

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

QTERN® 5 mg/10 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Saksagliptin (saksagliptin hidroklorür olarak)	5 mg
Dapagliflozin (dapagliflozin propandiol monohidrat olarak)	10 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz anhidr (Sığır sütünden elde edilmektedir)	40 mg
--	-------

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Mavi mürekkep ile bir yüzünde "5/10", diğer yüzünde "1122" baskısı bulunan, açık kahverengi ila kahverengi arası renkli, bikonveks, 0.8 cm yuvarlak, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Saksagliptin ve dapagliflozinin sabit doz kombinasyonu olan QTERN, tip 2 diabetes mellitusu olan 18 yaş ve üzeri erişkinlerde:

- metformin ve/veya sülfonilüre ve QTERN'in tekli bileşenlerinden biri ile yeterli glisemik kontrolün sağlanamadığı durumlarda, glisemik kontrolü iyileştirmek için,
- halihazırda dapagliflozin ve saksagliptinin serbest kombinasyonu ile tedaviye devam eden hastalarda endikedir.

(Çalışılmış olan kombinasyonlar hakkında mevcut veriler için Bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 4.4, Bölüm 4.5 ve Bölüm 5.1.)

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz, günde bir kez bir adet 5 mg saksagliptin/10 mg dapagliflozin tablettir (Bkz. Bölüm 4.5 ve Bölüm 4.8).

Uygulama şekli:

QTERN günde bir kez oral yolla kullanılır. Günün herhangi bir saatinde aç veya tok karnına alınabilir. Tablet bütün olarak yutulmalıdır.

Eğer bir doz unutulursa ve bir sonraki doza 12 saat veya daha uzun süre kalmışsa, doz alınmalıdır. Eğer bir doz unutulursa ve bir sonraki doza 12 saatten daha kısa süre kalmışsa, unutilan doz alınmamalı ve bir sonraki doz normal saatinde alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

QTERN, hafif derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir.

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <60 mL / dk olan hastalarda QTERN başlatılmamalı ve GFR kalıcı olarak 45 mL / dk'nın altında ise kesilmelidir. Ayrıca, son evre böbrek hastalığı (SEBH) olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4, 4.8, 5.1 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Bu tıbbi ürün hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar tedavi öncesinde ve sırasında değerlendirilmelidir. QTERN'in ağır derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Bu tıbbi ürünün 18 yaşından küçük çocuklarda ve adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Mevcut veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Tamamen yaşa dayalı bir kısıtlama bulunmamaktadır. Bununla birlikte, yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) böbrek fonksiyonu ve volüm kaybı riski göz önünde bulundurulmalıdır. 75 yaş ve üzeri hastalardan elde edilen çok sınırlı deneyime dayanılarak, bu popülasyonda QTERN tedavisine başlanması önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Dapagliflozine, saksagliptine veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta,
- Herhangi bir dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörü veya herhangi bir sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT2) inhibitörüne anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok ve anjiyoödem dahil ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsünde (Bkz. Bölüm 4.4, Bölüm 4.8 ve Bölüm 6.1)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Akut pankreatit

DPP-4 inhibitörlerinin kullanımı, akut pankreatit geliştirme riski ile ilişkilendirilmiştir. Hastalar, akut pankreatitin karakteristik semptomları (kalıcı ve şiddetli abdominal ağrı) hakkında bilgilendirilmelidir. Eğer pankreatitten şüpheleniliyorsa bu tıbbi ürün ile tedavi kesilmeli, eğer akut pankreatit doğrulanırsa bu tıbbi ürüne tekrar başlanmamalıdır. Pankreatit öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Saksagliptin ile pazarlama sonrası deneyimde, akut pankreatit advers reaksiyonları spontan olarak bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Böbrek yetmezliği

Dapagliflozinin glisemik etkililiği böbrek fonksiyonlarına bağlıdır ve etkililik, orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda azalır ve ağır derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda dapagliflozinin muhtemelen etkisi olmayacaktır (Bkz. Bölüm 4.2). Orta derecede böbrek yetmezliği olan gönüllüler arasında (GFR < 60 mL/dk), plasebo ile karşılaştırıldığında dapagliflozin ile tedavi edilenlerin daha yüksek bir oranında kreatinin, fosfor, paratiroid hormon (PTH) düzeylerinde yükselme ve hipotansiyon advers reaksiyonları gözlenmiştir. Bu tıbbi ürün GFR <60 mL / dk olan hastalarda başlatılmamalı ve GFR kalıcı olarak 45 mL / dk'nın altında ise kesilmelidir. Saksagliptin ve dapagliflozinin sabit doz kombinasyonu ağır derecede böbrek yetmezliğinde (GFR < 30 mL/dk) veya son evre böbrek hastalığında (SEBH) çalışılmamıştır.

Böbrek fonksiyonlarının aşağıdaki şekilde takip edilmesi önerilmektedir:

- Bu tıbbi ürün ile tedaviye başlamadan önce ve tedavi sonrasında en az yılda bir kez (Bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 4.8, Bölüm 5.1 ve Bölüm 5.2).
- Böbrek fonksiyonlarını azaltabilecek tıbbi ürünlerle eşzamanlı tedaviye başlamadan önce ve tedavi sonrasında periyodik olarak.
- Orta derecede böbrek yetmezliğine yakın böbrek fonksiyonlarında yılda en az 2 ila 4 kez. Eğer böbrek fonksiyonu kalıcı olarak GFR <45 mL/dk altına düşerse bu tıbbi ürünle tedavi kesilmelidir.

Volüm kaybı ve/veya hipotansiyon riski olan hastalarda kullanım

Bu tıbbi ürün, dapagliflozin etki mekanizması nedeniyle, klinik çalışmalarda gözlemlenen kan basıncında makul bir düşüşe neden olabilecek diürezis artırır (Bkz. Bölüm 5.1). Bu etki, çok yüksek kan glukoz konsantrasyonları olan hastalarda daha belirgin olabilir.

Antihipertansif tedavi görmekte olup hipotansiyon öyküsü olan veya yaşlı hastalar gibi, kan basıncında dapagliflozin kaynaklı bir düşüşün risk oluşturabileceği hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Volüm kaybına (örn., ör. gastrointestinal hastalık) neden olabilecek diğer bir hastalık söz konusu ise hacim durumunun (örn., fiziksel muayene, kan basıncı ölçümleri, hematokrit dahil laboratuvar testleri ve elektrolitler) dikkatli bir şekilde takip edilmesi önerilmektedir. Volüm kaybı ortaya çıkan hastalarda, deplezyon düzeltilene kadar bu tıbbi ürün ile tedaviye geçici olarak ara verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanım

Klinik çalışmalarda karaciğer yetmezliği olan hastalarla sınırlı deneyim bulunmaktadır. Dapagliflozin ve saksagliptin maruziyeti, ağır derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda daha yüksektir (Bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2). Saksagliptin ve dapagliflozinin sabit doz kombinasyonu, hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar, tedavi öncesinde ve sırasında değerlendirilmelidir. Bu tıbbi ürün ağır derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.2).

Diyabetik ketoasidoz (DKA)

Dapagliflozin dahil SGLT2 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda yaşamı tehdit edici ve ölümcül vakaları da içeren diyabetik ketoasidoz olguları seyrek olarak bildirilmiştir. Bu olguların bazılarında hastalığın görüntüsü, kan glukoz değerlerinde 14 mmol/litrenin (250 mg/dL) altında orta dereceli artış ile atipik olmuştur. Diyabetik ketoasidozun daha yüksek dapagliflozin dozlarında görülme olasılığının daha fazla olup olmadığı bilinmemektedir.

Bulantı, kusma, anoreksi, abdominal ağrı, aşırı susuzluk, solunum güçlüğü, konfüzyon, normal olmayan yorgunluk veya uykululuk hali gibi spesifik olmayan semptomlar varlığında diyabetik ketoasidoz riski göz önünde bulundurulmalıdır. Bu semptomlar görüldüğü takdirde kan glukoz düzeyi fark etmeksizin hastalar derhal ketoasidoz açısından değerlendirilmelidir.

Diyabetik ketoasidozdan şüphelenilen ya da diyabetik ketoasidoz tanısı konmuş hastalarda bu tıbbi ürün ile tedavi derhal kesilmelidir.

Majör cerrahi prosedürler veya akut ciddi tıbbi hastalık sebebiyle hastaneye yatırılan hastalarda tedaviye ara verilmelidir. Bu hastalarda ketonların takip edilmesi önerilmektedir. Kan keton seviyelerinin ölçülmesi idrara tercih edilir. Keton değerleri normal olduğunda ve hastanın durumu stabil olduğunda dapagliflozin tedavisi yeniden başlatılabilir.

Bu tıbbi ürün ile tedaviye başlamadan önce, hastanın öyküsünde ketoasidoz için yatkınlık oluşturabilecek faktörler dikkate alınmalıdır.

Diyabetik ketoasidoz açısından daha yüksek risk altında olabilecek hastalar; düşük beta hücre fonksiyon rezervi olan hastaları (örn., düşük C-peptidli tip 2 diabetes mellitus hastaları veya erişkin latent otoimmün diyabet hastaları ya da pankreatit öyküsü olan hastalar), kısıtlı gıda alımının ya da şiddetli dehidratasyona neden olan durumların söz konusu olduğu hastaları, insülin dozlarının azaltıldığı hastaları ve akut tıbbi hastalık, ameliyat veya alkol suistimali nedeniyle insülin gereksinimlerin arttığı hastaları içerir. SGLT2 inhibitörleri bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Başka bir belirgin tetikleyici faktörün belirlenip çözümlendiği durumlar hariç, önceden SGLT2 inhibitör tedavisindeyken diyabetik ketoasidozu olan hastalarda SGLT2 inhibitörü tedavisine yeniden başlanması önerilmemektedir.

Tip 1 diabetes mellitusu olan hastalarda saksagliptin ve dapagliflozinin sabit doz kombinasyonunun güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir ve tip 1 diabetes mellitusu olan hastaların tedavisinde QTERN kullanılmamalıdır. Dapagliflozin ile yapılan tip 1 diabetes mellitus çalışmalarında, DKA yaygın olarak bildirilmiştir.

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 QTERN kesilmeli ve acil tedavi (antibiyotikler ve cerrahi debridman dahil) başlatılmalıdır.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Bu tıbbi ürün, bir DPP-4 inhibitörü veya bir SGLT2 inhibitörüne herhangi bir ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonu göstermiş olan kişilerde kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Saksagliptin ile spontan bildirimleri ve klinik çalışmaları içeren pazarlama sonrası deneyim sırasında, saksagliptin kullanımı ile şu advers reaksiyonlar bildirilmiştir: anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok ve anjiyoödem dahil olduğu ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları. Eğer ciddi bir aşırı duyarlılık reaksiyonundan şüphe ediliyorsa, bu tıbbi ürün kesilmeli, olay değerlendirilmeli ve diyabet için alternatif tedavi başlatılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

İdrar yolu enfeksiyonları

Üriner glukoz atılımı, idrar yolu enfeksiyonu riskinin artmasıyla ilişkili olabilir; bu nedenle, piyelonefrit veya ürosepsis tedavisi sırasında bu tıbbi ürüne geçici olarak ara verilmesi düşünülmelidir.

Yaşlılar (≥ 65 yaş)

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

Yaşlı hastaların böbrek fonksiyonlarının bozulmuş olma ihtimali ve/veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADE-I) ve anjiyotensin II tip 1 reseptör blokerleri (ARB) gibi böbrek fonksiyonunda değişikliklere neden olabilecek anti-hipertansif ilaçlarla tedavi ediliyor olma ihtimalleri daha yüksektir. Yaşlı hastalar için, tüm hastalarda önerilen böbrek fonksiyonları takibinin aynı geçerlidir (Bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 4.4, Bölüm 4.8 ve Bölüm 5.1).

Bu tıbbi ürün ile terapötik deneyim 65 yaş ve üzeri hastalarda sınırlı, 75 yaş ve üzeri hastalarda çok sınırlıdır.

Cilt hastalıkları

Saksagliptin ile klinik dışı toksikoloji çalışmalarında maymunların ekstremitelerinde ülseratif ve nekrotik deri lezyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Saksagliptin klinik çalışmalarında deri lezyonlarının insidansında artış gözlenmemiştir. DPP-4 inhibitör sınıfında pazarlama sonrası deri döküntüsü bildirimleri tanımlanmıştır. Deri döküntüsü ayrıca bu tıbbi ürün için advers reaksiyon olarak belirtilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Dolayısıyla, diyabetik hastanın rutin bakımı ile uyumlu olarak vezikül oluşumu, ülserasyon ve deri döküntüsü gibi cilt hastalıkları için takip edilmesi önerilmektedir.

Kalp yetmezliği

NYHA Evre IV'te dapagliflozin klinik çalışmalarında herhangi bir deneyim bulunmamaktadır. Saksagliptin için NYHA Evre III-IV'deki deneyim sınırlıdır.

SAVOR çalışmasında, plasebo ile karşılaştırıldığında saksagliptin ile tedavi edilen hastalarda kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılma oranında küçük bir artış gözlenmiş; ancak nedensel bir ilişki saptanmamıştır (Bkz. Bölüm 5.1). Ek analiz, NYHA evreleri arasında etki farklılığına işaret etmemiştir.

Kalp yetmezliği öyküsü veya orta ila ağır derecede böbrek yetmezliği gibi kalp yetmezliği nedeni hastaneye yatırılma açısından bilinen risk faktörleri olan hastalarda saksagliptin ve dapagliflozinin sabit doz kombinasyonu kullanıldığı takdirde dikkatli olunması gerekmektedir. Hastalar, kalp yetmezliğinin karakteristik semptomları hakkında bilgilendirilmeli ve bu gibi semptomları derhal bildirmeleri tavsiye edilmelidir.

Artralji

DPP-4 inhibitörleri alan hastalarda, şiddetli ve sakatlığa yol açabilen artraljiye dair pazarlama sonrası vakalar raporlanmıştır. Tedavi başlangıcından itibaren, semptomların başlama zamanı bir gün ile yıllar arasında değişmiştir. İlaç bırakıldığında semptomların da ortadan kalktığı ve hastalara aynı ilaç veya farklı bir DPP-4 inhibitörü yeniden verildiğinde semptomların tekrar meydana geldiği görülmüştür. DPP-4 inhibitörleri, şiddetli eklem ağrısının olası nedeni olarak düşünülmeli ve uygunsa ilaç bırakılmalıdır.

Bağışıklık yetmezliği olan hastalar

Organ nakli yapılmış veya insan immün yetmezlik sendromu teşhisi konmuş hastalar gibi bağışıklık yetmezliği olan hastalar, saksagliptin klinik programında çalışılmamıştır. Saksagliptin ve dapagliflozinin sabit doz kombinasyonunun bu hastalardaki etkililik ve güvenlik profili belirlenmemiştir.

Alt ekstremitte amputasyonları

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

Hipoglisemiye neden olduğu bilinen tıbbi ürünler ile kullanım

Gerek saksagliptin gerekse dapagliflozin, bir insülin sekretagogu ile kombine edildiğinde, hipoglisemi riskini ayrı ayrı yükseltebilirler. Eğer bu tıbbi ürün bir insülin sekretagogu (sülfonilüre) ile kombinasyon halinde kullanılıyorsa, hipoglisemi riskini en aza indirmek için sülfonilüre dozunun azaltılması gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.8).

İdrar laboratuvar değerlendirmeleri

Dapagliflozinin etki mekanizması nedeniyle, bu tıbbi ürünü alan hastaların idrarda glukoz testleri pozitif sonuç verecektir.

Büllöz Pemfigoid

DPP-4 inhibitörleri alan hastalarda, hastaneye başvuru gerektiren büllöz pemfigoid vakaları pazarlama sonrasında raporlanmıştır. Birçok vakada, ilaç bırakıldığında ve sistemik/topikal immünsupresif tedavi uygulandığında hastaların düzeldiği görülmüştür. QTERN kullanırken ciltte oluşabilecek kabarcık ve erozyonların bildirilmesi hastalara anlatılmalıdır. Eğer büllöz pemfigoid riskinden şüphe edilirse QTERN derhal bırakılmalı ve uygun tanı ve tedavi için hasta bir dermatoloğa yönlendirilmelidir.

Potent CYP 3A4 indükleyicileri ile kullanım

Karbamazepin, deksametazon, fenobarbital, fenitoin ve rifampisin gibi CYP3A4 indükleyicilerinin kullanımı, bu tıbbi ürünün kan şekerini düşürücü etkisini azaltabilir. Potent bir CYP3A4/5 indükleyicisi ile eşzamanlı kullanıldığında glisemik kontrol değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Bu tıbbi ürün her bir film kaplı tablette 40 mg laktoz ihtiva eder. 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, tiyazit ve loop diüretiklerinin diüretik etkilerine katkıda bulunabilir ve dehidratasyon ve hipotansiyon riskini artırabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Hipoglisemiye neden olduğu bilinen tıbbi ürünler ile kullanım

Eğer bu tıbbi ürün bir insülin sekretagogu (sülfonilüre) ile kombinasyon halinde kullanılıyorsa, hipoglisemi riskini en aza indirmek için sülfonilüre dozunda azaltma gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Farmakokinetik etkileşimler

Saksagliptin: Saksagliptinin metabolizması esasen sitokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5) aracılıdır.

Dapagliflozin: Dapagliflozinin metabolizması esasen UDP glukuronoziltransferaz 1A9 (UGT1A9) aracılı glukuronid konjugasyonu yoluyla olur.

Diğer oral antidiyabetik veya kardiyovasküler tıbbi ürünler ile etkileşim

Saksagliptin: Saksagliptin; dapagliflozin, metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoksin, diltiazem veya simvastatinin farmakokinetiğini anlamlı ölçüde değiştirmemiştir. Bu tıbbi ürünler saksagliptinin veya ana aktif metabolitinin farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

Dapagliflozin: Dapagliflozin; saksagliptin, metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, vogliboz, hidroklorotiyazid, bumetanid, valsartan veya simvastatinin farmakokinetiğini anlamlı ölçüde değiştirmemiştir. Bu tıbbi ürünler dapagliflozinin farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

Diğer tıbbi ürünlerin saksagliptin veya dapagliflozin üzerindeki etkileri

Saksagliptin: Saksagliptinin orta derecede CYP3A4/5 inhibitörü diltiazem ile eşzamanlı uygulanması, saksagliptinin C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %63 oranında ve 2.1 kat artırmış ve aktif metabolit için ilgili değerler sırasıyla %44 ve %34 oranında azalmıştır. Bu farmakokinetik etkiler klinik açıdan anlamlı değildir ve doz ayarlaması gerekmemektedir.

Saksagliptinin potent CYP3A4/5 inhibitörü ketokonazol ile eşzamanlı uygulanması, saksagliptinin C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %62 oranında ve 2.5 kat artırmış ve aktif metabolit için ilgili değerler sırasıyla %95 ve %88 oranında azalmıştır. Bu farmakokinetik etkiler klinik açıdan anlamlı değildir ve doz ayarlaması gerekmemektedir.

Saksagliptinin potent CYP3A4/5 indükleyicisi rifampisin ile eşzamanlı uygulanması, saksagliptinin C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla %53 ve %76 oranında azaltmıştır. Aktif metabolit maruziyeti ve doz aralığında plazma DPP4 aktivitesinin inhibisyonu rifampisinden etkilenmemiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Saksagliptinin rifampisin dışındaki (karbamazepin, deksametazon, fenobarbital ve fenitoin gibi) CYP3A4/5 indükleyicileri ile birlikte uygulanması çalışılmamış olup, bu uygulama saksagliptinin plazma konsantrasyonunun azalması ve ana metabolitinin konsantrasyonunun artması ile sonuçlanabilir. Saksagliptin potent bir CYP3A4 indükleyicisi ile birlikte

kullanıldığında, glisemik kontrol dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Sağlıklı gönüllülerle yürütülen çalışmalarda, saksagliptinin ya da ana metabolitinin farmakokinetiği metformin, glibenklamid, pioglitazon, digoksin, simvastatin, omeprazol, antiasitler veya famotidin tarafından anlamlı olarak değiştirilmemiştir.

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

Dapagliflozin ile mefenamik asidin (bir UGT1A9 inhibitörü) eşzamanlı uygulanmasının ardından sistemik dapagliflozin maruziyetinde %55'lik bir artış gözlenmiştir; ancak 24 saatlik idrarla glukoz atılımında klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır.

Saksagliptin veya dapagliflozinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

Saksagliptin: Saksagliptin; metformin, glibenklamid (bir CYP2C9 substratı), pioglitazon (bir CYP2C8 [majör] ve CYP3A4 [minör] substratı), digoksin (bir P-gp substratı), simvastatin (bir CYP3A4 substratı), kombine bir oral kontraseptifin aktif bileşenleri (etinil estradiol ve norgestimat), diltiazem veya ketokonazolün farmakokinetiğini anlamlı ölçüde değiştirmemiştir.

Dapagliflozin: Sağlıklı gönüllüler ile gerçekleştirilen, temelde tek doz tasarımının kullanıldığı etkileşim çalışmalarında dapagliflozin; metformin, pioglitazon (bir CYP2C8 [majör] ve CYP3A4 [minör] substratı), sitagliptin, glimepirid (bir CYP2C9 substratı), hidroklorotiyazid, bumetanid, valsartan, digoksin (bir P-gp substratı) veya varfarinin (S-varfarin, bir CYP2C9 substratı) farmakokinetiğini ya da varfarinin INR ile ölçülen pıhtılaşma önleyici etkilerini değiştirmemiştir. Tek doz 20 mg dapagliflozin ve simvastatin (bir CYP3A4 substratı) kombinasyonu, simvastatinin EAA değerinde %19'luk artış ve simvastatin asidin EAA değerinde %31'lik bir artış ile sonuçlanmıştır. Simvastatin ve simvastatin asit maruziyetlerindeki artışın klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmemektedir.

1,5-anhidroglisitol (1,5-AG) analizi ile girişim

1,5-AG ölçümüyle glisemik kontrolü izlemek önerilmez, çünkü 1,5-AG ölçümleri SGLT2 inhibitörlerini kullanan hastalarda glisemik kontrolü değerlendirmede güvenilir değildir. Glisemik kontrolü izlemek için alternatif yöntemler kullanınız.

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)

QTERN'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut

değildir.

Gebelik dönemi

QTERN'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Saksagliptin ile hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar yüksek dozlarda üreme toksisitesi göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Dapagliflozin ile sıçanlar üzerinde yürütülen çalışmalar, insan gebeliğinin ikinci ve üçüncü trimesterlerine karşılık gelen dönemde gelişme sürecindeki böbrek açısından toksisite göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Bu nedenle QTERN gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Gebelik tanısı konduktan sonra QTERN ile tedavi kesilmelidir.

Laktasyon dönemi

QTERN'in ve/veya etkin maddeleri saksagliptin ve dapagliflozinin metabolitlerinin insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar saksagliptin ve/veya metabolitinin süt ile atıldığını göstermiştir. Hayvanlardan elde edilen mevcut farmakodinamik/toksikolojik veriler, dapagliflozinin/metabolitlerinin süt ile atıldığını, ayrıca emzirilen yavrularda farmakoloji aracılı etkilerin olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Yenidoğanlar/bebekler için risk olasılık dışı bırakılmamalıdır. QTERN emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Saksagliptin ve dapagliflozinin insanlarda fertilite üzerindeki etkisi çalışılmamıştır. Erkek ve dişi sıçanlarda dapagliflozin, test edilen herhangi bir dozda fertilite üzerinde etki göstermemiştir. Erkek ve dişi sıçanlarda, belirgin toksisite bulgularına yol açan yüksek dozlarda fertilite üzerinde etkiler gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

QTERN'in, araç ve makine kullanma becerisi üzerinde etkisi yoktur ya da göz ardı edilebilir düzeydedir. Araç veya makine kullanırken saksagliptin ve dapagliflozinin kombine kullanımı ile çalışmalarda sersemlik halinin bildirilmiş olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlara ek olarak hastalar, hipoglisemiye neden olduğu bilinen diğer antidiyabetik tıbbi ürünler (örn., sülfonilüreler) ile kombinasyon halinde kullanıldığında hipoglisemi riskine karşı uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Saksagliptin ve dapagliflozinin güvenlik profilinin özeti

Üç adet faz 3, randomize, çift-kör, aktif/plasebo kontrollü, paralel gruplu, çok merkezli klinik çalışmada tip 2 diabetes mellitusu olan (T2DM) ve metformin ile yeterli glisemik kontrolün sağlanamadığı 1169 erişkin hastada saksagliptin 5 mg ve dapagliflozin 10 mg kombinasyonu 52 haftaya varan sürelerle değerlendirilmiştir (Bkz. Bölüm 5.1). Birleştirilmiş güvenlik analizi 3 tedavi grubundan oluşmuştur: saksagliptin, dapagliflozin ve metformin (492 hasta); saksagliptin ve metformin (336 hasta); dapagliflozin ve metformin (341 hasta). Saksagliptin, dapagliflozin ve metforminin kombine kullanımının güvenlik profili, her iki bileşenin tekli kullanımı için tanımlanan advers reaksiyonlar ile benzer bulunmuştur.

QTERN ile ilişkili en sık bildirilen advers reaksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonları (çok yaygın), sülfonilüre ile kullanıldığında hipoglisemi (çok yaygın) ve idrar yolu enfeksiyonlarıdır (yaygın). Diyabetik ketoasidoz nadiren ortaya çıkabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Advers reaksiyonların listesi

Advers reaksiyonlar aşağıda, saksagliptin/dapagliflozin kombinasyonu klinik çalışmalarının birleştirilmiş güvenlilik verilerinin özet verilerine, klinik çalışmalara, ruhsatlandırma sonrası güvenlilik çalışmalarına ve mono bileşenlerle pazarlama sonrası deneyime dayalı olarak verilmektedir. Advers reaksiyonlar Sistem Organ Sınıfına (SOC) ve sıklığa göre sıralanmıştır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

QTERN için bildirilen advers reaksiyonların listesi

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Üst solunum enfeksiyonu¹

Yaygın^A: İdrar yolu enfeksiyonu², vulvovajinit, balanit ve ilişkili genital enfeksiyon³, gastroenterit^D

Yaygın olmayan^B: Mantar enfeksiyonu

Çok seyrek: Perineal nekrotizan fasit (Fournier kangreni)^{C,F,7}

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan^B: Aşırı duyarlılık reaksiyonları^C

Seyrek: Anafilaktik şok dahil anafilaktik reaksiyonlar^C

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hipoglisemi^D (sülfonilüre ile kullanıldığında)

Yaygın^A: Dislipidemi⁴

Yaygın olmayan^B: Volüm kaybı^F, susama hissi

Seyrek: Diyabetik ketoasidoz^{F,G,7}

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın^A: Baş ağrısı, sersemlik

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın^A: Karın ağrısı^C, diyare, dispepsi^D, gastrit^D, bulantı^C, kusma^D

Yaygın olmayan^B: Konstipasyon, ağız kuruluğu, pankreatit^C

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın^A: Döküntü⁵

Yaygın olmayan^B: Dermatit^C, kaşıntı^C, ürtiker^C

Seyrek: Anjiyoödem^C

Bilinmiyor: Büllöz pemfigoid^{C,7} (Bkz. Bölüm 4.4)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın^A: Artralji, sırt ağrısı, miyalji^D

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın^A: Disüri, Poliüri^{D, 6}

Yaygın olmayan^B: Noktüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan^B: Erektile disfonksiyon, genital kaşıntı, vulvovajinal kaşıntı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın^A: Yorgunluk^D, periferik ödem^D

Araştırmalar

Yaygın^A: Başlangıç tedavisi sırasında kreatinin renal klerensinde azalma^F, hematokrit düzeyinde artış^E

Yaygın olmayan^B: Başlangıç tedavisi sırasında kan kreatinin düzeyinde artış^F, kan üre düzeyinde artış, kilo azalması

^A Birleştirilmiş güvenilirlik analizinde saksagliptin + dapagliflozinin kombine kullanımı ile tedavi edilen hastaların \geq %2'sinde bildirilen advers reaksiyonlar ya da birleştirilmiş güvenilirlik analizinde $<$ %2 oranında bildirilenler, her bir bileşenin tekli verilerine dayanmıştır.

^B Yaygın olmayan tüm advers reaksiyonların sıklıkları, her bir bileşenin tekli verilerine dayanmıştır.

^C Advers reaksiyon, saksagliptin veya dapagliflozinin pazarlama sonrası verilerinden elde edilmiştir.

^D Advers reaksiyonlar birleştirilmiş analizde değil, iki tek bileşenden biri ile hastaların \geq %2'sinde ve plasebodan \geq %1 daha fazla bildirilmiştir.

^E $>$ %55 hematokrit değerleri dapagliflozin 10 mg ile tedavi edilen hastaların %1.3'ünde, plasebo uygulanan gönüllülerin ise %0.4'ünde bildirilmiştir.

^F Sıklık, dapagliflozin klinik programındaki olaylara dayanmaktadır.^G Dapagliflozin kardiyovasküler sonuçlar çalışmasında tip 2 diyabet hastalarında bildirilmiştir (DECLARE). Sıklık yıllık orana dayanmaktadır.

¹ Üst solunum yolu enfeksiyonu şu tercih edilen terimleri içermektedir: nazofarenjit, grip, üst solunum yolu enfeksiyonu, farenjit, rinit, sinüzit, bakteriyel farenjit, tonsilit, akut tonsilit, larenjit, viral farenjit ve viral üst solunum yolu enfeksiyonu.

² İdrar yolu enfeksiyonu şu tercih edilen terimleri içermektedir: idrar yolu enfeksiyonu, *Escherichia* idrar yolu enfeksiyonu, piyelonefrit ve prostatit.

³ Vulvovajinit, balanit ve ilişkili genital enfeksiyon şu tercih edilen terimleri içermektedir: vulvovajinal miyotik enfeksiyon, balanopostit, genital mantar enfeksiyonu, vajinal enfeksiyon ve vulvovajinit.

⁴ Dislipidemi şu tercih edilen terimleri içermektedir: dislipidemi, hiperlipidemi, hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi.

⁵ Saksagliptin ve dapagliflozin pazarlama sonrası kullanım sırasında döküntü raporlanmıştır. Dapagliflozin klinik çalışmalarında bildirilen tercih edilen terimler sıklık sırasına göre sıralanmıştır: Döküntü, yaygın döküntü, pruritik döküntü, makülo döküntü, makülo-papüler döküntü, püstüler döküntü, veziküler döküntü ve eritemli döküntü.

⁶ Poliüri şu tercih edilen terimleri içermektedir: poliüre ve polaküri.

⁷ Bkz. Bölüm 4.4

Seçili advers olayların tanımı

Vulvovajinit, balanit ve ilişkili genital enfeksiyonlar

Saksagliptin/dapagliflozin kombinasyonu: Birleştirilmiş güvenilirlik analizinden bildirilen vulvovajinit, balanit ve ilişkili genital enfeksiyon advers olayları, dapagliflozinin güvenilirlik profilini yansıtır niteliktedir. Genital enfeksiyon advers olayları saksagliptin, dapagliflozin ve metformin grubunda %3,0; saksagliptin ve metformin grubunda %0,9; dapagliflozin ve metformin grubunda %5,9 oranında gönüllüde bildirilmiştir. Genital enfeksiyon advers olaylarının çoğunluğu kadınlarda bildirilmiştir (genital enfeksiyonu olan hastaların %84'ü), hafif veya orta şiddette, tek olay şeklinde olduğu görülmüş ve hastaların çoğu tedaviye devam etmiştir.

Hipoglisemi

Toplu güvenlik analizinde genel hipoglisemi (merkez laboratuvar FPG değeri $\leq 3,9$ mmol/L olanlar dahil olmak üzere bildirilmiş olan tüm olaylar) insidansı 5 mg saksagliptin + 10 mg dapagliflozin + metformin (kombinasyon tedavisi) ile tedavi uygulanan gönüllülerde %2,0, saksagliptin + metformin grubunda %0,6, dapagliflozin plus metformin grubunda ise %2,3 olmuştur.

Saksagliptin ve dapagliflozin + metformin (sülfonilüre (SU) eklenerek ve eklenmeden) kombinasyonunun insülin + metformin (SU eklenerek ve eklenmeden) ile karşılaştırıldığı 24 haftalık bir çalışmada arka plan SU tedavisi görmeyen hastalarda hipoglisemiye ilişkin genel insidans oranları kombinasyonla %12,7, insülinle ise %33,1 olmuştur. Kombinasyon tedavisinin glimepirid (SU) ile karşılaştırıldığı 52 haftalık 2 çalışmada hipoglisemiye ilişkin genel insidans oranları şöyle olmuştur: 1'inci çalışmada kombinasyon tedavisi için %4,2, glimepirid + metformin için %27,9, dapagliflozin + metformin içinse %2,9; 2'nci çalışmada kombinasyon tedavisi için %18,5, glimepiride + metformin içinse %43,1.

Volüm kaybı

Saksagliptin/dapagliflozin kombinasyonu: Volüm kaybını düşündüren olaylar (hipotansiyon, dehidratasyon ve hipovolemi) saksagliptin, dapagliflozin ve metformin grubunda iki hastada (%0.4) (senkop ciddi advers olayı ve bir idrar çıkışınsa azalma advers olayı); dapagliflozin ve metformin grubunda 3 hastada (0.9 %) (2 senkop advers olayı ve 1 hipotansiyon advers olayı) bildirilmiştir.

Böbrek fonksiyonlarında azalma ile ilişkili olaylar

Saksagliptin/dapagliflozin kombinasyonu: Birleştirilmiş güvenlik analizinde, böbrek fonksiyonlarında azalma ile ilişkili advers olayların insidansı, saksagliptin, dapagliflozin ve metformin grubunda %2.0; saksagliptin ve metformin grubunda %1.8; dapagliflozin ve metformin grubunda %0.6'dır. Böbrek yetmezliği advers olayları olan hastaların başlangıçtaki ortalama eGFR değerleri, genel popülasyon için ortalama $93.6 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ olan eGFR değeri ile karşılaştırıldığında $61.8 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ değeri ile daha düşüktür. Olayların çoğunluğunun ciddi olmadığı, hafif veya orta şiddette olduğu ve düzeldiği kabul edilmiştir. 24. haftada başlangıca göre ortalama eGFR değerinde değişiklik saksagliptin, dapagliflozin ve metformin grubunda $-1.17 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$; saksagliptin ve metformin grubunda $-0.46 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$; dapagliflozin ve metformin grubunda $0.81 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ dir.

Dapagliflozin: Tek bileşenli dapagliflozin için artmış kreatinin ile ilgili advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Kreatinindeki artışlar genellikle sürekli tedavi sırasında geçici veya tedavi kesildikten sonra geri dönüşlü olmuştur.

Perineal nekrotizan fasiit (Fournier kangreni)

Pazarlama sonrasında dapagliflozinin de aralarında olduğu SGLT2 inhibitörlerinin uygulandığı hastalarda Fournier kangreni vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

17160 tip 2 diyabet hastası üzerinde gerçekleştirilen ve medyan maruziyetin 48 ay olduğu dapagliflozin kardiyovasküler sonuçlar çalışmasında (DECLARE) bir tanesi dapagliflozinle tedavi uygulanan grupta, 5 tanesi ise plasebo grubunda olmak üzere toplam 6 Fournier kangreni vakası bildirilmiştir.

Diyabetik ketoasidoz

Medyan maruziyet süresinin 48 ay olduğu dapagliflozin kardiyovasküler sonuçlar çalışmasında (DECLARE) 10 mg dapagliflozin grubundaki 27 hastada ve plasebo grubundaki 12 hastada DKA olayları bildirilmiştir. Bu olaylar çalışma periyodu boyunca eşit bir dağılım sergilemiştir. Dapagliflozin grubunda DKA olaylarının görüldüğü 27 hastanın 22'sine olay sırasında eşzamanlı insülin tedavisi uygulanmakta olduğu belirlenmiştir. DKA'ya eğilim yaratan faktörler tip 2 diyabet popülasyonunda beklenenle uyum sergilemiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

İdrar yolu enfeksiyonları

Saksagliptin/dapagliflozin kombinasyonu: Birleştirilmiş güvenlik analizinde, idrar yolu enfeksiyonları 3 tedavi grubu arasında dengeli olmuştur: saksagliptin, dapagliflozin ve metformin grubunda %5.7; saksagliptin ve metformin grubunda %7.4; dapagliflozin ve metformin grubunda %5.6. Saksagliptin, dapagliflozin ve metformin grubunda bir hasta bir piyelonefrit ciddi advers olayı yaşamış ve tedaviyi bırakmıştır. İdrar yolu enfeksiyonu advers olaylarının çoğunluğu bayanlarda bildirilmiş (idrar yolu enfeksiyonu olan hastaların %81'i), hafif veya orta şiddette, tek olay şeklinde olduğu görülmüş ve hastaların çoğu tedaviye devam etmiştir.

Laboratuvar bulguları

Lenfosit sayımlarında azalma

Saksagliptin: Plasebo kontrollü 5 çalışmanın birleştirilmiş verilerinde, mutlak lenfosit sayımında plaseboya kıyasla yaklaşık 100 hücre/mikrolitrelik küçük bir düşüş gözlenmiştir. Ortalama mutlak lenfosit sayımları 102 haftaya varan sürelerle yapılan günlük doz uygulamalarıyla stabil seyretmiştir. Ortalama mutlak lenfosit sayımındaki bu düşüş, klinik olarak anlamlı advers reaksiyonlar ile ilişkilendirilmemiştir.

Lipitler

Saksagliptin/dapagliflozin kombinasyonu: Üç adet faz 3 çalışmanın saksagliptin, dapagliflozin ve metformin tedavi kollarından elde edilen veriler, trigliseritlerde (-%3.0 ila %10.8 aralığında) ortalama yüzde düşüşler ile birlikte toplam kolesterol (Total C) (%0.4 ila %3.8 aralığında), LDL-C (%2.1 ila %6.9 aralığında) ve HDL-C'de (%2.3 ila %5.2 aralığında) başlangıca göre ortalama yüzde artışlar yönünde eğilimler göstermiştir (yuvarlanmış ila en yakın ondalık).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon:

Saksagliptin/dapagliflozin kombinasyonu: Üç klinik çalışmanın birleştirilmiş güvenlik verilerinde tedavi edilen 1169 hastanın 1007'si (%86.1) 65 yaşından küçük, 162'si (%13.9) 65 yaş ve üzeri ve 9'u (%0.8) 75 yaş ve üzerindedir. Genel olarak 65 yaş ve üzeri hastalarda bildirilen en yaygın advers olaylar, 65 yaşından küçük hastalarda bildirilenler ile benzer olmuştur. Terapötik deneyim 65 yaş ve üzeri hastalarda sınırlı ve 75 yaş ve üzeri hastalarda çok sınırlıdır.

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 (TUFAM)'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

Saksagliptin ve dapagliflozinin sabit doz kombinasyonunun doz aşımına ilişkin veri mevcut değildir. Doz aşımı olayında, hastanın klinik durumunun gerektirdiği şekilde uygun destekleyici tedaviye başlanmalıdır.

Saksagliptin

Saksagliptin, 2 hafta boyunca günde 400 mg'a kadar oral dozlarda (önerilen dozun 80 katı) QTc aralığı veya kalp hızı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkiye sahip değildir. Saksagliptin ve ana metaboliti hemodiyaliz ile atılır (dört saat boyunca dozun %23'ü).

Dapagliflozin

Dapagliflozin, 500 mg'a kadar (insanlarda önerilen maksimum dozun 50 katı) tek oral dozlarda sağlıklı deneklerde herhangi bir toksisite göstermemiştir. Bu denekler, doza bağlı bir süre boyunca (500 mg doz için en az 5 gün) idrarda saptanabilir glukozu sahiptir, dehidratasyon, hipotansiyon veya elektrolit dengesizliği rapor edilmemiştir ve QTc aralığı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki görülmemiştir. Hipoglisemi insidansı plaseboya benzerdir. Sağlıklı deneklerde ve tip 2 diyabetli deneklerde 2 hafta boyunca günde bir kez 100 mg'a kadar (insanlarda önerilen maksimum dozun 10 katı) dozların uygulandığı klinik çalışmalarda, hipoglisemi insidansı plasebodan biraz daha yüksektir ve dozla ilişkili değildir. Dehidratasyon veya hipotansiyon dahil advers olayların oranları plaseboya benzerdir ve serum elektrolitleri ve böbrek fonksiyonunun biyobelirteçleri dahil laboratuvar parametrelerinde klinik olarak anlamlı doza bağlı değişiklikler yoktur. Dapagliflozinin hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılması çalışılmamıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

ATC kodu: A10BD21

Etki mekanizması

Bu tıbbi ürün, glisemik kontrolün iyileştirilmesi için iki ayrı mekanizma ile etkili mekanizmaya sahip saksagliptin ve dapagliflozin kombinasyonudur. Saksagliptin, dipeptidil peptidaz-4'ün (DPP-4) seçici inhibisyonu ile glukoz aracılı insülin sekresyonunu artırır (inkretin etkisi). Sodyum-glukoz ko-transporter 2'nin (SGLT2) seçici inhibitörü olan dapagliflozin, glukozun böbreklerden yeniden emilimini insülin bağımsız olarak inhibe eder. Her iki tıbbi ürünün etkileri plazma glukoz düzeyi ile düzenlenir.

Saksagliptin, inkretin hormonlarının yıkımından sorumlu bir enzim olan DPP-4'ün yüksek derecede potent, (K_i : 1.3 nM), seçici, geri dönüşlü, kompetitif bir inhibitördür. Bu inhibisyon, insülin sekresyonunda glukoz bağımlı artış ile sonuçlanır, böylelikle açlık ve tokluk kan glukoz konsantrasyonlarını azaltır.

Dapagliflozin sodyum-glukoz SGLT2'nin yüksek derecede potent (K_i : 0.55 nM), seçici ve geri dönüşlü bir inhibitördür. Dapagliflozin, renal tübülün S1 segmentinden filtrelenmiş glukozun yeniden emilimini bloke ederek kan glukoz düzeyini glukoz bağımlı ve insülin bağımsız bir biçimde etkin şekilde düşürür. Dapagliflozin, glukozun böbreklerden yeniden emilimini

azaltarak ve idrarla glukoz atılımına yol açarak gerek açlık gerekse tokluk plazma glukoz düzeylerini iyileştirir. SGLT2 inhibisyonu sonucunda idrarla glukoz atılımındaki artış ozmotik diürez oluşturur ve sistolik kan basıncında azalma ile sonuçlanabilir.

Farmakodinamik etkiler

Tip 2 diabetes mellitusu olan hastalarda saksagliptin kullanılması, DPP-4 enzim aktivitesini 24 saat boyunca inhibe etmiştir. Saksagliptin ile plazma DPP-4 aktivitesinin, saksagliptinin oral uygulanmasından sonraki en az 24 saat süreyle inhibisyonu, yüksek potens, yüksek afinite ve aktif bölgeye uzun süreli bağlanmadan ileri gelmektedir. Oral glukoz yüklemesinden sonra bu durum dolaşımdaki glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) düzeylerinde 2 ila 3 katlık artış, glukagon konsantrasyonlarında azalma ve beta hücre duyarlılığında artış sonucunu vererek daha yüksek insülin ve C-peptid konsantrasyonlarına neden olmuştur. Pankreatik beta hücrelerinden salınan insülinde artış ve pankreatik alfa hücrelerden salınan glukagonda azalma, oral glukoz yüklemesinden veya bir öğünden sonra daha düşük açlık glukoz konsantrasyonları ve azalmış glukoz dalgalanması ile ilişkilidir.

Dapagliflozinin glukuretik etkisi ilk dozdan sonra gözlenir, 24 saatlik doz uygulama aralığı boyunca sürekli ve tedavi süresince bu etki korunur. Sağlıklı gönüllülerde ve tip 2 diabetes mellitusu olan gönüllülerde dapagliflozin uygulamasından sonra idrarla atılan glukoz miktarında artışlar görülmüştür. Tip 2 diabetes mellitusu olan hastalarda 12 hafta süreyle 10 mg/gün dapagliflozin dozunda idrarla günde yaklaşık 70 g glukoz atılmıştır (280 kcal/güne karşılık gelir). İki yıl süreyle 10 mg/gün dapagliflozin verilen tip 2 diabetes mellitusu olan hastalarda devam eden glukoz atılımı görülmüştür. İdrarla ürik asit atılımı da geçici olarak artmış (3-7 gün) ve buna serum ürik asit konsantrasyonunda devam eden bir azalma eşlik etmiştir. 24. haftada serum ürik asit konsantrasyonundaki azalmalar -48.3 ila -18.3 mikromol/L (-0.87 ila -0.33 mg/dL) aralığında olmuştur.

Klinik etkililik ve güvenilirlik:

5 mg saksagliptin/10 mg dapagliflozin sabit doz kombinasyonunun güvenliliği ve klinik etkililiği, tip 2 diabetes mellitusu olan 1169 erişkin hastayı içeren 3 adet randomize, çift kör, aktif/plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Metformine eşzamanlı eklenen saksagliptin ve dapagliflozin ile gerçekleştirilen bir çalışma 24 hafta süreyle yürütülmüştür. Dapagliflozinin saksagliptin ve metformine veya saksagliptinin dapagliflozin ve metformine eklendiği iki ek tedavi çalışması da 24 hafta süreyle yürütülmüş, bunu 28 haftalık uzatma tedavisi periyodu takip etmiştir. Bu çalışmalarda saksagliptin ve dapagliflozinin 52 haftaya kadar kombine kullanılmasının güvenilirlik profili, ayrı bileşenlerin güvenilirlik profilleri ile benzer bulunmuştur.

Glisemik kontrol

Metformin ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda saksagliptin ve dapagliflozin ile eşzamanlı tedavi

Tip 2 diabetes mellitusu olan ve tek başına metformin ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan (HbA1c \geq %8 ve \leq %12) toplam 534 hastanın katıldığı, 24 haftalık, randomize, çift kör, aktif karşılaştırma ilacı kontrollü üstünlük çalışmasında, metformine eşzamanlı eklenen saksagliptin ve dapagliflozin kombinasyonuna karşı metformine eklenen saksagliptin (DPP-4 inhibitörü) ya da dapagliflozin (SGLT2 inhibitörü) kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Hastalar metformine eklenen saksagliptin 5 mg ve dapagliflozin 10 mg; metformine eklenen saksagliptin 5 mg ve plasebo; metformine eklenen dapagliflozin 10 mg ve plasebo olmak üzere üç çift kör tedavi

grubundan birine randomize edilmiştir.

Saksagliptin ve dapagliflozin grubunda 24. haftada gerek saksagliptin grubu gerekse dapagliflozin grubu karşısında HbA1c’de anlamlı daha büyük düşüşler elde edilmiştir (Bkz. Tablo 1).

Tablo 1. Metformine eşzamanlı eklenen saksagliptin ve dapagliflozin kombinasyonu ile metformine eklenen saksagliptin ya da dapagliflozinin karşılaştırıldığı aktif kontrollü çalışmada 24. haftada HbA1c

Etkililik parametresi	Saksagliptin 5 mg + dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 ²	Saksagliptin 5 mg + metformin N=176 ²	Dapagliflozin 10 mg + metformin N=179 ²
24. haftada HbA1c (%)¹			
Başlangıç (ortalama)	8.93	9.03	8.87
Başlangıca göre değişiklik (düzeltilmiş ortalama ³) (%95 Güven Aralığı [GA])	-1.47 (-1.62, -1.31)	-0.88 (-1.03, -0.72)	-1.20 (-1.35, -1.04)
Saksagliptin + metforminden fark (düzeltilmiş ortalama ³) (%95 GA)	-0.59 ⁴ (-0.81, -0.37)	-	-
Dapagliflozin + metforminden fark (düzeltilmiş ortalama ³) (%95 GA)	-0.27 ⁵ (-0.48, -0.05)	-	-

¹ LRM=Boylamsal tekrarlayan ölçümler (kurtarma öncesi değerler kullanılarak)

² Randomize edilen ve tedavi uygulanan, başlangıçta ve başlangıç sonrasında en az 1 etkililik ölçümü olan hastalar

³ Başlangıç değeri için düzeltilen en düşük kareler ortalaması

⁴ p değeri<0.0001

⁵ p değeri=0.0166

Bu çalışmada hastaların çoğunluğunda başlangıç HbA1c değeri %8’den büyük olmuştur (Bkz. Tablo 2). Metformine eklenen saksagliptin ve dapagliflozin kombinasyonu, metformine tek başına eklenen saksagliptin ya da dapagliflozin ile karşılaştırıldığında başlangıçtaki HbA1c fark etmeksizin HbA1c’de tutarlı bir şekilde daha büyük azalmalar sağlamıştır. Ayrı bir ön tanımlı alt grup analizinde HbA1c değerinde başlangıca göre ortalama azalmalar daha yüksek başlangıç HbA1c değerleri olan hastalarda genellikle daha büyük bulunmuştur.

Tablo 2. Randomize hastalarda 24. haftada başlangıçtaki HbA1c'ye göre HbA1c alt grup analizi

Tedaviler	Başlangıç HbA1c değerine göre başlangıca göre ortalama düzeltilmiş değişiklik		
	< %8.0	≥ %8 ila < %9.0	≥ %9.0
Saksagliptin + Dapagliflozin + Metformin Başlangıca göre ortalama düzeltilmiş değişiklik (%95 GA)	-0.80 (n=37) (-1.12, -0.47)	-1.17 (n=56) (-1.44, -0.90)	-2.03 (n=65) (-2.27, -1.80)
Saksagliptin + Metformin Başlangıca göre ortalama düzeltilmiş değişiklik (%95 GA)	-0.69 (n=29) (-1.06, -0.33)	-0.51 (n=51) (-0.78, -0.25)	-1.32 (n=63) (-1.56, -1.09)
Dapagliflozin + Metformin Başlangıca göre ortalama düzeltilmiş değişiklik (%95 GA)	-0.45 (n=37) (-0.77, -0.13)	-0.84 (n=52) (-1.11, -0.57)	-1.87 (n=62) (-2.11, -1.63)

n=Başlangıç ve 24. hafta değeri eksik olmayan gönüllü sayısı

HbA1c düzeyi %7'nin altına düşen hastaların oranı

Saksagliptin ve dapagliflozin kombinasyon grubundaki hastaların %41.4'ü (%95 GA [34.5, 48.2]) %7'nin altında HbA1c düzeyine ulaşırken, saksagliptin grubunda hastaların %18.3'ü (%95 GA [13.0, 23.5]) ve dapagliflozin grubunda hastaların %22.2'si (%95 GA [16.1, 28.3]) bu değere ulaşabilmiştir.

Saksagliptin ve metformin ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda dapagliflozin ile ek tedavi

Tip 2 diabetes mellitusu olan ve yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalar (HbA1c ≥ %7 ve ≤ %10.5) ile yürütülen 24 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 10 mg dapagliflozinin 5 mg saksagliptin ve metformine ardışık olarak eklenmesi ile plasebonun 5 mg saksagliptin (DPP-4 inhibitör) ve metformine eklenmesi karşılaştırılmıştır. 320 gönüllü eşit şekilde saksagliptin ve metformine eklenen dapagliflozin tedavi grubuna ya da plasebo, saksagliptin ve metformin tedavi grubuna randomize edilmiştir. İlk 24 haftalık çalışma periyodunu tamamlayan hastalar, kontrollü, 28 haftalık uzun süreli bir uzatma çalışmasına (52 hafta) katılmaya uygun bulunmuştur.

Dapagliflozinin ardışık şekilde saksagliptin ve metformine eklendiği grupta, saksagliptin ve metformine ardışık olarak plasebonun eklendiği grup ile karşılaştırıldığında 24. haftada HbA1c'de istatistiksel olarak anlamlı (p değeri < 0.0001) daha büyük azalmalar elde edilmiştir (Bkz. Tablo 3). 24. haftada HbA1c'de gözlenen etki 52. haftada devam etmiştir.

Dapagliflozin ve metformin ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda saksagliptin ile ek tedavi

Tip 2 diabetes mellitusu olan ve tek başına metformin ve dapagliflozin ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalar (HbA1c ≥ %7 ve ≤ %10.5) ile yürütülen 24 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 5 mg saksagliptinin 10 mg dapagliflozin ve metformine ardışık eklenmesi ile plasebonun 10 mg dapagliflozin ve metformine eklenmesi

karşılaştırılmıştır. 153 hasta dapagliflozin ve metformine eklenen saksagliptin tedavi grubuna ve 162 hasta dapagliflozin ve metformine eklenen plasebo tedavi grubuna randomize edilmiştir. İlk 24 haftalık çalışma periyodunu tamamlayan hastalar, kontrollü, 28 haftalık uzun süreli bir uzatma çalışmasına (52 hafta) katılmaya uygun bulunmuştur. Dapagliflozin ve metformine eklenen saksagliptinin uzun süreli tedavi periyodundaki güvenilirlik profili, eşzamanlı tedavi çalışmasının klinik çalışma deneyiminde önceden gözlenen ve bu çalışmanın 24 haftalık tedavi periyodunda gözlenen ile uyumlu olmuştur.

Saksagliptinin ardışık olarak şekilde dapagliflozin ve metformine eklendiği grup ile dapagliflozin ve metformine ardışık olarak plasebonun eklendiği grup karşılaştırıldığında 24. haftada HbA1c’de istatistiksel olarak anlamlı (p değeri < 0.0001) daha büyük azalmalar elde edilmiştir (Bkz. Tablo 3). 24. haftada HbA1c’de gözlenen etki 52. haftada devam etmiştir.

Tablo 3. Randomize gönüllüler için kurtarma sonrası veriler hariç tutularak 24. Haftada başlangıca göre HbA1c’de değişiklik – MB102129 ve CV181168 çalışmaları

	Ardışık ekleme klinik çalışmaları			
	Çalışma MB102129		Çalışma CV181168	
	Saksagliptin 5 mg + metformine eklenen dapagliflozin 10 mg (N=160) [†]	Plasebo + saksagliptin 5 mg + metformin (N=160) [†]	Dapagliflozin 10 mg + metformine eklenen saksagliptin 5 mg (N=153) [†]	Plasebo + dapagliflozin 10 mg + metformin (N=162) [†]
24. haftada HbA1c (%)*				
Başlangıç (ortalama)	8.24	8.16	7.95	7.85
Başlangıca göre değişiklik (düzeltilmiş ortalama [‡]) (%95 GA)	-0.82 (-0.96, 0.69)	-0.10 (-0.24, 0.04)	-0.51 (-0.63, -0.39)	-0.16 (-0.28, -0.04)
HbA1c etkisi farkı Düzeltilmiş ortalama (%95 GA) p değeri	-0.72 (-0.91, -0.53) < 0.0001		-0.35 (-0.52, -0.18) < 0.0001	

* LRM=Boylamsal tekrarlayan ölçümler (kurtarma öncesi değerler kullanılarak)

[†] N, randomize edilen ve tedavi uygulanan, başlangıçta ve başlangıç sonrasında en az 1 etkililik ölçümü olan hastalar

[‡] Başlangıç değeri için düzeltilen en düşük kareler ortalaması

HbA1c düzeyi %7'nin altına düşen hastaların oranı

Dapagliflozin ve metformine eklenen saksagliptin çalışmasında 24. haftada %7'nin altında HbA1c düzeyine ulaşan hastaların oranı; plasebo, saksagliptin ve metformin grubu ile karşılaştırıldığında (%12.4) (%95 GA [7.0, 17.9]), saksagliptin, dapagliflozin ve metformin grubunda daha yüksektir (%38.0) (%95 GA [30.9, 45.1]). 24. haftada HbA1c’de gözlenen etki 52. haftada devam etmiştir. Saksagliptin ve metformine eklenen dapagliflozin çalışmasında 24. haftada %7'nin altında HbA1c düzeyine ulaşan hastaların oranı; plasebo, dapagliflozin ve metformin grubu ile karşılaştırıldığında (%23.1) (%95 GA [16.9, 29.3]) saksagliptin,

dapagliflozin ve metformin grubunda daha yüksektir (%35.3) (%95 GA [28.2, 42.2]). 24. haftada HbA1c'de gözlenen etki 52. haftada devam etmiştir.

Vücut ağırlığı

Eşzamanlı uygulama çalışmasında, 24. haftada vücut ağırlığında başlangıca göre düzeltilmiş ortalama değişiklik (kurtarma tedavisinden sonraki veriler hariç tutularak) saksagliptin 5 mg, dapagliflozin 10 mg ve metformin grubunda -2.05 kg (%95 GA [-2.52, -1.58]); dapagliflozin 10 mg ve metformin grubunda -2.39 kg (%95 GA [-2.87, -1.91]) iken, saksagliptin 5 mg ve metformin grubunda değişiklik olmamıştır (0.00 kg) (%95 GA [-0.48, 0.49]).

Kan basıncı

Saksagliptin ve dapagliflozinin sabit doz kombinasyonu ile tedavi sistolik kan basıncında başlangıca göre -1.3 ila -2.2 mm Hg aralığında ve diastolik kan basıncında -0.5 ila 1.2 mm Hg aralığında, QTERN'in hafif diüretik etkisinin neden olduğu bir değişiklik ile sonuçlanmıştır. Makul kan basıncı düşürücü etkisi zaman içinde uyumlu olmuş ve 24. haftada tüm tedavi gruplarında benzer sayıda gönüllüde < 130 mmHg sistolik kan basıncı veya < 80 mmHg diastolik kan basıncı görülmüştür.

Kardiyovasküler güvenlilik

Üç çalışmadan oluşan havuzda, saksagliptin artı dapagliflozin artı metformin grubundaki gönüllülerin toplam %1,0'inde, saksagliptin artı metformin grubundaki gönüllülerin toplam %0,6'sında, dapagliflozin artı metformin grubundaki gönüllülerin toplam %0,9 'unda KV olay olarak değerlendirilen ve doğrulanan olaylar bildirilmiştir.

Tip 2 diabetes mellitus hastalarında kardiyovasküler sonuçlara ilişkin çalışmalar

Saksagliptin/dapagliflozin kombinasyonunu değerlendirmek için herhangi bir kardiyovasküler sonuçlara ilişkin çalışma yürütülmemiştir.

Diabetes mellitusu olan hastalarda kaydedilen vasküler sonuçların saksagliptin değerlendirmesi – miyokard infarktüsünde tromboliz (SAVOR) çalışması

SAVOR, HbA1c ve kardiyovasküler risk faktörleri için bölgesel tedavi standardına eklenen saksagliptin (n=8280) veya plaseboya (n=8212) randomize edilen, HbA1c değerleri \geq %6.5 ve < %12 olan 16,492 hastayı içeren kardiyovasküler bir sonuç çalışmasıdır (12,959 hastada doğrulanmış kardiyovasküler hastalık; 3533'ünde sadece çoklu risk faktörleri). Çalışma popülasyonu \geq 65 yaş (n=8561) ve \geq 75 yaş (n=2330), normal veya hafif derecede böbrek yetmezliği (n=13,916) ve ayrıca orta (n=2240) veya ağır derecede (n=336) böbrek yetmezliği olan hastaları içermiştir.

Birincil güvenlilik (eşit-etkililik) ve etkililik (üstünlük) sonlanım noktası, aşağıdaki majör kardiyovasküler advers olaylardan herhangi birinin ilk görülmesine kadar geçen süreyi içeren bir birleşik sonlanım noktası olmuştur: kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü veya ölümcül olmayan iskemik inme.

Ortalama iki yıllık takip sonrasında çalışma birincil güvenlilik sonlanım noktasına ulaşarak plasebo ile karşılaştırıldığında saksagliptinin, mevcut bir arka plan tedaviye eklendiğinde, tip 2 diyabet hastalarında kardiyovasküler riski artırmadığını göstermiştir.

Majör kardiyovasküler advers olaylar veya tüm nedenlere bağlı mortalite açısından herhangi bir yarar gözlenmemiştir.

İkincil birleşik sonlanım noktasının bir bileşeni olan kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatırılma, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında (%2.8) saksagliptin grubunda daha yüksek oranda (%3.5) görülmüş, nominal istatistiksel anlamlılık plasebo lehine olmuştur [TO=1.27; (%95 GA 1.07, 1.51); p=0.007]. Saksagliptin tedavisi ile artmış bağıl riski öngören, klinik açıdan anlam taşıyan faktörler net bir şekilde tanımlanamamıştır. Kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatırılma riski daha yüksek olan hastalar, atandıkları tedavi fark etmeksizin, başlangıçta kalp yetmezliği öyküsü veya böbrek fonksiyonu bozukluğu gibi kalp yetmezliği için bilinen risk faktörleri ile tanımlanabilmiştir. Bununla birlikte, saksagliptin tedavisinde olup başlangıçta kalp yetmezliği öyküsü veya böbrek fonksiyonu bozukluğu bulunan hastaların, birincil veya ikincil birleşik sonlanım noktaları ya da tüm nedenlere bağlı mortalite bakımından plaseboya göre daha yüksek risk taşımadığı belirlenmiştir.

Bir diğer ikincil sonlanım noktası olan tüm nedenlere bağlı mortalite, saksagliptin grubunda %5.1 oranında ve plasebo grubunda %4.6 oranında meydana gelmiştir. Kardiyovasküler ölümler tedavi grupları arasında dengeli olmuştur. Kardiyovasküler olmayan ölümler açısından sayısal bir dengesizlik gözlenmiş, plaseboya (%1.4) kıyasla saksagliptin (%1.8) ile daha fazla olay görülmüştür [TO=1.27; (%95 GA 1.00, 1.62); p=0.051].

Kardiyovasküler Olaylar Üzerindeki Dapagliflozin Etkisi (DECLARE)

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

17160 randomize hastanın 6974'ünde (%40,6) kardiyovasküler hastalık saptanmış ve 10186'sında (%59,4) kardiyovasküler hastalık saptanmamıştır. 8582 hasta 10 mg dapagliflozin ve 8578 hasta plaseboya randomize edilmiş ve medyan 4,2 yıl boyunca takip edilmiştir.

Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı 63,9'dur ve %37,4'ü kadındır. Toplamda, %22,4'ü ≤ 5 yıldır diyabet hastası, ortalama diyabet süresi 11,9 yıldır. Ortalama HbA1c %8,3 ve ortalama BKİ $32,1 \text{ kg/m}^2$ 'dir.

Başlangıçta, hastaların %10,0'nunda kalp yetmezliği öyküsü vardır. Ortalama eGFR $85,2 \text{ mL/dk/1,73m}^2$, hastaların %7,4'ünde eGFR $< 60 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ 'dir ve hastaların %30,3'ünde mikro veya makroalbuminüri (sırasıyla idrar albümini/kreatinin oranı [UACR] ≥ 30 ila $\leq 300 \text{ mg/g}$ veya $> 300 \text{ mg/g}$) vardır.

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

Birincil sonlanım noktaları, kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü veya iskemik inme (MACE) birleşiminin ilk olayına kadar geçen süre ve kalp yetmezliği veya kardiyovasküler ölüm nedeniyle hastaneye yatış birleşiminin ilk olayına kadar geçen süredir. İkincil sonlanım noktaları, bir renal bileşik sonlanım noktası ve tüm nedenlere bağlı mortalitedir.

Majör advers kardiyovasküler olaylar

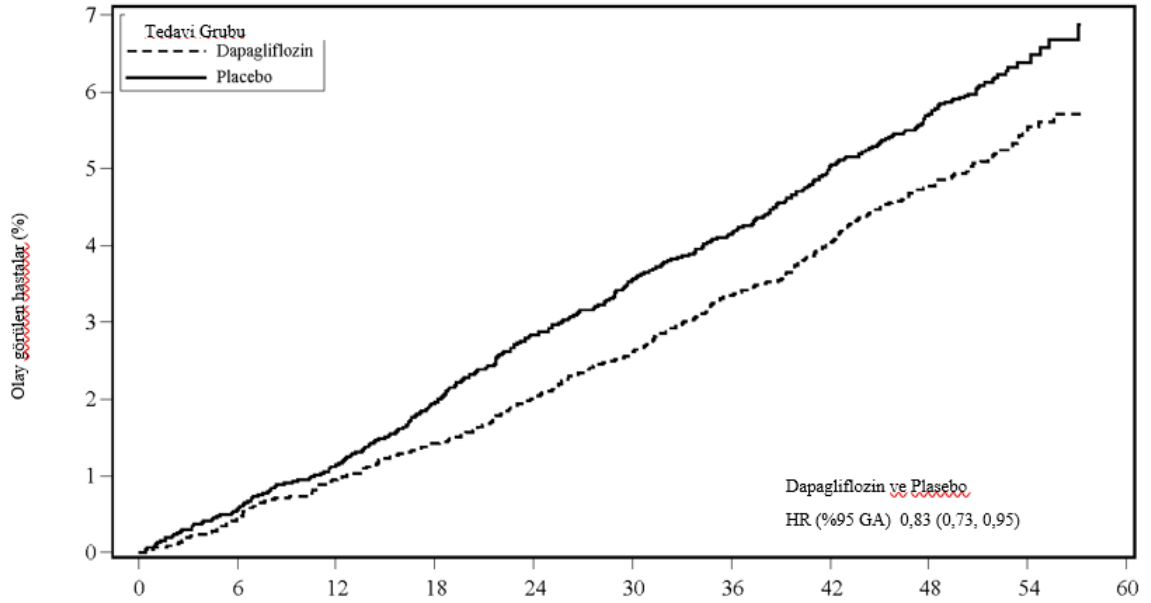
Dapagliflozin 10 mg, kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü veya iskemik inme birleşimi için placebo karşısında eşit etkililik sergilemiştir (tek taraflı $p < 0,001$).

Kalp yetmezliği veya kardiyovasküler ölüm

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

Dapagliflozinin placebo karşısındaki tedavi yararı, başlangıçta kalp yetmezliği olan ve olmayan, hem kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı olan hem de olmayan hastalarda gözlenmiş olup, yaş, cinsiyet, böbrek fonksiyonu (eGFR) ve bölge dahil olmak üzere temel alt gruplar arasında tutarlıdır.

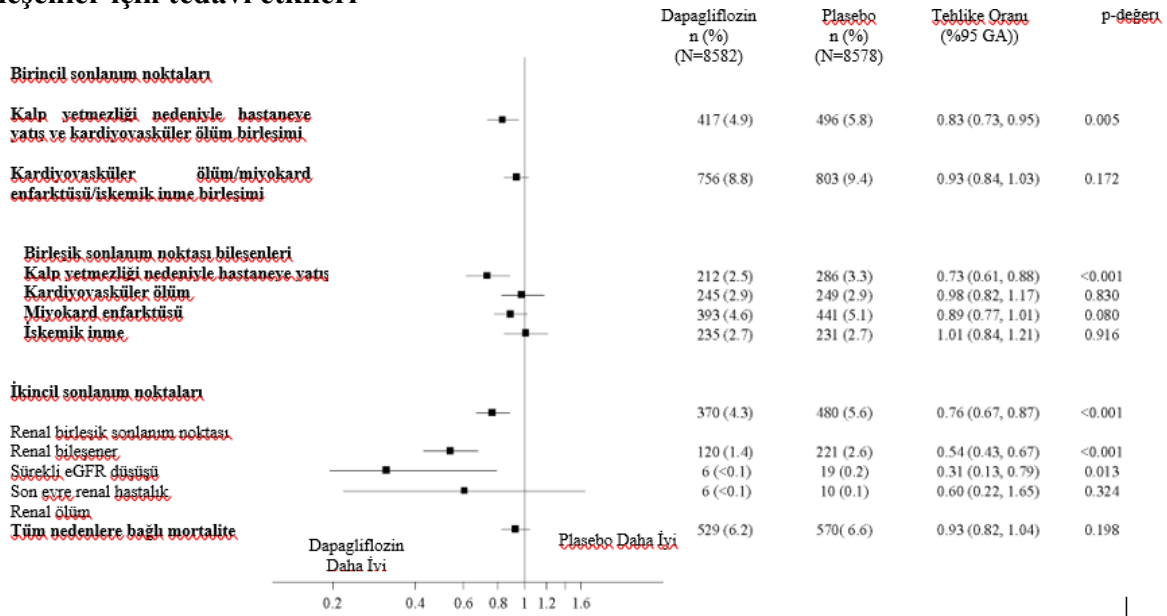
Şekil 1: Kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış ya da kardiyovasküler ölümün ilk meydana gelmesine kadar geçen süre



Risk altındaki hastalar	Randomizasyondan sonraki aylar										
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Dapagliflozin	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626	
Placebo	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573	

Risk altındaki hasta sayısı, dönemin başlangıcında risk altındaki hasta sayısıdır.
HR= Tehlike oranı GA=Güven aralığı.

Şekil 2: Birincil bileşik sonlanım noktaları ve bileşenleri ile ikincil sonlanım noktaları ve bileşenler için tedavi etkileri



Renal bileşik sonlanım noktası şu şekilde tanımlanır: eGFR’de eGFR <60 mL/dk/1.73 m²’ye sürekli doğrulanmış \geq %40 azalma ve/veya son dönem böbrek hastalığı (diyaliz \geq 90 gün veya böbrek transplantasyonu, sürekli doğrulanmış eGFR < 15 mL/dk/1.73 m²) ve/veya böbrek veya kardiyovasküler ölüm.

p değerleri iki taraflıdır. ikincil sonlanım noktaları ve tek bileşenler için p değerleri nominaldir. İlk olaya kadar geçen süre, Cox orantılı tehlikeler modelinde analiz edildi. Tek bileşenler için ilk olayların sayısı, her bir bileşen için gerçek ilk olay sayısıdır ve birleşik sonlanım noktasındaki olayların sayısına eşit değildir.

GA=güven aralığı.

Nefropati

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

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

Ek olarak, dapagliflozin, plaseboya kıyasla yeni sürekli albüminüri başlangıcını azalttı (tehlike oranı 0.79 [%95 GA 0.72, 0.87]) ve makroalbüminüride daha fazla gerilemeye (tehlike oranı 1.82 [%95 GA 1.51, 2.20]) yol açtı.

Böbrek yetersizliği

Orta şiddetli böbrek yetersizliği CKD 3A (eGFR \geq 45 ila < 60 mL/dk/1,73 m²)

Dapagliflozin

Dapagliflozinin etkililiği yalnızca bu konunun araştırıldığı bir çalışmada eGFR değeri \geq 45 ila < 60 mL/dk/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 4).

Tablo 4. eGFR değeri ≥ 45 ila < 60 mL/dk/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 kıyasla 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 kıyasla değişiklik yüzdesi ^c	-3,42	-2,02
Değişiklik yüzdesinde plaseboya kıyasla söz konusu olan fark ^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 $\leq 0,001$

24'üncü Haftada dapagliflozin ile uygulanan tedavi *açlık plazma glukozunda* (FPG) -1,19 mmol/L (-21,46 mg/dL) azalma ortaya çıkarmıştır, plaseboya ise bu düşüş -0,27 mmol/L (-4,87 mg/dL) seviyesinde kalmıştır (p $\leq 0,001$), oturur pozisyondaki sistolik kan basıncında (SBP) -4,8 mmHg'lik azalmalar gözlenirken plasebo ile bu azalmanın -1,7 mmHg olduğu belirlenmiştir (p < 0,05).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Saksagliptin/dapagliflozin kombinasyonu: Genel olarak, sabit doz kombinasyonu şeklinde uygulandığında saksagliptin ve dapagliflozinin farmakokinetiği, saksagliptin ve dapagliflozinin bağımsız dozları ile karşılaştırıldığında klinik olarak anlamlı ölçüde etkilenmemiştir.

Sunulan verilerin saksagliptin veya dapagliflozin uygulamasından olduğu belirtilmedikçe, aşağıdaki bilgiler saksagliptin/dapagliflozin sabit doz kombinasyonunun farmakokinetiğini yansıtmaktadır.

Sağlıklı gönüllülerde açlık koşullarında tek doz uygulamasının ardından, QTERN 5 mg/10 mg tablet ile ayrı ayrı saksagliptin 5 mg ve dapagliflozin 10 mg tabletler arasında biyoeşdeğerlik doğrulanmıştır. Dapagliflozinin ve saksagliptin ile ana metabolitinin farmakokinetiği sağlıklı gönüllüler ve tip 2 diabetes mellitusu olan hastalarda benzer bulunmuştur.

Saksagliptin/dapagliflozin sabit doz kombinasyonunun yüksek oranda yağ içeren bir öğünle birlikte uygulanması dapagliflozinin C_{maks} değerini %35'e kadar düşürmekte, T_{maks} değerini yaklaşık 1.5 saat uzatmakta; ancak açlık koşulları ile karşılaştırıldığında EAA'yı değiştirmemektedir. Bu değişikliklerin klinik açıdan anlamlı olmadığı kabul edilmektedir. Saksagliptin için besin etkisi gözlenmemiştir. Bu tıbbi ürün aç veya tok karnına uygulanabilir.

Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimleri:

Saksagliptin/dapagliflozin kombinasyonu: Saksagliptin/dapagliflozin sabit doz kombinasyonu ile diğer tıbbi ürünler arasında etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Bu çalışmalar etkin maddeler ile ayrı ayrı gerçekleştirilmiştir.

Saksagliptin: *In vitro* çalışmalarda saksagliptin ve ana metaboliti CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 veya 3A4'ü inhibe etmemiş ya da CYP1A2, 2B6, 2C9 veya 3A4'ü indüklememiştir.

Dapagliflozin: *In vitro* çalışmalarda dapagliflozin sitokrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 veya CYP3A4'ü inhibe etmemiş ya da CYP1A2, CYP2B6 veya CYP3A4'ü indüklememiştir. Dolayısıyla dapagliflozinin, bu enzimler ile metabolize olan, eşzamanlı uygulanan tıbbi ürünlerin metabolik klerensini değiştirmesi beklenmemektedir.

Emilim:

Saksagliptin: Saksagliptin açlık durumunda oral uygulamadan sonra hızlı emilim göstermiş, saksagliptin ve ana metabolitinin maksimum plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) sırasıyla 2 ve 4 saat içinde ulaşılmıştır (T_{maks}). Saksagliptinin ve ana metabolitinin C_{maks} ve EAA değerleri saksagliptin dozundaki artışla orantılı olarak artmış ve bu doz orantısallık 400 mg dozuna kadar devam etmiştir. Sağlıklı gönüllülerde saksagliptin 5 mg'ın tek bir oral dozunun uygulamasının ardından, saksagliptin ve ana metaboliti için ortalama plazma EAA değerleri sırasıyla 78 ng sa/mL ve 214 ng sa/mL olmuştur. Karşılık gelen plazma C_{maks} değerleri sırasıyla 24 ng/mL ve 47 ng/mL bulunmuştur. Saksagliptinin C_{maks} ve EAA'sı için gönüllü içi varyasyon katsayısı %12'den düşüktür.

Dapagliflozin: Dapagliflozin, oral uygulama sonrasında hızlı ve iyi absorbe olmuştur. Maksimum dapagliflozin plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) genellikle aç karnına uygulamadan sonraki iki saat içerisinde ulaşılmıştır. Günde bir kez 10 mg dapagliflozin dozundan sonra geometrik ortalama kararlı durum dapagliflozin C_{maks} ve EAA $_{\tau}$ değerleri sırasıyla 158 ng/mL ve 628 ng s/mL olmuştur. 10 mg dozunun uygulanmasından sonra dapagliflozinin mutlak oral biyoyararlanımı %78'tir.

Dağılım:

Saksagliptin: Saksagliptinin ve ana metabolitinin insan serumunda *in vitro* protein bağlaması ihmal edilebilir düzeydedir. Dolayısıyla, çeşitli hastalık durumlarında (örn., böbrek veya karaciğer yetmezliği) gözlenen kan protein düzeylerindeki değişimlerin saksagliptin dispozisyonunu etkilemesi beklenmemektedir. Saksagliptinin dağılım hacmi 205 L'dir.

Dapagliflozin: Dapagliflozin yaklaşık olarak %91 oranında proteine bağlanır. Proteine bağlanma, farklı hastalık durumlarından etkilenmemiştir (örn., böbrek veya karaciğer yetmezliği). Dapagliflozinin ortalama kararlı durum dağılım hacmi 118 L'dir.

Biyotransformasyon:

Saksagliptin: Saksagliptinin biyotransformasyonu esasen sitokrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5) aracılığıyla gerçekleşir. Saksagliptinin ana metaboliti olan 5-OH-saksagliptin de saksagliptinin yarısı kadar potente sahip, seçici, geri dönüşlü, kompetitif bir DPP-4 inhibitörüdür.

Dapagliflozin: Dapagliflozin büyük ölçüde metabolize olarak esasen, inaktif bir metaboliti olan dapagliflozin 3-O-glukuronide dönüşmektedir. Dapagliflozin 3-O-glukuronid veya diğer

metabolitler glukoz düşürücü etkilere katkıda bulunmazlar. Dapagliflozin 3-O-glukuronid oluşumuna karaciğer ve böbrekte bulunan bir enzim olan UGT1A9 aracılık eder ve CYP aracılı metabolizma insanlarda minör bir klerens yolağıdır.

Eliminasyon:

Saksagliptin: Saksagliptin ve ana metaboliti için ortalama plazma terminal yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) sırasıyla 2.5 ve 3.1 saat ve plazma DPP-4 inhibisyonu için ortalama $t_{1/2}$ değeri 26.9 saattir. Saksagliptin hem renal hem de hepatik yollarla elimine edilmektedir. Tek bir 50 mg'lık ^{14}C -saksagliptin dozunun ardından, dozun %24'ü, %36'sı ve %75'i sırasıyla saksagliptin, ana metabolit ve toplam radyoaktivite olarak idrarla atılmıştır. Saksagliptinin ortalama renal klerensi (~230 mL/dk) bazı aktif renal atılımı düşündürecek şekilde beklenen ortalama glomerüler filtrasyon hızından (~120 mL/dk) daha büyüktür.

Dapagliflozin: Dapagliflozinin ortalama plazma terminal yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) sağlıklı gönüllülerde dapagliflozin 10 mg'ın tek oral dozunun uygulanmasından sonra 12.9 saat olmuştur. İntravenöz uygulanan dapagliflozinin ortalama toplam sistemik klerensi 207 mL/dk olarak ölçülmüştür. Dapagliflozin ve ilgili metabolitleri esasen üriner atılım ile elimine olur ve bunun %2'den azı değişmemiş dapagliflozindir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Saksagliptin: Saksagliptin ve ana metabolitinin C_{maks} ve EAA değerleri saksagliptin dozuna bağlı olarak orantısal artar. Herhangi bir doz düzeyinde tekrarlı günlük tek doz uygulama ile saksagliptin ya da ana metabolitinin kayda değer birikimi gözlenmemiştir. 2.5 ila 400 mg aralığındaki dozlarda günlük tek doz saksagliptin uygulaması ile 14 günlük tedavi süresince saksagliptin ve ana metabolitinin klerensinde doza ve zamana bağımlılık gözlenmemiştir.

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Saksagliptin: Kreatinin klerensi bazında sınıflandırılan hafif, orta veya ağır derecede böbrek yetmezliği (ya da SEBH) olan gönüllülerde saksagliptinin tek bir dozundan sonra, saksagliptinin ortalama EAA değerleri, böbrek fonksiyonları normal olan hastalar ile karşılaştırıldığında sırasıyla 1.2 kat ve 2.1 kata kadar ve 4.5 kat daha yüksek bulunmuştur. 5-OH-saksagliptinin EAA değerlerinde de artış olmuştur. Böbrek yetmezliğinin derecesi saksagliptinin ya da ana metabolitinin C_{maks} değerini etkilememiştir.

Dapagliflozin: Kararlı durumda (7 gün süreyle günde bir kez 20 mg dapagliflozin), tip 2 diabetes mellitusu olan ve hafif, orta veya ağır derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (ioheksol plazma klerensi ile belirlenmiştir) ortalama sistemik dapagliflozin maruziyeti, böbrek fonksiyonları normal olan tip 2 diabetes mellitusu olan hastalara göre sırasıyla %32, %60 ve %87 daha yüksek olmuştur. Kararlı durumda 24 saatlik üriner glukoz atılımı, böbrek fonksiyonlarına yüksek ölçüde bağlı olup, tip 2 diabetes mellitusu olan ve böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda ya da hafif, orta veya ağır derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda sırasıyla 85, 52, 18 ve 11 g glukoz/gün atılmıştır. Hemodiyalizin dapagliflozin maruziyetine etkisi bilinmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Saksagliptin: Hafif (Child-Pugh A Sınıfı), orta (Child-Pugh B Sınıfı) veya ağır (Child-Pugh C Sınıfı) derecede karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde saksagliptin maruziyetleri sağlıklı gönüllülerde gözlenen değerlerden sırasıyla 1.1, 1.4 ve 1.8 kat daha yüksek ve BMS-510849 (saksaplitin metaboliti) maruziyetleri sırasıyla %22, %7 ve %33 daha düşüktür.

Dapagliflozin: Hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde (Child-Pugh Sınıf A ve B), ortalama dapagliflozin C_{maks} ve EAA değerleri, sağlıklı, benzer özelliklere sahip kontrol gönüllüleri ile karşılaştırıldığında %12 ve %36'ya kadar daha yüksek olmuştur. Bu farklılıkların klinik olarak anlamlı olmadığı kabul edilmiştir. Ağır derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf C) dapagliflozinin ortalama C_{maks} ve EAA değerleri, benzer özelliklere sahip sağlıklı kontrollerden sırasıyla %40 ve %67 daha yüksektir.

Yaşlılar:

Saksagliptin: Yaşlı hastalarda (65-80 yaş) genç hastalara kıyasla (18-40 yaş) saksagliptin EAA'sı yaklaşık %60 daha yüksektir. Bu durum klinik olarak anlamlı kabul edilmemektedir; dolayısıyla sadece yaş temel alınarak saksagliptin için doz ayarlaması gerekli değildir.

Dapagliflozin: 70 yaşına kadarki hastalarda tek başına yaşa bağlı maruziyette klinik olarak anlamlı bir artış olmamıştır. Bununla birlikte, böbrek fonksiyonlarındaki yaşa bağlı düşüş kaynaklı maruziyette artış beklenebilir. 70 yaşın üzerindeki hastalarda maruziyet ile ilgili sonuçlara varabilmek için yeterli veri mevcut değildir.

Cinsiyet:

Saksagliptin: Kadınlarda saksagliptine sistemik maruziyet yaklaşık %25 daha yüksektir. Erkekler ile kadınlar arasında saksagliptin farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir.

Dapagliflozin: Kadınlarda ortalama dapagliflozin EAA_{ss} değerinin erkeklere oranla %22 daha yüksek olduğu hesaplanmıştır.

İrk:

Saksagliptin: İrkin, saksagliptin ve metabolitinin görünür klerensi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir eşdeğişken olduğu belirlenmemiştir.

Dapagliflozin: Beyaz, Siyah veya Asya ırkları arasında sistemik maruziyet açısından klinik olarak anlamlı farklılıklar görülmemiştir.

Vücut ağırlığı:

Dapagliflozin: Dapagliflozin maruziyetinin daha yüksek vücut ağırlıklarında azaldığı tespit edilmiştir. Bu nedenle düşük vücut ağırlığına sahip hastalarda maruziyette bir miktar artış ve yüksek vücut ağırlığına sahip hastalarda maruziyette bir miktar düşüş olabilir. Bununla birlikte, maruziyetteki bu farklılıklar klinik olarak anlamlı değildir.

Saksagliptin: Vücut ağırlığının saksagliptin maruziyeti üzerinde küçük ve klinik açıdan anlamlı olmayan bir etkisi olmuştur. Kadınlarda saksagliptine sistemik maruziyet değerleri yaklaşık %25 daha yüksek olup, bu fark klinik olarak anlamlı kabul edilmemektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Saksagliptin veya dapagliflozin ile yürütülen klinik dışı çalışmalar güvenlilik farmakolojisi, genotoksisite veya karsinogenisiteyi kapsayan konvansiyonel çalışmalar doğrultusunda insanlar için özel bir tehlike ortaya çıkarmamıştır.

Saksagliptin sinomolgus maymunlarında ekstremitelerde (kuyruk, parmaklar, skrotum ve/veya burun) geri dönüşlü deri lezyonlarına (kabuklanma, ülserleşme ve nekroz) neden olmuştur. Günde 5 mg önerilen insan dozunda saksagliptin ve ana metabolitinin lezyonlar için etki oluşturmayan düzeyi (NOEL) sırasıyla insan maruziyetinin 1 ve 2 katıdır. Deri lezyonlarının klinik ilişkisi bilinmemektedir ve insanlarda deri lezyonları gözlenmemiştir.

Önerilen insan dozunun 7 katından başlayan maruziyetlerde test edilen tüm türlerde dalakta, lenf düğümlerinde ve kemik iliğinde advers sekel bırakmaksızın minimal, progresif olmayan lenfoid hiperplaziye ilişkin bağışıklıkla ilgili bulgular bildirilmiştir.

Saksagliptin, önerilen insan dozunda saksagliptin ve metaboliti için insan maruziyetinin sırasıyla 4 ve 2 katı NOEL değerlerinden daha yüksek dozlarda köpeklerde kanlı/mukuslu feçes ve enteropatiyi içeren gastrointestinal toksisite oluşturmuştur. Dişilerde ve erkeklerde sırasıyla postnatal 92. ve 120. günlere kadar yavruların vücut ağırlığı üzerinde etki tespit edilmiştir.

Üreme toksisitesi ve gelişimsel toksisite

Saksagliptin, toksisitenin açık belirtilerinin olduğu yüksek dozlarda, erkek ve dişi sıçanlarda fertilité üzerinde etkiler göstermiştir. Sıçanlarda veya tavşanlarda değerlendirilen hiçbir dozda saksagliptin teratojenik değildir. Saksagliptin yüksek dozlarda sıçanlarda fetal pelviste ossifikasyonda azalmaya (bir gelişme geriliği) ve önerilen insan dozunda saksagliptin ve ana metaboliti için insan maruziyetinin sırasıyla 303 ve 30 katı NOEL değerleri ile fetal vücut ağırlığında azalmaya (maternal toksisite varlığında) sebep olmuştur. Tavşanlarda saksagliptinin etkisi sadece maternal toksik dozlarda (önerilen insan dozunda saksagliptin ve ana metaboliti için insan maruziyetinin sırasıyla 158 ve 224 katı NOEL değerleri) minör iskelet değişimleri ile sınırlıdır. Sıçanlarda yürütülen pre- ve postnatal gelişim çalışmasında saksagliptin, önerilen insan dozunda saksagliptin ve ana metaboliti için insan maruziyetinin sırasıyla 488 ve 45 katı NOEL değerleri ile maternal toksik dozlarda yavrularda ağırlık azalmasına sebep olmuştur. Dişilerde ve erkeklerde sırasıyla postnatal 92 ve 120. günlere kadar yavruların vücut ağırlığı üzerinde etki tespit edilmiştir.

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

Jüvenil bir çalışmada, dapagliflozin, genç sıçanlara doğumdan sonraki 21. günden itibaren doğumdan sonraki 90. güne kadar doğrudan uygulandığında tüm doz düzeylerinde renal pelvik ve tübüler dilatasyonlar (böbrek ağırlığında dozla ilişkili artışlar ve makroskopik böbrek büyümesi) bildirilmiş; yavrularda, test edilen en düşük dozda maruziyet, maksimum önerilen insan dozunun ≥ 15 katı olmuştur. Jüvenil hayvanlarda gözlenen pelvik ve tübüler dilatasyonlar, yaklaşık 1 aylık iyileşme döneminde tamamen geri dönüşlü olmamıştır.

Anne sıçanlara gebeliğin 6. gününden doğumdan sonraki 21. güne kadar dapagliflozin dozları uygulanmış ve yavrular *rahim içinde* ve emzirme yoluyla ilaca dolaylı olarak maruz

birakılmıştır. İlaç uygulanan dişi hayvanların erişkin yavrularında renal pelvik dilatasyon insidansında veya şiddetinde artış görülmüş; ancak bu etkiler sadece test edilen en yüksek dozda meydana gelmiştir (karşılık gelen anne ve yavru dapagliflozin maruziyetleri maksimum önerilen insan dozunun sırasıyla 1415 ve 137 katı). Bunlar dışındaki gelişimsel toksisite yavruların vücut ağırlıklarında dozla ilgili düşüşler ile sınırlı olmuş ve sadece ≥ 15 mg/kg/gün dozlarında görülmüştür (maksimum önerilen insan dozu değerlerinin ≥ 29 katı yavru maruziyetleri). 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 NOAEL, önerilen insan dozunda insan değerlerinin yaklaşık 19 katı olan maternal sistemik maruziyet ile ilişkilidir.

Tavşanlardaki embriyo-fetal gelişim çalışmalarında dapagliflozin, test edilen dozların herhangi birinde maternal ya da gelişimsel toksisiteye neden olmamıştır. Test edilen en yüksek doz, önerilen insan dozunun yaklaşık 1191 katı sistemik maruziyete karşılık gelmiştir. Dapagliflozin, sıçanlarda, önerilen insan dozunun 1441 katına kadarki maruziyetlerde embriyoletal ya da teratojenik etki göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz (E460i)
Kroskarmelloz sodyum (E468)
Laktoz anhidr (sığır sütünden elde edilmektedir)
Magnezyum stearat (E470b)
Silikon dioksit (E551)
Polivinil alkol (E1203)
Makrogol (3350)
Titanyum dioksit (E171)
Talk (E553b)
Sarı demir oksit (E172)
Kırmızı demir oksit (E172)
Şellak
FD&C mavi #2/İndigo karmin aluminyum lak (E132)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PA/Alu/PVC-Alu blister

Takvimli blister içinde 28 ve 84 film kaplı tabletlik ambalaj boyutları

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. Yapı Kredi Plaza,
B Blok, Kat 3-4 Levent/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2020/113

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.05.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ