarda ise maruziyet biraz daha düşük olabilir. Bununla birlikte maruziyetteki farklılıklar klinik açıdan önemli kabul edilmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Üreme toksisitesi ve gelişimsel toksisite

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

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

Başka bir prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında anne sıçanlara gebeliğin 6. gününden postnatal 21. güne kadar doz uygulanmıştır ve yavrular *intra uterin* ve emzirme yoluyla ilaca dolaylı olarak maruz bırakılmıştır (sütte ve yavrularda dapagliflozin maruziyetini değerlendirme amaçlı bir ek çalışma gerçekleştirilmiştir). İlaç uygulanan dişi hayvanların erişkin yavrularında renal pelvis dilatasyon insidansında veya şiddetinde artış görülmüş; ancak bu etkiler sadece test edilen en yüksek dozda meydana gelmiştir (karşılık gelen maternal ve yavru dapagliflozin maruziyetleri maksimum önerilen insan dozunda insan değerinin sırasıyla 1415 ve 137 kat üstü olmuştur). Bunlar dışındaki gelişimsel toksisite

etkileri yavruların beden ağırlıklarında dozla ilgili düşüşleri ile sınırlı olmuş ve sadece ≥ 15 mg/kg/gün dozlarında görülmüştür (maksimum önerilen insan dozunda insan değerlerinin ≥ 29 katı olan yavru maruziyetleri ile ilişkili). Maternal toksisite sadece test edilen en yüksek dozda görülmüş ve beden ağırlığında ve dozla birlikte yem tüketiminde geçici azalmalar ile sınırlı kalmıştır. Gelişimsel toksisite açısından gözlenebilen advers etkinin görülmediği düzey (NOAEL), yani test edilen en düşük doz, maksimum önerilen insan dozunda insan değerinin yaklaşık 19 katı olan maternal sistemik maruziyet ile ilişkilidir.

Sıçanlar ve tavşanlardaki ek embriyo-fetal gelişim çalışmalarında dapagliflozin, her türde başlıca organogenez dönemlerine denk gelen aralıklarda uygulanmıştır. Tavşanlarda test edilen dozların herhangi birinde maternal ya da gelişimsel toksisite gözlenmemiştir; test edilen en yüksek doz, maksimum önerilen insan dozunun yaklaşık 1191 katı sistemik maruziyet ile ilişkilidir. Dapagliflozin, sıçanlarda, maksimum önerilen insan dozunun 1441 katına kadarki maruziyetlerde embriyoletal ya da teratojenik etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Laktoz anhidr (sığır sütünden elde edilmektedir)
Krospovidon
Silikon dioksit
Magnezyum stearat
Polivinil alkol
Titanyum dioksit (E171)
Polietilen glikol 3350
Talk
Sarı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Perfore olmayan takvimli Alu/Alu blisterler içinde 28 film kaplı tablet içeren ambalajlarda ve perfore Alu/Alu blisterler içinde 90 film kaplı tablet içeren ambalajlarda.

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 Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San.ve Tic.Ltd.Şti.
Büyükdere Cad.Yapı Kredi Plaza B Blok Kat 3-4
Levent 34330 - İstanbul
Tel: 0212 317 23 00
Faks: 0212 317 24 05

8. RUHSAT NUMARASI

2015/34

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.01.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ