

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 (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

Tip 2 diabetes mellitus

FORZİGA erişkinlerde yetersiz kontrol edilen tip 2 diabetes mellitus tedavisi için diyet ve egzersize yardımcı olarak endikedir.

- İntolerans nedeniyle metformin uygun görülmediğinde monoterapi olarak
- Tip 2 diyabet tedavisi için diğer tıbbi ürünlere ek olarak.

Tedavilerin kombinasyonuna, glisemik kontrol ve kardiyovasküler olaylara ve çalışılan popülasyonlara ilişkin çalışma sonuçları için, bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.1.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tip 2 diabetes mellitus

Önerilen doz 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:**

Glomerüler filtrasyon hızı [GFR] < 60 mL/dak olan hastalarda FORZİGA başlatılmamalıdır ve GFR'nin sürekli olarak 45 ml/dak'ın altında olması durumunda durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4, 4.8, 5.1 ve 5.2).

Renal fonksiyon temelinde herhangi bir dozaj ayarlaması endike değildir.

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, belirtildiğinde doz 10 mg'a çıkarılabilir (bkz. Bölüm 4.4, 5.2 ve 10 mg KÜB Bölüm 4.1).

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 2).

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**

Dapagliflozinin glisemik 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 (GFR < 60 mL/dak 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.

GFR değeri < 60 mL/dak olan hastalarda FORZİGA başlatılmamalıdır ve GFR'nin sürekli olarak 45 mL/dak'ın altında olması durumunda durdurulmalıdır. FORZİGA, ağır derecede böbrek yetmezliğinde (GFR < 30 mL/dak) 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
- GFR'nin < 60 mL/dak olduğu durumda, yılda en az 2 ila 4 defa.

Karaciğer yetmezliği

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 ve/veya hipotansiyon riski olan hastalarda kullanımı

Dapagliflozin etki mekanizmasına bağlı olarak, diüzezi artırır ve bu da klinik çalışmalarda gözlenen hafif kan basıncı düşüşüne yol açabilir (bkz. Bölüm 5.1). Bu etki, kan glukoz konsantrasyonları çok yüksek olan bireylerde daha belirgin olabilir.

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

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

Diyabetik ketoasidoz

Sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT2) inhibitörleri diyabetik ketoasidoz (DKA) riski yüksek olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır. Daha yüksek DKA riski altında olabilecek hastalar, düşük beta-hücresi fonksiyonu rezervi olan hastaları (örn. düşük C-peptid bulunan tip 2 diyabet hastaları ya da erişkinlerde latent otoimmün diyabet (LADA) ya da pankreatit öyküsü bulunan hastalar), gıda alımının kısıtlı olmasına neden olan koşullara sahip ya da ciddi dehidratasyon bulunan hastaları, insülin dozları azaltılan hastaları ve akut tıbbi hastalık, cerrahi ya da alkol kötüye kullanımına bağlı olarak insülin gereksinimleri fazla olan hastaları içerir.

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

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

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.

Tip 2 diabetes mellitus

Dapagliflozin de dahil olmak üzere SGLT2 inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda, yaşamı tehdit edici olguları ve ölümcül vakaları da içeren nadir 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.

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

SGLT2 inhibitörü tedavisi altındayken bir DKA yaşayan hastalarda, başka bir açık hızlandırıcı faktör belirlenmedikçe ve düzeltilmedikçe yeniden SGLT2 inhibitörü tedavisine başlanması önerilmez.

Tip 1 diabetes mellitus

Dapagliflozin ile tip 1 diabetes mellitus çalışmalarında, DKA yaygın sıklıkta bildirilmiştir. Tip1 diyabeti bulunan hastaların tedavisinde dapagliflozin kullanılmamalıdır.

Perineal nekrotizan fasiit (Fournier kangreni)

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

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

İdrar yolu enfeksiyonları

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

Yaşlı hastalar (≥65)

Yaşlı hastalarda vücut sıvı dengesini bozulma riski daha fazladır ve diüretiklerle tedavi edilme olasılıkları daha yüksektir.

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

Kalp yetmezliği

NYHA sınıf IV'te dapagliflozin ile gerçekleştirilen klinik çalışmalardan elde edilen herhangi bir deneyim bulunmamaktadır.

Alt ekstremitte ampütasyonları

Bir başka SGLT2 inhibitörüyle yürütülmekte olan uzun süreli klinik çalışmalarda alt ekstremitte ampütasyonlarında (esas olarak ayak başparmağı) 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.

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, tip 2 diyabetli hastalarda dapagliflozin ile kombinasyon halinde kullanıldığında, hipoglisemi riskinin azaltılması için insülin veya insülin salgılatıcı ilacın daha düşük dozunun kullanılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Farmakokinetik etkileşimler

Dapagliflozin metabolizması başlıca UDP glukuronoziltransferaz 1A9 (UGT1A9) aracılı glukuronit konjugasyonu 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 varfarinin farmakokinetiğini (S-varfarin; CYP2C9 substratı), veya varfarinin INR ile ölçüldüğü üzere antikoagülan etkilerini değiştirmemiştir. Tek doz 20 mg dapagliflozin ile simvastatin (CYP3A4 substratı)

kombinasyonu simvastatinin EAA değerinde %19 artış ve simvastatin asidin EAA değerinde %31 artış ile sonuçlanmıştır. Simvastatin ve simvastatin asit maruziyetlerindeki artışların klinikte anlamlı olduğu düşünülmemektedir.

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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 kadınlarda özel bir önleme gerek yoktur.

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 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik saptandığında 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 emzirilen 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 önerilmektedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Tip 2 diabetes mellitus

Tip 2 diyabet konulu klinik çalışmalarda, 15000'den fazla hasta dapagliflozin ile tedavi edilmiştir.

Güvenliliğin ve tolere edilebilirliğin birincil değerlendirmesi, plasebo kontrollü 13 kısa süreli (24 haftaya kadar) çalışmanın önceden tanımlanmış olan birleştirilmiş analizinde 2360 hasta 10 mg dapagliflozin ile tedavi edilmiş, 2295 hastaya plasebo uygulanmıştır.

Dapagliflozin kardiyovasküler sonlanımlar çalışmasında (Bkz. Bölüm 5.1), 48 aylık bir medyan maruziyet süresi ile 8574 hasta 10 mg dapagliflozin, 8569 hasta ise plasebo almıştır. Toplamda dapagliflozin maruziyeti 30623 hasta yılı olmuştur.

Klinik çalışmalarda en sık bildirilen advers reaksiyon genital enfeksiyonlar olmuştur.

Aşağıdaki advers reaksiyonlar plasebo kontrollü klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası gözlemlerde 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

Çok seyrek: Perineal nekrotizan fasiit (Fournier Kangreni)^{b,i}

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

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

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

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın^{*}: Baş dönmesi

Gastrointestinal hastalıklar

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın*: Döküntü^j

Çok seyrek: Anjiyoödem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın*: Sırt ağrısı^{*}

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın*: Disüri, poliüri^{*,f}

Yaygın olmayan^{**}: Noktüri^{**}

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

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

Araştırmalar

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

Yaygın olmayan^{**}: Başlangıç tedavisi sırasında 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

^j Advers reaksiyon, pazarlama sonrası gözlem yoluyla tespit edildi. Döküntü, aşağıdaki tercih edilen terimleri içerir, klinik çalışmalardaki sıklığa göre sıralanmıştır: döküntü, yaygınlaşmış döküntü, kaşıntılı döküntü, maküler döküntü, makülopapüler döküntü, döküntü 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.

^k Tip 2 diyabetli hastalar üzerinde gerçekleştirilen kardiyovasküler sonuçlar çalışmasında bildirilmiştir. Sıklık, yıllık oranı temel almaktadır.

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

** Araştırıcı 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

Tip 2 diabetes mellitusta klinik alışmalar

Vulvovajinit, balanit ve ilişkili genital enfeksiyonlar

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

Dapagliflozin kardiyovasküler sonuçlar çalışmasında ciddi genital enfeksiyon advers olayları yaşayan hastaların sayısının düşük ve dengeli olduğu grlmştir: dapagliflozin ve plasebo gruplarının her birinde 2 hasta.

Perineumda nekrotizan fasiit (Fournier gangreni)

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

Tip 2 diabetes mellitus bulunan 17160 hasta ile yapılan ve medyan maruziyet süresinin 48 ay olduğu dapagliflozin kadiyovaskler sonuç çalışmasında, biri dapagliflozin ile tedavi edilen grupta ve 5'i plasebo grubunda olmak üzere 6 Fournier gangreni olgusu bildirilmiştir.

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' 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.

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

Vücut sıvı dengesi

13 çalışmalık güvenlilik havuzunda, vücut sıvı dengesine işaret eden reaksiyonlar (dehidratasyon, hipovolemi ya da hipotansiyon bildirimlerini içerir) 10 mg dapagliflozin ve plasebo alan bireylerin sırasıyla %1,10'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).

Dapagliflozin kardiyovasküler sonuçlar çalışmasında vücut sıvı dengesine işaret eden olaylar yaşayan hastaların sayısının tedavi grupları arasında dengeli olduğu görülmüştür: dapagliflozin ve plasebo gruplarında sırasıyla 213 (%2,5) ve 207 (%2,4). Ciddi advers olaylar dapagliflozin ve plasebo grubunda sırasıyla 81 (%0,9) ve 70 (%0,8) gönüllüde bildirilmiştir. Yaş, diüretik kullanımı, kan basıncı ve ACE-I/ARB kullanımı alt gruplarında olayların genel olarak tedavi grupları arasında dengeli olduğu görülmüştür. Başlangıçta eGFR değeri < 60 mL/dak/1,73 m² olan hastalarda dapagliflozin grubunda vücut sıvı dengesine işaret eden 19 ciddi advers olay, plasebo grubunda ise 13 olay ortaya çıkmıştır.

Diyabetik ketoasidoz

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

İdrar yolu enfeksiyonları

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

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

Kreatinin artışı

Kreatinin artışıyla ilişkili advers reaksiyonlar gruplanmıştır (örn. Renal kreatinin klirensinde azalma, böbrek fonksiyon bozukluğu, kan kreatininde artış ve glomerüler filtrasyon hızında azalma). Bu 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.

Yaşlı hastaları ve böbrek fonksiyon bozukluğu (60 mL/dak/1,73 m²’den az eGFR) bulunan hastaları içeren dapagliflozin kardiyovasküler sonuç çalışmasında, eGFR her iki tedavi grubunda zamanla azalmıştır. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, dapagliflozin grubunda 1.yılda ortalama eGFR biraz daha düşük olurken, 4. yılda ortalama eGFR biraz daha yüksek olmuştur.

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 ko-transporter 2 (SGLT2) inhibitörleri
ATC kodu: A10BK01

Etki mekanizması:

Dapagliflozin yüksek derecede potent (K_i : 0,55 nM), selektif ve geri dönüşümlü 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 diyabetteki 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 diüzeze 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 güvenlilik

Tip 2 diabetes mellitus

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

FORZİGA'nın glisemik etkililiğini ve güvenilirliğini değerlendirmek üzere 7056 tip 2 diyabeti olan bireyler ile on dört adet çift kör, randomize, kontrollü klinik çalışma gerçekleştirilmiştir: bu çalışmalarda 4737 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), bir çalışma 28 hafta tedavi 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 %50'sinde hafif derecede böbrek yetmezliği ve %11'inde orta derecede böbrek yetmezliği olmuştur. Bireylerin %51'i erkek, %84'ü Beyaz, %8'i Asyalı, %4'ü Siyah ve %4'ü diğer etnik gruplardandır. Bireylerin %81'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.

Kardiyovasküler ve renal olaylar üzerindeki etkinin değerlendirilmesi amacıyla, kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı bulunan veya bulunmayan, tip 2 diyabetli 17160 hasta üzerinde plaseboyla karşılaştırmalı şekilde 10 mg dapagliflozin ile bir kardiyovasküler sonuç çalışması (DECLARE) gerçekleştirilmiştir.

Glisemik kontrol

Monoterapi

Yeterli derecede kontrol edilemeyen tip 2 diabetes mellitusu olan bireylerde FORZİGA ile monoterapinin güvenilirliğini 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 |
| Vücut 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

İlave kombinasyon tedavisi

52 haftalık, aktif kontrollü bir eşdeğerlik çalışmasında (52 ve 104 haftalık uzatma periyoduna sahip), glisemik kontrolün yetersiz olduğu bireylerde (HbA1c > %6,5 ve ≤ %10) metformine ilave tedavi olarak bir sülfonilüreye (glipizid) karşı, metformine ilave tedavi olarak 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’dır.

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) | |
| Vücut 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 3, 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 | | |
| Vücut 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

² Sitagliptin 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 analiz edilmiş HbA1c (bkz. dipnot e)

^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 ölçümler analizi

* plasebo + oral glukoz-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) | |
| Vücut 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.

İlaç-naif hastalarda metformin ile kombinasyon halinde

İlaç-naif hastalarda metformin ile kombinasyon halinde dapagliflozin'in (5 mg veya 10 mg) etkililik ve güvenliliğini her iki ilacın tek başına uygulanmasına kıyasla değerlendirmek üzere iki aktif kontrollü, 24 haftalık çalışmaya yeterli düzeyde kontrol altına alınmayan tip 2 diyabetli (HbA1c ≥ %7,5 ve ≤ %12) toplam 1236 ilaç-naif hasta katılmıştır.

Metformin (günde 2000 mg'a kadar) ile kombinasyon halinde dapagliflozin 10 mg tedavisi, kombinasyonun ayrı ayrı bileşenlerine kıyasla HbA1c'de anlamlı iyileşme sağlamış (Tablo 6) ve açlık plazma glukozunda (AKŞ) (kombinasyonun ayrı ayrı bileşenlerine kıyasla) ve vücut ağırlığında (metformine kıyasla) daha fazla düşüşle sonuçlanmıştır.

Tablo 6: İlaç-naif hastalarda dapagliflozin ve metformin kombinasyonunu araştıran aktif kontrollü bir çalışmada 24. hafta sonuçları (LOCF^a)

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

^aLOCF: son gözlemin ileriye taşınması (kurtarılan hastalar için kurtarma tedavisinden önce).

^bKısa süreli çift kör periyotta en az bir doz çift kör çalışma ilacı alan tüm randomize hastalar.

^cBaşlangıç değerleri için ayarlanan en küçük kareler ortalaması.

*p-değeri <0,0001.

Uzatılmış salımlı eksenatid ile kombinasyon tedavisi

Yirmi sekiz haftalık çift kör, aktif komparatör-kontrollü bir çalışmada, dapagliflozin ve uzatılmış salımlı eksenatid (bir GLP-1 reseptör agonisti) kombinasyonu, tek başına metformin ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan (HbA1c \geq %8 ve \leq %12) hastalarda tek başına dapagliflozin ve uzatılmış salımlı eksenatid ile karşılaştırılmıştır. Tüm tedavi gruplarında başlangıca kıyasla HbA1c'de düşüş olmuştur. Dapagliflozin 10 mg ve uzatılmış salımlı eksenatid kombinasyonu uygulanan grupta, başlangıca göre HbA1c'de tek başına dapagliflozin ve uzatılmış salımlı eksenatid ile görülenden daha fazla düşüş gözlenmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Metformin ile kombinasyon halinde tek başına dapagliflozin ve uzatılmış salımlı eksenatide kıyasla dapagliflozin ve uzatılmış salımlı eksenatid kombinasyonunu araştıran 28 haftalık çalışma sonuçları (tedavi amaçlanmış hastalar)

| Parametre | Dapagliflozin 10 mg QD + Uzatılmış salımlı eksenatid 2 mg QW | Dapagliflozin 10 mg QD + Plasebo QW | Uzatılmış salımlı eksenatid 2 mg QW + Plasebo QD |
|--|---|--|---|
| N | 228 | 230 | 227 |
| HbA1c (%) | | | |
| Başlangıç (ortalama) | 9,29 | 9,25 | 9,26 |
| Başlangıçtan itibaren değişim ^a | -1,98 | -1,39 | -1,60 |
| Kombinasyon ve tekli tıbbi ürün arasında başlangıçtan itibaren değişimde ortalama fark (%95 GA) | | -0,59* (-0,84, -0,34) | -0,38** (-0,63, -0,13) |
| HbA1c < %7'ye ulaşan gönüllüler (%) | 44,7 | 19,1 | 26,9 |
| Vücut ağırlığı (kg) | | | |
| Başlangıç (ortalama) | 92,13 | 90,87 | 89,12 |
| Başlangıçtan itibaren değişim ^a | -3,55 | -2,22 | -1,56 |
| Kombinasyon ve tekli tıbbi ürün arasında başlangıçtan itibaren değişimde ortalama fark (%95 GA) | | -1,33* (-2,12, -0,55) | -2,00* (-2,79, -1,20) |

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

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

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

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

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

Açlık plazma glukozu

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, AKŞ 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.

Dapagliflozin 10 mg ve uzatılmış salımlı eksenatid kombinasyonu 28. hafta AKŞ'de anlamlı şekilde daha fazla düşüşle sonuçlanmıştır: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), tek başına

dapagliflozin için -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) ile ($p < 0,001$) ve tek başına eksenatid için -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) ile ($p < 0,001$) karşılaştırılmalı.

Yalnızca bu konunun araştırıldığı bir çalışmada eGFR değeri ≥ 45 ila < 60 mL/dak/1,73 m² olan diyabetli hastalarda dapagliflozin ile uygulanan tedavi 24 haftada FPG'de azalmalar ortaya çıkarmıştır: plaseboyla elde edilen -0,27 mmol/L 'ye karşılık (-4,87 mg/dL) -1,19 mmol/L (-21,46 mg/dL) ($p=0,001$).

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.

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

Vücut ağırlığı

Metformin, glimepirid, metformin ve bir sülfonilüre, sitagliptin (metforminle veya metforminsiz) veya insüline ilave olarak 10 mg dapagliflozin, 24. haftada vücut 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).

Dapagliflozin 10 mg ve uzatılmış salımlı eksenatid kombinasyonu, her iki tıbbi ürünün tek başına uygulamasına kıyasla anlamlı şekilde daha fazla kilo kaybı ile sonuçlanmıştır (Tablo 7).

Vücut bileşimini değerlendirmek üzere çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisinin (DXA) kullanıldığı, 182 diyabetik birey ile gerçekleştirilen 24 haftalık bir çalışma, yağsız doku veya sıvı kaybı yerine DXA ile ölçüldüğünde, plasebo ve metformin ile karşılaştırıldığında 10 mg dapagliflozin ve metformin ile sırasıyla vücut ağırlığında ve vücut yağ kütlesinde düşüşlerin olduğunu göstermiştir. 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.

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

Yeterince kontrol altına alınamayan tip 2 diyabeti ve hipertansiyonu (bir çalışmada bir ACE-I ya da ARB ile önceden mevcut stabil tedaviye ve diğer çalışmada ACE-I ya da ARB artı bir ilave antihipertansif tedaviye rağmen) olan toplam 1062 hasta, iki adet 12-haftalık, plasebo-kontrollü çalışmada dapagliflozin 10 mg ya da plasebo ile tedavi edilmiştir. Her iki çalışmada, 12. haftada dapagliflozin 10 mg artı alışıldık antidiyabetik tedavi, HbA1c'de düzelme sağlamış ve plasebo açısından düzeltilmiş sistolik kan basıncında sırasıyla ortalama 3,1 ve 4,3 mmHg azalma sağlamıştır.

Yalnızca bu konunun araştırıldığı bir çalışmada eGFR değeri ≥ 45 ila < 60 mL/dak/1,73 m² olan diyabetli hastalarda dapagliflozin ile uygulanan tedavi 24 haftada oturur pozisyondaki sistolik kan basıncında azalmalar ortaya çıkarmıştır: plaseboyla elde edilen -1,7 mmHg'ye karşılık -4,8 mmHg ($p < 0,05$).

Orta derecede böbrek yetmezliği CKD 3A (eGFR ≥ 45 mL/dak/1,73 m² ila < 60 mL/dak/1,73 m²) görülen hastalarda glisemik kontrol

Dapagliflozinin etkililiği yalnızca bu konunun araştırıldığı bir çalışmada eGFR değeri ≥ 45 ila < 60 mL/dak/1,73 m² olan ve olağan bakımla yeterli glisemik kontrol sağlanamayan diyabetli hastalarda değerlendirilmiştir. Dapagliflozinle uygulanan tedavi HbA1c'de ve vücut ağırlığında plaseboya kıyasla azalmalar ortaya çıkarmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. eGFR değeri ≥ 45 ila < 60 mL/dak/1,73 m² olan diyabetli hastalarda dapagliflozinle yapılan plasebo kontrollü bir çalışmanın 24. Hafta sonuçları

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

^a .Metformin veya metformin hidroklorür dapagliflozin ve plasebo gruplarında hastaların sırasıyla %69,4'ünde ve %64,0'ında olağan bakımın bir parçasıydı

^b Başlangıç değerine göre ayarlanmış en küçük kareler ortalaması

^c Başlangıç değerine göre ayarlanmış en küçük kareler ortalamasından elde edilmiştir

* $p < 0,001$

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).

Kardiyovasküler ve renal sonuçlar

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

Randomize edilen 17160 hastanın 6974'ü (%40,6) kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığa sahipti, 10186'sında ise (%59,4) kanıtlanmış kardiyovasküler hastalık mevcut değildi. 8582 hasta 10 mg dapagliflozine, 8578'i ise plasebo randomize edildi ve medyan 4,2 yıl süresince takip edildi.

Çalışma popülasyonununun ortalama yaşı 63,9'du ve %37,4'ü kadındı. Toplamda %22,4'ü \leq 5 yıldır diyabetliydi ve diyabetin ortalama süresi 11,9 yıldır. Ortalama HbA1c %8,3, ortalama BMI ise 32,1 kg/m²'ydi.

Başlangıçta hastaların %10,0'ı kalp yetmezliği öyküsüne sahipti. Ortalama eGFR 85,2 mL/dak/1,73 m²'ydi, hastaların %7,4'ünde eGFR $<$ 60 mL/dak/1,73 m²'ydi, hastaların %30,3'ünde ise mikroalbuminüri veya makroalbuminüri (idrardaki albumin-kreatin oranı [UACR] sırasıyla \geq 30 ila \leq 300 mg/g veya $>$ 300 mg/g) mevcuttu.

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

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

Majör advers kardiyovasküler olaylar

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

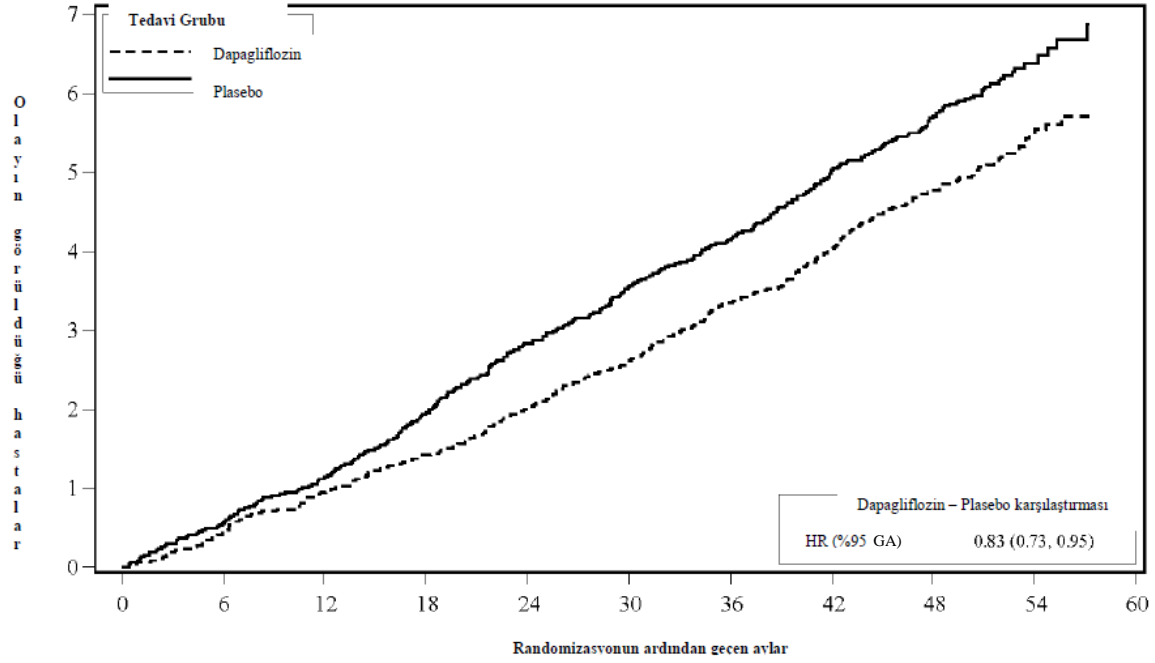
Kalp yetmezliği veya kardiyovasküler ölüm

Dapagliflozin 10 mg, kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışı ya da kardiyovasküler ölüm bileşiminin önlenmesinde plaseboya karşı üstünlük göstermiştir (Şekil 1). Tedavi etkisindeki farklılığın kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatıştan kaynaklandığına ve kardiyovasküler ölüm açısından açık bir farklılık olmadığına işaret etmektedir (Şekil 2).

Dapagliflozinin plaseboya kıyasla sahip olduğu tedavi yararı hem kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı bulunan hem de bulunmayan hastalarda ve hem başlangıçta kalp

yetmezliği bulunan hem de bulunmayan hastalarda gözlenmiştir. Bu yarar yaş, cinsiyet, böbrek fonksiyonu (eGFR) ve bölgenin aralarında olduğu kilit alt gruplarda tutarlılık sergilemiştir.

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



Risk altındaki hastalar

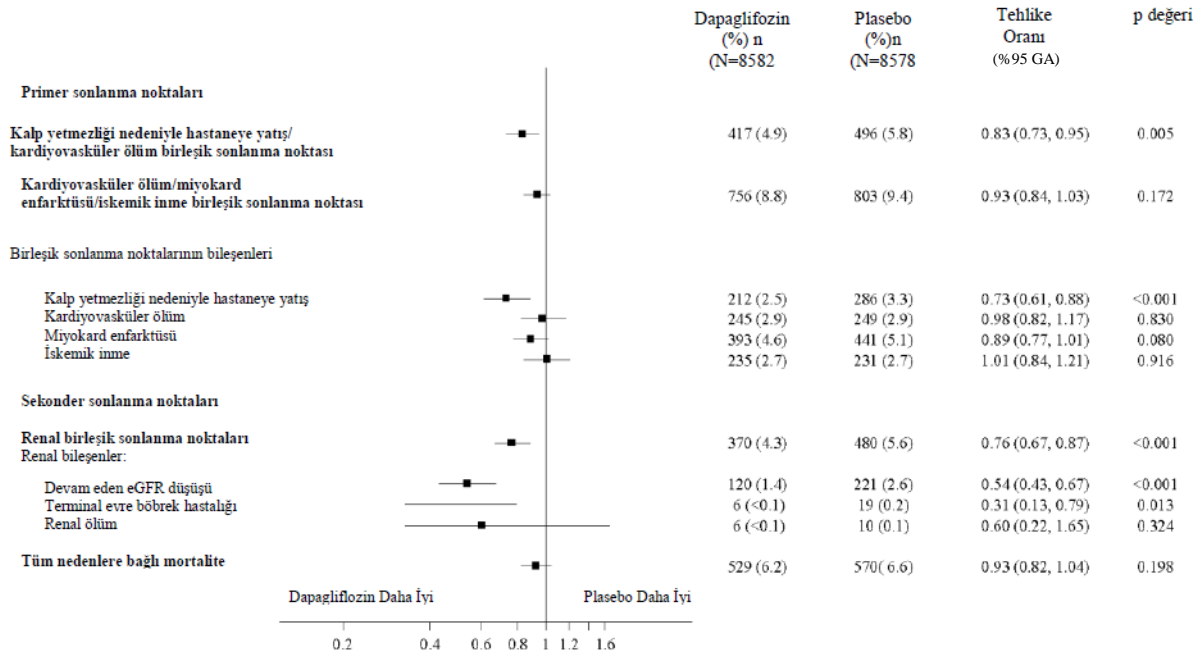
| | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 | 54 | 60 |
|---------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----|
| Dapagliflozin | 8582 | 8517 | 8415 | 8322 | 8224 | 8110 | 7970 | 7497 | 5445 | 1626 | |
| Plasebo | 8578 | 8485 | 8387 | 8259 | 8127 | 8003 | 7880 | 7367 | 5362 | 1573 | |

Risk altındaki hastalar periyodun başlangıcındaki risk altındaki hastaların sayısıdır.

HR=Tehlike oranı GA=güven aralığı.

Birincil ve ikincil sonlanma noktalarının sonuçları Şekil 2’de gösterilmektedir. MACE için dapagliflozinin plasebo karşısındaki üstünlüğü gösterilmiştir ($p=0,172$). Bu nedenle renal bileşik son nokta ve tüm nedenlere bağlı mortalite doğrulayıcı test prosedürünün bir parçası olarak test edilmemiştir.

Şekil 2: Primer birleşik sonlanma noktaları ile bunların bileşenleri ve sekonder sonlanma noktaları ile bunların bileşenleri üzerindeki tedavi etkileri



Renal birleşik sonlanma noktası şu şekilde tanımlanmıştır: eGFR’de devam eden doğrulanmış ≥ 40 ’lık düşüş (eGFR < 60 mL/dak/1,73m²/ye) ve/veya terminal evre böbrek hastalığı (≥ 90 gün diyaliz veya böbrek nakli, devam eden doğrulanmış eGFR < 15 mL/dak/1,73m²) ve/veya renal ya da kardiyovasküler ölüm.

p değerleri primer sonlanma noktaları için iki yanlı p değerleridir, sekonder sonlanma noktaları ve tüm tekli bileşenler içinse nominal p değerleridir. İlk olay meydana gelene kadar geçen süre Cox orantılı tehlikeler modeli kullanılarak analiz edilmiştir. Tekli bileşenler için ilk olayların sayısı her bir bileşen için ilk olayların gerçek sayısıdır ve birleşik sonlanma noktasındaki olayların sayısına eklenmez.

GA=güven aralığı.

Nefropati

Dapagliflozin doğrulanmış devam eden eGFR düşüşü, terminal evre böbrek hastalığı, renal veya kardiyovasküler ölüm birleşik olaylarının insidansını azaltmıştır. Gruplar arasındaki farklılık renal bileşenler olan devam eden eGFR düşüşü, terminal evre böbrek hastalığı ve renal ölümden ortaya çıkan azalmalardan kaynaklanmıştır (Şekil 2).

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

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

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_r 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 metabolit olan dapagliflozin 3-O-glukuronide metabolize olmaktadır. Dapagliflozin 3-O-glukuronid veya diğer metabolitler glukoz düşürücü etkilere katkıda bulunmamaktadır. Dapagliflozin 3-O-glukuronid oluşumuna karaciğer ve böbrekte bulunan bir enzim olan UGT1A9 aracılık eder ve CYP'nin aracılık ettiği metabolizma insanda minör bir klerens yolağıdır.

Eliminasyon:

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

Doğrusal/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.

Vücut ağırlığı

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler; güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksosite, 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 pelvik ve tübüler dilatasyonlar yaklaşık 1 aylık iyileşme döneminde tamamen geri dönüşümlü olmamıştır.

Başka bir prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında anne sıçanlara gebeliğin 6. gününden postnatal 21. güne kadar doz uygulanmıştır ve yavrular *intra uterin* ve emzirme yoluyla ilaca dolaylı olarak maruz bırakılmıştır (sütte ve yavrularda dapagliflozin maruziyetini değerlendirme amaçlı bir ek çalışma gerçekleştirilmiştir). İlaç uygulanan dişi hayvanların erişkin yavrularında renal pelvis dilatasyon insidansında veya şiddetinde artış görülmüş; ancak bu etkiler sadece test edilen en yüksek dozda meydana gelmiştir (karşılık gelen maternal ve yavru dapagliflozin maruziyetleri maksimum önerilen insan dozunda insan değerinin sırasıyla 1415 ve 137 kat üstü olmuştur). Bunlar dışındaki gelişimsel toksisite etkileri yavruların vücut ağırlıklarında dozla ilgili düşüşleri ile sınırlı olmuş ve sadece ≥ 15 mg/kg/gün dozlarında görülmüştür (maksimum önerilen insan dozunda insan değerlerinin ≥ 29 katı olan yavru maruziyetleri ile ilişkili). Maternal toksisite sadece test edilen en yüksek dozda görülmüş ve vücut ağırlığında ve dozla birlikte yem tüketiminde geçici azalmalar ile sınırlı kalmıştır. Gelişimsel toksisite açısından advers etkinin görülmediği düzey (NOAEL), yani test edilen en düşük doz, maksimum önerilen insan dozunda insan değerinin yaklaşık 19 katı olan maternal sistemik maruziyet ile ilişkilidir.

Sıçanlar ve tavşanlardaki ek embriyo-fetal gelişim çalışmalarında dapagliflozin, her türde başlıca organogenez dönemlerine denk gelen aralıklarda uygulanmıştır. Tavşanlarda test edilen dozların herhangi birinde maternal ya da gelişimsel toksisite gözlenmemiştir; test edilen en yüksek doz, maksimum önerilen insan dozunun yaklaşık 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 (E460i)
Laktoz (sığır sütünden elde edilmektedir)
Krospovidon (E1202)
Silikon dioksit (E551)
Magnezyum stearat (E470b)
Polivinil alkol (E1203)
Titanyum dioksit (E171)
Polietilen glikol 3350
Talk (E553b)
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/İstanbul

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

03.12.2019