

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Dagrafors[®], 5 mg, film tablete
Dagrafors[®], 10 mg, film tablete

INN: dapagliflozin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Dagrafors, film tablete, 5mg

Jedna film tableta sadrži 5mg dapagliflozina (u obliku dapagliflozin propandiol monohidrata).

Dagrafors, film tablete, 10mg

Jedna film tableta sadrži 10mg dapagliflozina (u obliku dapagliflozin propandiol monohidrata).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

	5 mg film tablete	10 mg film tablete
laktoza	48,69 mg	97,38 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Dagrafors, film tablete, 5 mg:

Svetlo braonkastožute, okrugle, bikonveksne film tablete sa utisnutom oznakom „5“ na jednoj strani. Dimenzije tablete: aproksimativno prečnika 7mm.

Dagrafors, film tablete, 10 mg:

Svetlo braonkastožute, ovalne, bikonveksne film tablete sa podeonom crtom na jednoj strani. Na jednoj strani podeone crte se nalazi oznaka „1“, a na drugoj „0“. Tableta se može podeliti na jednake delove. Dimenzije tablete: aproksimativno prečnika 13 x 6.5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Dijabetes melitus tipa 2

Lek Dagrafors je indikovano kod odraslih i dece uzrasta od 10 godina i starije za terapiju nedovoljno dobro kontrolisanog dijabetesa melitusa tipa 2, uz pravilnu ishranu i vežbanje:

- kao monoterapija kada se primena metformina ne smatra prikladnom zbog netolerancije,
- kao dodatak drugim lekovima za lečenje dijabetesa melitusa tipa 2.

Za rezultate ispitivanja koji se odnose na primenu u kombinaciji sa drugim lekovima, dejstva na kontrolu glikemije, kardiovaskularne i renalne događaje, kao i ispitivane populacije, videti odeljke 4.4, 4.5. i 5.1.

Srčana insuficijencija

Lek Dagrafors je indikovano kod odraslih za terapiju simptomatske hronične insuficijencije srca.

Hronična bolest bubrega

Lek Dagrafors je indikovano kod odraslih za terapiju hronične bolesti bubrega.

4.2. Doziranje i način primene

Način primene

Dijabetes melitus tipa 2

Preporučena doza je 10 mg dapagliflozina jednom dnevno.

Kada se dapagliflozin koristi u kombinaciji sa insulinom ili sekretagogom insulina, kao što je sulfonilurea, može se razmotriti manja doza insulina ili sekretagoga insulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Srčana insuficijencija

Preporučena doza je 10 mg dapagliflozina jednom dnevno.

Hronična bolest bubrega

Preporučena doza je 10 mg dapagliflozina jednom dnevno.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze u zavisnosti od funkcije bubrega.

Zbog ograničenog iskustva ne preporučuje se uvođenje terapije dapagliflozinom kod pacijenata sa brzinom glomerularne filtracije (GFR) manjom od 25 mL/min.

Kod pacijenata sa dijabetesom melitusom tipa 2 efikasnost dapagliflozina u snižavanju glukoze se smanjuje ako je GFR < 45 mL/min i verovatno je nema kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem bubrega. Zato, ako GFR padne ispod 45 mL/min, treba razmotriti dodatnu terapiju za snižavanje glukoze kod pacijenata sa dijabetesom melitusom tipa 2 u slučaju da bude potrebna dodatna kontrola glikemije (videti odeljke 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze za pacijente sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre preporučuje se početna doza od 5 mg. Ako se dobro podnosi, doza se može povećati na 10 mg (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Starije osobe (≥ 65 godina)

Ne savetuje se prilagođavanje doze na osnovu starosti.

Pedijatrijska populacija

Nije potrebno prilagođavanje doze u terapiji dijabetesa melitusa tipa 2 kod dece uzrasta 10 godina i starije (videti odeljke 5.1 i 5.2). Nema dostupnih podataka o deci mlađoj od 10 godina.

Još uvek nije utvrđena bezbednost niti efikasnost dapagliflozina u terapiji insuficijencije srca i hroničnog oboljenja bubrega kod dece mlađe od 18 godina. Nema raspoloživih podataka.

Način primene

Dapagliflozin može da se uzima oralno, jednom dnevno u bilo koje doba dana, nezavisno od obroka. Tablete treba progutati sa pola čaše vode. Tableta od 10 mg može da se podeli na dve jednake doze ili radi lakšeg gutanja.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšte napomene

Dapagliflozin ne treba primenjivati kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 1 (videti odeljak „Dijabetička ketoacidoza”).

Oštećenje funkcije bubrega

Zbog ograničenog iskustva ne preporučuje se uvođenje terapije dapagliflozinom kod pacijenata sa brzinom glomerularne filtracije (GFR) manjom od 25 mL/min.

Efikasnost dapagliflozina u snižavanju glukoze zavisi od funkcije bubrega i smanjuje se kod pacijenata kojima je GFR < 45 mL/min i verovatno je nema kod pacijenta sa ozbiljnim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.2, 5.1 i 5.2).

U jednoj kliničkoj studiji sa pacijentima sa dijabetesom melitusom tipa 2 i umerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 mL/min) lečenih dapagliflozinom, neželjene reakcije u vidu povećanja vrednosti kreatinina, fosfora, paratireoidnog hormona (PTH) kao i hipotenzije, javile su se u većem procentu u odnosu na osobe koje su primale placebo.

Oštećenje funkcije jetre

Iskustva iz kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre su ograničena. Izloženost dapagliflozinu je povećana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Primena kod pacijenata kod kojih postoji rizik od smanjenja zapremine tečnosti i/ili hipotenzije

Zbog svog mehanizma delovanja dapagliflozin pojačava diurezu, što može dovesti do umerenog sniženja krvnog pritiska, koje je uočeno u kliničkim ispitivanjima (videti odeljak 5.1). Taj efekat može biti izraženiji kod pacijenata sa veoma visokim koncentracijama glukoze u krvi.

Potreban je oprez kod pacijenata kod kojih sniženje krvnog pritiska izazvano dapagliflozinom može da predstavlja rizik, kao što su to pacijenti na antihipertenzivnoj terapiji koji u anamnezi imaju hipotenziju ili stariji pacijenti.

Kod pacijenata kod kojih su istovremeno prisutna stanja koja mogu da dovedu do smanjenja volumena tečnosti (npr. gastrointestinalne bolesti), preporučuje se pažljivo praćenje stanja volumena (npr. fizikalni pregled, merenje krvnog pritiska, laboratorijske analize uključujući određivanje vrednosti hematokrita i elektrolita). Savetuje se privremeni prekid terapije dapagliflozinom kod pacijenata kojima se javi deplecija volumena dok se on ne koriguje (videti odeljak 4.8).

Dijabetička ketoacidoza

Zabeleženi su retki slučajevi dijabetičke ketoacidoze (DKA), uključujući slučajeve opasne po život i fatalne slučajeve, kod pacijenata lečenih inhibitorima natrijum-glukoznog kotransportera tipa 2 (SGLT2), uključujući dapagliflozin. U nizu slučajeva ispoljavanje ovog stanja je bilo atipično, sa samo umereno povećanim vrednostima glukoze u krvi, ispod 14 mmol/L (250 mg/dL).

Rizik od dijabetičke ketoacidoze se mora uzeti u obzir i kod pojave nespecifičnih simptoma kao što su mučnina, povraćanje, anoreksija, bol u abdomenu, prekomerna žeđ, otežano disanje, zbunjenost,

neuobičajena malaksalost ili pospanost. Ako se ovi simptomi pojave, potrebno je odmah proveriti da li se kod pacijenta radi o ketoacidozi, bez obzira na koncentraciju glukoze u krvi.

Pacijentima sa suspektom ili dijagnostikovanom DKA mora odmah da se prekine terapija dapagliflozinom.

Lečenje treba privremeno prekinuti kod pacijenata koji su hospitalizovani zbog velikih hirurških zahvata ili akutnih ozbiljnih bolesti. Kod ovih pacijenata se preporučuje praćenje ketona. Prednost se daje merenju ketona u krvi, a ne u urinu. Terapija dapagliflozinom može ponovo da se uvede kada se vrednosti ketona normalizuju, a stanje pacijenta stabilizuje.

Pre početka terapije dapagliflozinom potrebno je razmotriti moguće predisponirajuće faktore za ketoacidozu u anamnezi pacijenta

Pacijenti koji mogu biti pod većim rizikom od DKA uključuju pacijente sa niskom rezervom funkcije beta-ćelija pankreasa (npr. pacijenti sa dijabetesom tipa 2 koji imaju nizak nivo C-peptida ili pacijenti sa latentnim autoimunim dijabetesom kod odraslih (Latent Autoimmune Diabetes in Adults, LADA), pacijenti sa pankreatitisom u anamnezi), pacijente sa stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, pacijente kojima su snižene doze insulina i pacijente sa povećanim potrebama za insulinom zbog akutne bolesti, hirurškog zahvata ili prekomernog konzumiranja alkohola. Inhibitore SGLT2 kod ovih pacijenata treba pažljivo primenjivati.

Ne preporučuje se ponovno uvođenje terapije inhibitorom SGLT2 kod pacijenata kod kojih se javi DKA tokom terapije inhibitorom SGLT2, osim ako ne postoji neki drugi jasan uzročni faktor koji je identifikovan i razrešen.

U ispitivanjima dijabetesa melitusa tipa 1 sa dapagliflozinom DKA je zabeležena sa čestom učestalošću. Dapagliflozin ne bi trebalo koristiti u terapiji pacijenata sa dijabetesom tipa 1.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Furnijeova gangrena)

Nakon stavljanja leka u promet prijavljeni su slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa perineuma (poznatog i kao Furnijeova gangrena) kod žena i muškaraca koji su uzimali inhibitore SGLT2 (videti odeljak 4.8). To je retko ali ozbiljno neželjeno dejstvo koje može biti opasno po život i zahteva hitnu hiruršku intervenciju i lečenje antibioticima.

Pacijentima treba savetovati da potraže medicinsku pomoć ako uoče kombinaciju simptoma bola, osetljivosti (na dodir), eritema ili oticanja u genitalnom ili perinealnom području, uz povišenu temperaturu ili slabost. Potrebno je imati na umu da nekrotizirajućem fasciitisu mogu prethoditi urogenitalna infekcija ili perinealni apsces. Ako se sumnja na Furnijeovu gangrenu, treba prekinuti terapiju dapagliflozinom i hitno započeti lečenje (uključujući antibiotike i hirurški debridman).

Infekcije urinarnog trakta

Izlučivanje glukoze urinom može biti povezano sa povećanim rizikom od infekcije urinarnog trakta. Zato kod lečenja pijelonefritisa ili urosepse treba razmotriti privremeni prekid terapije dapagliflozinom.

Starije osobe (≥ 65 godina)

Kod starijih pacijenata može biti povećan rizik od deplecije volumena i veća je verovatnoća da se leče diureticima.

Kod starijih pacijenata postoji veća verovatnoća oštećenja funkcije bubrega i/ili lečenja antihipertenzivnim lekovima koji mogu da izmene funkciju bubrega, kao što su inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE-I) i blokatori receptora angiotenzina II tipa 1 (ARB).

U slučaju oštećenja funkcije bubrega, za starije pacijente važe iste preporuke kao i za sve ostale pacijente (videti odeljke 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).

Insuficijencija srca

Nema iskustava iz kliničkih ispitivanja sa primenom dapagliflozina kod NYHA klase IV klasifikaciji.

Infiltrativna kardiomiopatija

Pacijenti sa infiltrativnom kardiomiopatijom nisu ispitivani.

Hronično oboljenje bubrega

Nema iskustava sa dapagliflozinom u terapiji hroničnog oboljenja bubrega kod pacijenata bez dijabetesa koji nemaju albuminuriju. Pacijenti sa albuminurijom mogu da imaju više koristi od terapije dapagliflozinom.

Amputacije donjih ekstremiteta

U dugotrajnim kliničkim ispitivanjima dijabetesa melitusa tipa 2 sa inhibitorima SGLT2, zabeleženo je povećanje broja slučajeva amputacije donjih ekstremiteta (prvenstveno nožnih prstiju). Nije poznato da li ovo predstavlja dejstvo klase lekova. Sve pacijente sa dijabetesom važno je savetovati o rutinskoj, preventivnoj nezi stopala.

Laboratorijske analize urina

Zbog mehanizma delovanja leka, pacijenti koji uzimaju dapagliflozin imaju pozitivan nalaz testa glukoze u urinu.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Dagrafors sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije

Diuretici

Dapagliflozin može da pojača diuretičko dejstvo tiazida i diuretika Henleove petlje i može da poveća rizik od dehidracije i hipotenzije (videti odeljak 4.4).

Insulin i sekretagozi insulina

Insulin i sekretagozi insulina, poput sulfoniluree, izazivaju hipoglikemiju. Iz tog razloga mogu biti potrebne manje doze insulina ili nekog sekretagoga insulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije, kada se navedeni lekovi primenjuju u kombinaciji sa dapagliflozinom kod pacijenata sa dijabetesom melitusom tipa 2 (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Farmakokinetičke interakcije

Metabolizam dapagliflozina primarno se odvija putem glukuronidne konjugacije koja je posredovana UDP glukuronoziltransferazom 1A9 (UGT1A9).

U *in vitro* studijama, dapagliflozin nije inhibirao citohrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, niti je indukovao CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4. Zato se ne očekuje da bi dapagliflozin mogao da izmeni metabolički klirens istovremeno primenjenih lekova koje ovi enzimi metabolišu.

Uticaj drugih lekova na dapagliflozin

Ispitivanja interakcija sprovedena sa zdravim ispitanicima, uglavnom sa primenom jedne doze, ukazuju na to da metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, vogliboz, hidrohloriazid, bumetanid, valsartan i simvastatin ne menjaju farmakokinetiku dapagliflozina.

Nakon istovremene primene dapagliflozina sa rifampicinom (induktorom različitih aktivnih transportera i enzima koji metabolišu lekove), primećeno je smanjenje sistemske izloženosti (PIK) dapagliflozinu od 22%, ali bez klinički značajnog dejstva na izlučivanje glukoze urinom tokom 24 časa. Ne preporučuje se prilagođavanje doze. Ne očekuje se klinički značajno dejstvo sa drugim induktorima (npr. karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom).

Nakon istovremene primene dapagliflozina sa mefenaminskom kiselinom (inhibitor UGT1A9), zabeleženo je povećanje sistemske izloženosti dapagliflozinu od 55%, ali bez klinički značajnog dejstva na izlučivanje glukoze urinom tokom 24 časa. Ne preporučuje se prilagođavanje doze.

Uticaj dapagliflozina na druge lekove

Dapagliflozin može da poveća renalno izlučivanje litijuma i koncentracija litijuma u krvi može da bude smanjena. Nakon uvođenja i promena doza dapagliflozina treba češće kontrolisati koncentracije litijuma u serumu. Uputite pacijenta lekaru koji je propisao litijum radi praćenja koncentracija litijuma.

U ispitivanjima interakcija sprovedenim sa zdravim ispitanicima, uglavnom sa primenom jedne doze, dapagliflozin nije izmenio farmakokinetiku metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidrohloriazida, bumetanida, valsartana, digoksina (supstrata Pgp-a) i varfarina (S-varfarina, supstrata CYP2C9), kao ni antikoagulantni efekat varfarina mereno INR-om. Kombinacija jedne doze dapagliflozina od 20 mg i simvastatina (supstrata CYP3A4) dovela je do povećanja PIK-a simvastatina za 19% i povećanja PIK-a simvastatinske kiseline za 31%. Povećanje izloženosti simvastatinu i simvastatinskoj kiselinu ne smatra se klinički značajnim.

Interferencija sa 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) testom

Ne preporučuje se praćenje kontrole glikemije pomoću 1,5-AG testa zato što merenja pomoću 1,5-AG nisu pouzdana za procenu kontrole glikemije kod pacijenata koji uzimaju SGLT2 inhibitore. Preporučuje se primena alternativnih metoda za praćenje kontrole glikemije.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcije su sprovedene samo na odraslim pacijentima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primeni dapagliflozina kod trudnica. Ispitivanja na pacovima su pokazala toksično dejstvo na bubrege u razvoju u vremenskom periodu koji odgovara drugom i trećem tromesečju trudnoće kod ljudi (videti odeljak 5.3). Zbog toga se upotreba dapagliflozina ne preporučuje tokom drugog i trećeg tromesečja trudnoće.

Kada se utvrdi trudnoća, terapiju dapagliflozinom treba prekinuti.

Laktacija

Nije poznato da li se dapagliflozin i/ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci dobijeni kod životinja pokazali su da dolazi do izlučivanja dapagliflozina/metabolita u mleko, kao i do farmakološki posredovanih dejstava leka kod dojenih mladunaca (videti odeljak 5.3). Ne može se isključiti rizik po novorođenče/bebu. Dapagliflozin se ne

sme koristiti tokom dojenja.

Fertilitet

Nije ispitivan uticaj dapagliflozina na plodnost kod ljudi. Kod mužjaka i ženki pacova, dapagliflozin nije ispoljio nikakav uticaj na fertilitet pri bilo kojoj ispitivanoj dozi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Dapagliflozin nema nikakav ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama. Pacijente treba upozoriti na rizik od hipoglikemije kada se dapagliflozin koristi u kombinaciji sa sulfonilureom ili insulinom.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Dijabetes melitus tipa 2

U kliničkim ispitivanjima kod dijabetesa tipa 2 dapagliflozinom je lečeno više od 15000 pacijenata.

Primarna procena bezbednosti i tolerancije sprovedena je u sklopu unapred određene analize objedinjenih podataka iz 13 kratkoročnih (do 24 nedelje) ispitivanja kontrolisanih placebo, u kojima je 2360 ispitanika lečeno dapagliflozinom od 10 mg, dok je njih 2295 primalo placebo.

U studiji kardiovaskularnih ishoda dapagliflozina kod dijabetesa melitusa tipa 2 (studija DECLARE, videti odeljak 5.1) 8574 pacijenta je primalo dapagliflozin od 10 mg, a njih 8569 je dobijalo placebo tokom medijane vremena izloženosti od 48 meseci. Izloženost dapagliflozinu iznosila je ukupno 30623 pacijent-godina.

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije u svim kliničkim ispitivanjima bile su genitalne infekcije.

Srčana insuficijencija

U studiji kardiovaskularnih ishoda dapagliflozina kod pacijenata sa insuficijencijom srca i smanjenim udelom protoka (studija DAPA-HF), 2368 pacijenata je lečeno dapagliflozinom od 10 mg, a 2368 pacijenata je dobijalo placebo tokom medijane vremena izloženosti od 18 meseci. Populacija pacijenata je obuhvatala pacijente sa dijabetesom melitusom tipa 2 i one bez dijabetesa, sa eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m².

U studiji kardiovaskularnih ishoda kod primene dapagliflozina, sprovedenoj kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i ejekcionom frakcijom leve komore $> 40\%$ (DELIVER) 3126 pacijenata je lečeno dapagliflozinom u dozi od 10 mg, dok je 3127 pacijenata primalo placebo, tokom medijane izloženosti od 27 meseci. Populacija pacijenata je uključivala pacijente sa dijabetes melitusom tip 2 i pacijente bez dijabetesa, i pacijente kojima je eGFR bio ≥ 25 mL/min/1,73 m².

Ukupan bezbednosni profila dapagliflozina kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom bio je u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom dapagliflozina.

Hronično oboljenje bubrega

U studiji renalnih ishoda dapagliflozina kod pacijenata sa hroničnim oboljenjem bubrega (studija DAPA-CKD), 2149 pacijenata je lečeno dapagliflozinom od 10 mg, a 2149 pacijenata je dobijalo placebo tokom medijane vremena izloženosti od 27 meseci. Populacija pacijenata je obuhvatala pacijente sa dijabetesom melitusom tipa 2 i one bez dijabetesa, sa eGFR ≥ 25 do ≤ 75 mL/min/1,73 m² i albuminurijom (odnos albumin/kreatinin [UACR] ≥ 200 i ≤ 5000 mg/g). Lečenje se nastavljalo u slučaju da eGFR padne do nivoa ispod 25 mL/min/1,73 m².

Ukupan bezbednosni profil dapagliflozina kod pacijenata sa hroničnim oboljenjem bubrega bio je u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom dapagliflozina.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije primećene su u placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima i praćenju nakon stavljanja leka u promet. Nijedna od njih nije bila povezana sa dozom. Neželjene reakcije u nastavku su navedene prema učestalosti i klasi sistema organa:

- veoma često ($\geq 1/10$),
- često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$),
- veoma retko ($< 1/10000$),
- nepoznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Tabela 1. Neželjene reakcije u placebo kontrolisanim kliničkim studijama^a i periodu nakon stavljanja leka u promet

Klasa sistema organa	Veoma često	Često[*]	Povremeno^{**}	Retko	Veoma retko
Infekcije i infestacije		Vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije ^{*,b,c} Infekcija urinarnog trakta ^{*,b,d}	Gljivična infekcija ^{**}		Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Furnijeova gangrena) ^{b,i}
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hipoglikemija (kada se primenjuje sa sulfonilureom ili insulinom) ^b		Deplecija volumena ^{b,e} Žeđ ^{**}	Diabetiča ketoacidoza (kada se primenjuje kod dijabetes melitusa tipa 2) ^{b,i,k}	
Poremećaji nervnog sistema		Vrtoglavica			
Gastrointestinalni poremećaji			Opstipacija ^{**} Suva usta ^{**}		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip ^l			Angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Bol u leđima [*]			
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		Disurija Poliurija ^{*,f}	Nokturija ^{**}		Tubulointersticijalni nefritis
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Vulvovaginalni pruritus ^{**} Genitalni pruritus ^{**}		
Ispitivanja		Povećan hematokrit ^g Smanjen renalni klirens kreatinina	Povećana vrednost kreatinina u krvi tokom početne		

		tokom početne terapije ^b Dislipidemija ^h	terapije ^{**b} Povećana vrednost uree u krvi ^{**} Smanjenje telesne mase ^{**}		
--	--	---	--	--	--

^a Tabela prikazuje podatke do 24 nedelje lečenja (kratkoročni podaci) bez obzira na terapiju za hitnu kontrolu neregulirane glikemije.

^b Za dodatne informacije videti odgovarajući odeljak u nastavku.

^c Vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije uključuju npr. prethodno definisane preporučene termine: vulvovaginalna gljivična infekcija, vaginalna infekcija, balanitis, genitalna gljivična infekcija, vulvovaginalna kandidijaza, vulvovaginitis, kandidijalni balanitis, genitalna kandidijaza, genitalna infekcija, genitalna infekcija kod muškaraca, infekcija penisa, vulvitis, bakterijski vaginitis, apsces vulve.

^d Infekcije urinarnog trakta uključuju sledeće preporučene termine, navedene prema redosledu učestalosti: infekcije urinarnog trakta, cistitis, infekcije urinarnog trakta čiji je uzročnik *Escherichia*, infekcije genitourinarnog trakta, pijelonefritis, trigonitis, uretritis, infekcija bubrega i prostatitis.

^e Deplecija volumena uključuje, npr. unapred određene poželjne termine: dehidracija, hipovolemija, hipotenzija

^f Poliurija uključuje preporučene termine: polakiurija, poliurija, povećano izlučivanje urina.

^g Prosečna promena vrednosti hematokrita u odnosu na početnu vrednost bila je 2,30 % kod primene dapagliflozina od 10 mg u odnosu na -0,33% kod primene placeba. Vrednosti hematokrita >55 % zabeležene su kod 1,3 % ispitanika lečenih dapagliflozinom od 10 mg u odnosu na 0,4% ispitanika koji su primali placebo.

^h Prosečna promena procentualne vrednosti u odnosu na početnu vrednost kod primene dapagliflozina od 10 mg u odnosu na placebo, iznosila je: ukupni holesterol 2,5% u odnosu na 0,0%; HDL holesterol 6,0% u odnosu na 2,7%; LDL holesterol 2,9% u odnosu na -1,0%; trigliceridi -2,7% u odnosu na -0,7%.

ⁱ Videti odeljak 4.4

^j Neželjena reakcija je primećena tokom praćenja nakon stavljanja leka u promet. Osip uključuje sledeće preporučene termine, navedene prema redosledu učestalosti u kliničkim studijama: osip, generalizovani osip, osip sa pruritisom, makularni osip, makulopapularni osip, pustularni osip, vezikularni osip i eritematozni osip. U kliničkim ispitivanjima kontrolisanim aktivnim lekom i placebo (dapagliflozin, N = 5936, sve kontrole, N = 3403), učestalost osipa bila je slična kod dapagliflozina (1,4%) i svih kontrola (1,4%).

^k Zabeleženo u ispitivanju kardiovaskularnih ishoda sprovedenom sa pacijentima sa dijabetesom melitusom tipa 2 (DECLARE). Učestalost se zasniva na godišnjoj stopi.

* Zabeleženo kod $\geq 2\%$ ispitanika i $\geq 1\%$ češće, a kod najmanje više od 3 ispitanika koji su primali 10 mg dapagliflozina, nego kod primene placeba.

** Zabeleženo od strane ispitivača kao moguće povezano, verovatno povezano ili povezano sa ispitivanom terapijom i prijavljeno kod $\geq 0,2\%$ ispitanika i $\geq 0,1\%$ češće, odnosno kod najmanje više od 3 ispitanika lečenih dapagliflozinom od 10 mg, u poređenju sa placebo.

Dodatne informacije

Vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije

U objedinjenim podacima o bezbednosti iz 13 ispitivanja, vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije zabeležene su kod 5,5% ispitanika koji su primali dapagliflozin od 10 mg i kod 0,6% ispitanika koji su primali placebo. Infekcije su većinom bile blage do umerene pa su ispitanici odgovorili na početni ciklus standardnog lečenja i retko su morali da prekinu lečenje dapagliflozinom. Ove infekcije su bile češće kod žena (kod 8,4% onih lečenih dapagliflozinom i kod 1,2% onih koje su primale placebo), dok je kod ispitanika sa infekcijom u anamnezi postojala veća verovatnoća ponovnog razvoja infekcije.

U studiji DECLARE, broj pacijenata sa ozbiljnim neželjenim događajima genitalnih infekcija bio je mali i uravnotežen: po 2 pacijenta u grupi koja je primala dapagliflozin i onoj koja je primala placebo.

U studiji DAPA-HF nijedan pacijent nije prijavio ozbiljne neželjene događaje u vezi sa genitalnim infekcijama u grupi koja je primala dapagliflozin, niti u grupi koja je primala placebo. Kod 7 pacijenata (0,3%) javili su se neželjeni događaji koji su doveli do prekida terapije zbog genitalnih infekcija u grupi koja je primala dapagliflozin, a nije bilo nijednog u grupi koja je primala placebo. U DELIVER studiji, ozbiljan neželjeni događaj genitalne infekcije prijavio je po jedan (<0,1 %) pacijent u svakoj terapijskoj grupi. U dapagliflozin grupi je bilo 3 (< 0,1 %) pacijenata sa neželjenim događajima koji su doveli do prekida lečenja usled genitalnih infekcija i nijedan u placebo grupi.

U studiji DAPA-CKD bilo je 3 pacijenta (0,1%) sa ozbiljnim neželjenim događajima u vezi sa genitalnim infekcijama u grupi koja je primala dapagliflozin i nijedan u grupi koja je primala placebo.

Kod 3 pacijenata (0,1%) javili su se neželjeni događaji koji su doveli do prekida terapije zbog genitalnih infekcija u grupi koja je primala dapagliflozin, a nije bilo nijednog u grupi koja je primala placebo. Ozbiljni neželjeni događaji genitalnih infekcija ili neželjena dejstva koja bi dovela do prekida terapije zbog genitalnih infekcija nisu zabeleženi ni kod jednog pacijenta bez dijabetesa.

Prijavljeni su slučajevi fimoze/stečene fimoze u vezi sa genitalnim infekcijama, a u nekim slučajevima bilo je potrebno obaviti obrezivanje.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Furnijeova gangrena)

Nakon pojave leka na tržištu zabeleženi su slučajevi Furnijeove gangrene kod pacijenata koji su uzimali inhibitore SGLT2, uključujući dapagliflozin (videti odeljak 4.4).

U studiji DECLARE u kojoj je učestvovalo 17160 pacijenata sa dijabetesom melitusom tipa 2 tokom medijane vremena izloženosti od 48 meseci, ukupno je prijavljeno 6 slučajeva Furnijeove gangrene, jedan u grupi pacijenata lečenih dapagliflozinom i 5 u grupi koja je primala placebo.

Hipoglikemija

Učestalost hipoglikemije zavisila je od vrste osnovnog lečenja dijabetesa melitusa koje se primenjivalo u kliničkim ispitivanjima dijabetesa melitusa.

U ispitivanjima u kojima je dapagliflozin primenjen kao monoterapija ili kao dodatna terapija sitagliptinu (sa ili bez metformina), učestalost blažih epizoda hipoglikemije bila je slična (< 5%) u svim ispitivanim grupama, uključujući i onu koja je primala placebo do 102. nedelje lečenja. U svim ispitivanjima teže epizode hipoglikemije su bile povremene i slične među grupama koje su primale dapagliflozin ili placebo. U ispitivanjima u kojima je primenjivan kao dodatna terapija lečenju sulfonilureom odnosno insulinom zabeležene su više stope hipoglikemije (videti odeljak 4.5). U ispitivanju ovog leka u obliku dodatne terapije glimepiridu u 24. i 48. nedelji blaže epizode hipoglikemije češće su beležene u grupi koja je primala 10 mg dapagliflozina i glimepirid (6,0% i 7,9%, tim redosledom), nego u grupi koja je primala placebo u kombinaciji sa glimepiridom (2,1% i 2,1%).

U ispitivanju leka u obliku dodatne terapije insulinu, kod ispitanika lečenih dapagliflozinom 10 mg u kombinaciji sa insulinom, prijavljene su epizode jake hipoglikemije kod 0,5% ispitanika u 24. nedelji, i kod 1,0% ispitanika u 104. nedelji, a kod 0,5% ispitanika lečenih kombinacijom placeba i insulina u 24. i 104. nedelji. Kod ispitanika koji su primali 10 mg dapagliflozina u kombinaciji sa insulinom manje epizode hipoglikemije su prijavljene kod 40,3% ispitanika u 24. nedelji i kod 53,1% ispitanika u 104. nedelji, a kod ispitanika koji su primali placebo u kombinaciji sa insulinskom terapijom, manje epizode hipoglikemije su prijavljene kod 34,0% ispitanika u 24. nedelji i kod 41,6% ispitanika u 104. nedelji.

U studiji u kojoj je dapagliflozin primenjen u kombinaciji sa metforminom i sulfonilureom, u trajanju do 24 nedelje, nisu prijavljene epizode jake hipoglikemije. Manje epizode hipoglikemije su bile zabeležene kod 12,8% ispitanika koji su primali 10 mg dapagliflozina u kombinaciji sa metforminom i sulfonilureom, i kod 3,7% ispitanika koji su primali placebo u kombinaciji sa metforminom i sulfonilureom.

U studiji DECLARE nije zapažen povećan rizik od jake hipoglikemije uz terapiju dapagliflozinom u poređenju sa placebo. Epizode velike hipoglikemije prijavljene su kod 58 (0,7%) pacijenata lečenih dapagliflozinom i kod 83 (1,0%) pacijenta koji su primali placebo.

U studiji DAPA-HF, epizode velike hipoglikemije su zabeležene kod 4 pacijenta (0,2%) u obe terapijske grupe, sa dapagliflozinom i placebo, i primećene su samo kod pacijenata sa dijabetesom melitusom tipa 2.

U studiji DELIVER glavni događaji hipoglikemije su prijavljeni kod 6 (0,2%) pacijenata u grupi koja je primala dapagliflozin i 7 (0,2%) u grupi koja je primala placebo. Glavni događaji hipoglikemije primećeni su samo kod pacijenata sa dijabetesom melitusom tip 2.

U studiji DAPA-CKD, epizode velike hipoglikemije su zabeležene kod 14 pacijenata (0,7%) u grupi koja je primala dapagliflozin i 28 pacijenata (1,3%) u grupi koja je primala placebo, i zabeležene su samo kod pacijenata sa dijabetesom melitusom tipa 2.

Deplecija volumena

U objedinjenim podacima o bezbednosti iz 13 ispitivanja, reakcije koje su ukazivale na depleciju volumena (uključujući prijave dehidracije, hipovolemije ili hipotenzije) zabeležene su kod 1,1% ispitanika koji su primali 10 mg dapagliflozina, odnosno kod 0,7% ispitanika koji su primali placebo. Ozbiljne reakcije javile su se kod < 0,2% ispitanika, podjednako među onima koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg i onima koji su primali placebo (videti odeljak 4.4).

U studiji DECLARE, broj pacijenata sa događajima koji su ukazivali na depleciju volumena bio je ujednačen među lečenim grupama: 213 (2,5%) u grupi lečenoj dapagliflozinom i 207 (2,4%) u onoj koja je primala placebo. Ozbiljni neželjeni događaji prijavljeni su kod 81 pacijenta (0,9%) lečenog dapagliflozinom i 70 (0,8%) onih koji su primali placebo. Događaji su generalno bili ravnomerno raspoređeni na terapijske grupe u svim podgrupama prema uzrastu, primeni diuretika, krvnom pritisku i primeni inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE-I) / blokatora receptora angiotenzina II tipa 1 (ARB). Među pacijentima koji su na početku ispitivanja imali eGFR < 60 mL/min/1,73 m² zabeleženo je 19 ozbiljnih neželjenih događaja koji su ukazivali na depleciju volumena u grupi lečenoj dapagliflozinom i 13 događaja u grupi koja je primala placebo.

U studiji DAPA-HF, broj pacijenata sa događajima koji su ukazivali na depleciju volumena bio je 170 (7,2%) u grupi lečenoj dapagliflozinom i 153 (6,5%) u grupi koja je primala placebo. Bilo je manje pacijenata sa ozbiljnim događajima sa simptomima koji ukazuju na depleciju volumena u grupi lečenoj dapagliflozinom (23 [1,0%]) nego u grupi koja je primala placebo (38 [1,6%]). Rezultati su bili slični bez obzira na prisustvo dijabetesa na početku ispitivanja i početne vrednosti eGFR.

U DELIVER studiji, broj pacijenata sa ozbiljnim događajima sa simptomima koji ukazuju na depleciju volumena bio je 35 (1,1%) u dapagliflozin grupi i 31 (1,0%) u placebo grupi.

U studiji DAPA-CKD, broj pacijenata sa događajima koji su ukazivali na depleciju volumena bio je 120 (5,6%) u grupi lečenoj dapagliflozinom i 84 (3,9%) u grupi koja je primala placebo. Bilo je 16 pacijenata (0,7%) sa ozbiljnim događajima sa simptomima koji su ukazivali na depleciju volumena u grupi lečenoj dapagliflozinom i 15 pacijenata (0,7%) u grupi koja je primala placebo.

Diabetička ketoacidoza kod dijabetesa melitusa tipa 2

U studiji DECLARE sa medijanom vremena izloženosti od 48 meseci, slučajevi diabetičke ketoacidoze (DKA) zabeleženi su kod 27 pacijenata u grupi koja je primala 10 mg dapagliflozina i kod 12 pacijenata u grupi koja je primala placebo. Ti događaji su bili ravnomerno raspoređeni tokom celokupnog perioda trajanja studije. Od 27 pacijenata u grupi koja je primala dapagliflozin kod kojih je zabeležen DKA, njih 22 su u trenutku nastupanja događaja istovremeno primali insulinsku terapiju. Precipitirajući faktori za razvoj DKA bili su u skladu sa očekivanjima za populaciju pacijenata sa dijabetesom melitusom tipa 2 (videti odeljak 4.4).

U studiji DAPA-HF, događaji povezani sa DKA zabeleženi su kod 3 pacijenta sa dijabetesom melitusom tipa 2 u grupi pacijenata lečenih dapagliflozinom i nijedan slučaj u grupi koja je dobijala placebo.

U DELIVER studiji, događaji DKA prijavljeni su kod 2 pacijenta sa dijabetesom melitusom tipa 2 u dapagliflozin grupi, a nije ih bilo u placebo grupi.

U studiji DAPA-CKD, događaji povezani sa DKA nisu bili zabeleženi kod pacijenata u grupi lečenoj dapagliflozinom i zabeleženi su kod 2 pacijenta sa dijabetesom melitusom tipa 2 u grupi koja je primala placebo.

Infekcije urinarnog trakta

U objedinjenim podacima o bezbednosti iz 13 studija, infekcije urinarnog trakta češće su prijavljivane

kod primene 10 mg dapagliflozina u poređenju sa placebo (4,7% u poređenju sa 3,5%; videti odeljak 4.4). Infekcije su većinom bile blage do umerene pa su ispitanici odgovorili na početni ciklus standardnog lečenja i retko su morali da prekinu lečenje dapagliflozinom. Ove infekcije su bile češće kod žena, dok je kod ispitanika sa infekcijom u anamnezi postojala veća verovatnoća ponovnog razvoja infekcije.

U studiji DECLARE ozbiljne infekcije urinarnog trakta prijavljene su ređe kod primene 10 mg dapagliflozina nego kod primene placeba: 79 događaja (0,9%) naspram 109 događaja (1,3%).

U studiji DAPA-HF, broj pacijenata sa događajima koji su ukazivali na ozbiljne infekcije urinarnog trakta bio je 14 (0,6%) u grupi lečenoj dapagliflozinom i 17 (0,7%) u grupi koja je primala placebo. Kod 5 pacijenata (0,2%) javili su se neželjeni događaji koji su doveli do prekida terapije zbog infekcija urinarnog trakta u svakoj grupe, onoj koja je primala dapagliflozin i onoj koja je primala placebo.

U DELIVER studiji, broj pacijenata sa ozbiljnim neželjenim događajima sa infekcijama urinarnog trakta bio je 41 (1,3%) u dapagliflozin grupi i 37 (1,2%) u placebo grupi. U dapagliflozin grupi je bilo 13 (0,4%) pacijenata sa neželjenim događajima koji su doveli do prekida lečenja usled infekcija urinarnog trakta, dok ih je u grupi koja je primala placebo bilo 9 (0,3%).

U studiji DAPA-CKD, broj pacijenata sa ozbiljnim neželjenim događajima urinarnog trakta bio je 29 (1,3%) u grupi lečenoj dapagliflozinom i 18 (0,8%) u grupi koja je primala placebo. Kod 8 pacijenata (0,4%) javili su se neželjeni događaji koji su doveli do prekida terapije zbog infekcija urinarnog trakta u grupi koja je primala dapagliflozin i kod 3 pacijenta (0,1%) u grupi koja je primala placebo. Broj pacijenata bez dijabetesa kod kojih su zabeleženi ozbiljni neželjeni događaji sa infekcijama urinarnog trakta ili neželjeni događaji koji su doveli do obustavljanja terapije usled infekcija urinarnog trakta bio je sličan u obe terapijske grupe (6 [0,9%] naspram 4 [0,6%] za ozbiljne neželjene događaje i 1 [0,1%] naspram 0 za događaje koji su doveli do prekida terapije u grupama koje su primale dapagliflozin i placebo, tim redosledom).

Povećane vrednosti kreatinina

Neželjene reakcije povezane sa povećanim vrednostima kreatinina su grupisane (npr. smanjen bubrežni klirens kreatinina, oštećenje funkcije bubrega, povećan nivo kreatinina u krvi i smanjena brzina glomerularne filtracije). Ovako grupisane reakcije prijavljene su kod 3,2% pacijenata koji su primali 10 mg dapagliflozina, odnosno kod 1,8% pacijenata koji su primali placebo. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega ili blagim oštećenjem funkcije bubrega (početna vrednost eGFR \geq 60 mL/min/1,73 m²) ovako grupisane reakcije prijavljene su kod 1,3% pacijenata koji su primali 10 mg dapagliflozina i kod 0,8% pacijenata koji su primali placebo. Te reakcije imale su veću učestalost kod pacijenata sa početnom vrednošću eGFR \geq 30 i $<$ 60 mL/min/1,73 m² (18,5% pacijenata koji su primali 10 mg dapagliflozina naspram 9,3% onih koji su primali placebo).

Dalja procena pacijenata kod kojih su se javili neželjeni događaji u vezi sa bubrežima pokazala je da su se kod većine njih vrednosti kreatinina u serumu promenile za \leq 44 mikromola/L (\leq 0,5 mg/dL) u odnosu na početne vrednosti. Porast nivoa kreatinina je, uopšteno uzevši, bio prolazan tokom kontinuiranog lečenja ili reverzibilan nakon prekida lečenja.

U studiji DECLARE koja je uključivala starije pacijente i pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega (eGFR manji od 60 mL/min/1,73 m²), eGFR se u obe lečene grupe smanjivao tokom vremena. Nakon godinu dana, srednja vrednost eGFR bila je nešto niža, a nakon 4 godine nešto viša u grupi lečenoj dapagliflozinom u odnosu na onu koja je primala placebo.

U DAPA-HF i DELIVER studiji, eGFR se smanjivao tokom vremena u obe grupe, onoj koja primala dapagliflozin i onoj koja je primala placebo. U DAPA-HF, početno smanjenje srednje vrednosti eGFR bilo je -4,3 mL/min/1,73 m² u grupi koja je primala dapagliflozin i -1,1 mL/min/1,73 m² u grupi koja je primala placebo. U 20. mesecu promena u odnosu na početnu vrednost eGFR bila je slična u obe terapijske grupe: -5,3 mL/min/1,73 m² za dapagliflozin i -4,5 mL/min/1,73 m² za placebo.

U DELIVER studiji, smanjenje srednje vrednosti eGFR tokom jednog meseca iznosilo je -3,7

mL/min/1,73 m² u dapagliflozin grupi i -0,4 mL/min/1,73 m² u placebo grupi. Promena vrednosti eGFR od početka ispitivanja do 24. meseca bila je slična u obe terapijske grupe: -4,2 mL/min/1,73 m² u dapagliflozin grupi i -3,2 mL/min/1,73 m² u placebo grupi.

U studiji DAPA-CKD, eGFR se smanjivao tokom vremena u obe grupe, onoj koja primala dapagliflozin i onoj koja je primala placebo. Početno smanjenje (14. dana) srednje vrednosti eGFR bilo je -4,0 mL/min/1,73 m² u grupi koja je primala dapagliflozin i -0,8 mL/min/1,73 m² u grupi koja je primala placebo. U 28. mesecu promena u odnosu na početnu vrednost eGFR bila je -7,4 mL/min/1,73 m² u grupi koja je primala dapagliflozin i -8,6 mL/min/1,73 m² u grupi koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija

Bezbednosni profil dapagliflozina zabeležen u kliničkim ispitivanjima kod dece uzrasta 10 godina i starije sa dijabetesom melitusom tipa 2 (videti odeljak 5.1) bio je sličan onome koji je zabeležen u ispitivanjima sa odraslim ispitanicima.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Dapagliflozin nije imao toksičnih efekata kod zdravih ispitanika pri primeni pojedinačnih oralnih doza do 500 mg (50 puta većih od maksimalne preporučene doze kod ljudi). Kod ovih ispitanika se glukoza mogla utvrditi u urinu u vremenskom periodu koji je zavisio od doze (najmanje 5 dana za dozu od 500 mg), bez izveštaja o dehidraciji, hipotenziji ili disbalansu elektrolita, kao i bez klinički značajnog uticaja na QTc interval. Incidenca hipoglikemije bila je slična kao kod primene placeba. U kliničkim ispitivanjima u kojima su doze do 100 mg (10 puta veće od maksimalne preporučene doze kod ljudi), primenjivane tokom 2 nedelje kod zdravih ispitanika i ispitanika sa dijabetesom tipa 2, incidenca hipoglikemije bila je nešto viša nego kod ispitanika koji su primali placebo i nije bila povezana sa dozom. Stope neželjenih događaja, uključujući dehidraciju i hipotenziju, bile su slične kao kod ispitanika koji su primali placebo, i nisu primećene klinički značajne promene laboratorijskih parametara povezane sa dozom, uključujući vrednosti elektrolita u serumu i biohemijske markere funkcije bubrega.

Terapija

U slučaju predoziranja treba uvesti odgovarajuću suportivnu terapiju u skladu sa kliničkim statusom pacijenta. Uklanjanje dapagliflozina hemodijalizom nije ispitivano.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: lekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu (antidijabetici); inhibitori natrijumglukoznog kotransportera 2 (SGLT2)

ATC šifra: A10BK01

Mehanizam dejstva:

Dapagliflozin je vrlo snažan (Ki: 0,55 nM), selektivan i reverzibilan inhibitor SGLT2.

Inhibicija SGLT2 dapagliflozinom smanjuje reapsorpciju glukoze iz glomerularnog filtrata u proksimalnim bubrežnim tubulama uz istovremeno smanjenje reapsorpcije natrijuma što dovodi do urinarne ekskrecije glukoze i osmotske diureze. Dapagliflozin tako povećava isporuku natrijuma u distalne tubule što povećava tubuloglomerularnu povratnu vezu i smanjuje intraglomerularni pritisak. U kombinaciji sa osmotskom diurezom, to dovodi do smanjenja preopterećenja volumena, snižavanja krvnog pritiska i manjeg prethodnog i naknadnog opterećenja srca (*preload* i *afterload*), što može da ima korisna dejstva na srčano remodelovanje i dijastolnu funkciju, i očuvanje funkcije bubrega. Korisna dejstva dapagliflozina po srce i bubrege nisu isključivo zavisna od njegovog dejstva na snižavanje glukoze i nisu ograničena na pacijente sa dijabetesom, kako je pokazano u studijama DAPA-HF, DELIVER i DAPA-CKD. Drugi efekti uključuju povećanje hematokrita i smanjenje telesne mase.

Dapagliflozin poboljšava koncentraciju glukoze u plazmi, kako natašte, tako i postprandijalno, smanjujući reapsorpciju glukoze u bubrezima što dovodi do izlučivanja glukoze urinom. Ovakva ekskrecija glukoze (glukozurično dejstvo) vidljiva je posle prve doze, ona traje tokom doznog intervala od 24 časa i održava se tokom trajanja terapije. Količina glukoze koja se eliminiše putem bubrega pomoću ovog mehanizma zavisi od koncentracije glukoze u krvi i brzine glomerularne filtracije (GFR). Na taj način, kod ispitanika sa normalnom koncentracijom glukoze u krvi, dapagliflozin ima sklonost ka izazivanju hipoglikemije. Dapagliflozin ne ometa normalnu endogenu proizvodnju glukoze koja predstavlja odgovor na hipoglikemiju. Dapagliflozin deluje nezavisno od sekrecije insulina i dejstva insulina. U kliničkim ispitivanjima sa dapagliflozinom, uočeno je poboljšanje procene modela homeostaze za funkciju beta ćelija (HOMA beta-cell).

SGLT2 je selektivno izražen u bubrezima. Dapagliflozin ne inhibira druge transportere glukoze koji su važni za transport glukoze u periferna tkiva i on je > 1400 puta selektivniji za SGLT2 u odnosu na SGLT1, glavni transporter u crevima odgovoran za apsorpciju glukoze.

Farmakodinamski efekti

Kod zdravih ispitanika i ispitanika sa dijabetesom melitusom tipa 2 nakon primene dapagliflozina primećeno je povećanje količine glukoze izlučene urinom. Kod ispitanika sa dijabetesom melitusom tipa 2 koji su tokom 12 nedelja primali 10 mg dapagliflozina dnevno, u urinu je izlučivano oko 70 g glukoze dnevno (što odgovara 280 kcal/dan). Znaci održanog izlučivanja glukoze zabeleženi su kod ispitanika sa dijabetesom melitusom tipa 2 koji su primali 10 mg dapagliflozina dnevno u trajanju do 2 godine.

Ovo izlučivanje glukoze urinom, podstaknuto dapagliflozinom, dovodi i do osmotske diureze i povećanja količine urina kod ispitanika sa dijabetesom melitusom tipa 2. Povećanje količine urina kod ispitanika sa dijabetesom melitusom tipa 2 lečenih primenom 10 mg dapagliflozina održano je do 12. nedelje i iznosilo je približno 375 mL/dan. Povećanje količine urina bilo je povezano sa blagim i prolaznim povećanjem izlučivanja natrijuma putem urina koje nije bilo praćeno promenama koncentracije natrijuma u serumu.

Izlučivanje mokraćne kiseline putem urina takođe se privremeno povećalo (tokom 3–7 dana), a bilo je praćeno trajnim smanjenjem koncentracije mokraćne kiseline u serumu. U 24. nedelji smanjenje koncentracije mokraćne kiseline u serumu se kretalo od -48,3 do -18,3 mikromola/L (od -0,87 do -0,33 mg/dL).

Klinička efikasnost i bezbednost

Dijabetes melitus tipa 2

Sastavni deo terapije dijabetesa melitusa tipa 2 čine i poboljšanje kontrole glikemije i smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Kako bi se utvrdio efekat na glikemiju i bezbednost dapagliflozina, sprovedeno je 14 dvostruko slepih, randomizovanih, kontrolisanih kliničkih ispitivanja sa 7056 odraslih ispitanika sa dijabetesom melitusom tipa 2; 4737 ispitanika u tim ispitivanjima lečeno je dapagliflozinom. U 12 ispitivanja lečenje je trajalo 24 nedelje, 8 je bilo sa dugoročnim produženjima u rasponu od 24 do 80 nedelja (do ukupnog trajanja studije od 104 nedelje), u jednom ispitivanju lečenje je trajalo 28 nedelja, dok je jedno ispitivanje trajalo 52 nedelje sa dugoročnim produžecima od 52 i 104 nedelje (ukupno trajanje ispitivanja 208 nedelja). Srednja vrednost trajanja dijabetesa bila je u rasponu 1,4 do 16,9 godina. Pedeset procenata (50%) ispitanika imalo je blago oštećenje funkcije bubrega, a 11% umereno oštećenje funkcije bubrega. Među ispitanicima je bio 51% osoba muškog pola, 84% belaca, 8% azijskog porekla, 4% osoba crne rase i 4% pripadnika drugih rasnih grupa. Osamdeset i jedan procenat (81%) ispitanika imao je indeks telesne mase (BMI) ≥ 27 . Osim toga, dva ispitivanja kontrolisana placebom u trajanju od 12 nedelja sprovedena su kod pacijenata sa neadekvatno kontrolisanim dijabetesom melitusom tipa 2 i hipertenzijom.

U ispitivanju kardiovaskularnih ishoda (DECLARE), primena 10 mg dapagliflozina poređena je sa placebom kod 17160 pacijenata sa dijabetesom melitusom tipa 2 i ustanovljenim kardiovaskularnim oboljenjem ili bez njega, radi procene dejstva na kardiovaskularne i bubrežne događaje.

Kontrola glikemije

Monoterapija

U cilju procene bezbednosti i efikasnosti monoterapije dapagliflozinom, kod ispitanika sa neadekvatno kontrolisanim dijabetesom melitusom tipa 2 sprovedeno je dvostruko slepo ispitivanje kontrolisano placebom u trajanju od 24 nedelje (uz dodatni period nastavka). Terapija dapagliflozinom jednom dnevno dovela je do statistički značajnih ($p < 0,0001$) smanjenja HbA1c u poređenju sa placebom (Tabela 2).

U periodu nastavka ispitivanja, smanjenja HbA1c održala su se do 102. nedelje (prilagođena srednja vrednost promene u odnosu na početnu vrednost iznosila je -0,61% kod primene 10 mg dapagliflozina, odnosno -0,17% za placebo).

Tabela 2. Rezultati u 24. nedelji (LOCF^a) placebom kontrolisanog ispitivanja dapagliflozina kao monoterapije

	Monoterapija	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N ^b	70	75
HbA1c (%)		
Početna vrednost (srednja)	8,01	7,79
Promena u odnosu na početnu vrednost ^c	-0,89	-0,23
Razlika u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-0,66* (-0,96; -0,36)	
Ispitanici (%) kod kojih je postignut: HbA1c < 7%		
Prilagođeno u odnosu na početnu vrednost	50,8 [§]	31,6
Telesna masa (kg)		
Početna vrednost (srednja)	94,13	88,77
Promena u odnosu na početnu vrednost ^c	-3,16	-2,19

Razlika u odnosu na placebo^c -0,97
(95% CI) (-2,20; 0,25)

^a LOCF (*Last Observation Carried Forward*): prenos poslednjih zabeleženih vrednosti (pre primene terapije za hitnu regulaciju neregulisanе glikemije kod ispitanika kod kojih je ona primenjena).

^b Svi randomizovani ispitanici koji su uzeli najmanje jednu dozu leka iz dvostruko slepe studije tokom kratkotrajnog dvostruko slepog perioda.

^c Srednja vrednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrednost

* p-vrednost < 0,0001 u odnosu na placebo

§ Nije procenjen statistički značaj zbog postupka sekvencijalnog testiranja za sekundarne ciljeve ispitivanja

Dodatak terapiji (kombinovana terapija)

U aktivno kontrolisanom ispitivanju neinferiornosti koje je trajalo 52 nedelje (sa produžecima od 52 i 104 nedelje), dapagliflozin je procenjivan kao dodatna terapija metforminu u poređenju sa sulfonilureom (glipizidom) kao dodatak terapiji metforminom, kod ispitanika sa neadekvatnom kontrolom glikemije (HbA1c > 6,5% i ≤ 10%). Rezultati su pokazali slično srednje smanjenje HbA1c od početnih vrednosti do 52. nedelje u poređenju sa glipizidom, čime je pokazana neinferiornost (Tabela 3). U 104. nedelji prilagođena srednja promena HbA1c u odnosu na početnu vrednost bila je -0,32% za dapagliflozin i -0,14% za glipizid. U 208. nedelji prilagođena srednja promena HbA1c u odnosu na početnu vrednost bila je -0,10% za dapagliflozin i 0,20% za glipizid. Najmanje jednu epizodu hipoglikemije imao je značajno manji udeo ispitanika u grupi lečenoj dapagliflozinom (3,5% u 52. nedelji, 4,3% u 104. nedelji i 5,0% u 208. nedelji), nego u grupi koja je primala glipizid (40,8% u 52. nedelji, 47,0% u 104. nedelji i 50,0% u 208. nedelji). U 104. i 208. nedelji udeo ispitanika koji je preostao u studiji bio je 56,2% i 39,7% u grupi lečenoj dapagliflozinom i 50,0% i 34,6% u grupi lečenoj glipizidom.

Tabela 3. Rezultati u 52. nedelji (LOCF^a) aktivno kontrolisanog ispitivanja u kome su poređeni dapagliflozin i glipizid kao dodatna terapija metforminu

Parametar	Dapagliflozin + metformin	Glipizid + metformin
N ^b	400	401
HbA1c (%)	7,69	7,74
Početna vrednost (srednja)		
Promena u odnosu na početnu vrednost ^c	-0,52	-0,52
Razlika u odnosu na glipizid+metformin ^c (95% CI)	-0,00 ^d (-0,11; 0,11)	
Telesna masa (kg)		
Početna vrednost (srednja)	88,44	87,60
Promena u odnosu na početnu vrednost ^c	-3,22	1,44
Razlika u odnosu na glipizid+metformin ^c (95% CI)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

^a LOCF: prenos poslednjih zabeleženih vrednosti

^b Randomizovani i lečeni ispitanici kod kojih je sprovedeno merenje efikasnosti na početku studije kao i najmanje jednim merenjem nakon početka studije.

^c Srednja vrednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrednost

^d Neinferiornost u odnosu na glipizid + metformin

* p-vrednost < 0,0001

Dapagliflozin kao dodatak terapiji metforminom, glimepiridom, metforminom i sulfonilureom, sitagliptinom (sa ili bez metformina) ili insulinom doveo je do statistički značajnog smanjenja HbA1c u 24. nedelji, u poređenju sa ispitanicima koji su primali placebo (p < 0,0001; Tabele 4, 5 i 6).

Smanjenja HbA1c zabeležena u 24. nedelji održala su se u ispitivanjima leka kao dodatka u kombinovanoj terapiji (glimepiridom i insulinom) tokom 48 nedelja (glimepirid) i 104 nedelje (insulin). Kao dodatna terapija sitagliptinu (sa ili bez metformina), u 48. nedelji prilagođena srednja

promena u odnosu na početnu vrednost bila je -0,30% za primenu 10 mg dapagliflozina, odnosno 0,38% za placebo. U periodu nastavka ispitivanja dodatne terapije uz metformin, smanjenja HbA1c održala su se do 102. nedelje (prilagođena srednja vrednost promene u odnosu na početnu vrednost iznosila je -0,78% kod primene 10 mg dapagliflozina i 0,02% za placebo). U 104. nedelji za insulin (sa ili bez dodatnih oralnih lekova za smanjenje glukoze), smanjenje HbA1c, kao prilagođena srednja promena u odnosu na početnu vrednost, iznosilo je -0,71% za primenu 10 mg dapagliflozina i -0,06% za placebo. Kod ispitanika lečenih primenom 10 mg dapagliflozina u 48. i 104. nedelji, doza insulina ostala je stabilna u poređenju sa početnom vrednošću, uz prosečnu dozu od 76 i.j. dnevno. U grupi koja je primala placebo, zabeleženo je srednje povećanje od 10,5 i.j. dnevno i 18,3 i.j. dnevno u poređenju sa početnom vrednošću (srednja vrednost prosečne doze 84 i 92 i.j. dnevno) u 48. odnosno 104. nedelji. Udeo ispitanika koji je ostao u studiji u 104. nedelji bio je 72,4% u grupi koja je primala 10 mg dapagliflozina i 54,8% u grupi koja je primala placebo.

Tabela 4. Rezultati (LOCF^a) placebo kontrolisanog ispitivanja dapagliflozina kao dodatka u kombinovanom lečenju metforminom ili sitagliptinom (sa ili bez metformina) u trajanju od 24 nedelje

	Dodatak u kombinovanoj terapiji			
	Metformin ¹		Inhibitor DPP-4 (sitagliptin ²) ± metformin ¹	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N^b	135	137	223	224
HbA1c (%)				
Početna vrednost (srednja)	7,92	8,11	7,90	7,97
Promena u odnosu na početnu vrednost ^c	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Razlika u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-0,54* (-0,74; -0,34)		-0,48* (-0,62; -0,34)	
Ispitanici (%) kod kojih je postignut: HbA1c < 7%				
Prilagođeno u odnosu na početnu vrednost	40,6**	25,9		
Telesna masa (kg)				
Početna vrednost (srednja)	86,28	87,74	91,02	89,23
Promena u odnosu na početnu vrednost ^c	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Razlika u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,89* (-2,37; -1,40)	

¹ Metformin ≥ 1500 mg dnevno;

² Sitagliptin 100 mg dnevno

^a LOCF: prenos poslednjih zabeleženih vrednosti (pre primene terapije za hitnu regulaciju neregulisane glikemije kod ispitanika kod kojih je ona primenjena).

^b Svi randomizovani ispitanici koji su uzeli najmanje jednu dozu leka iz dvostruko slepe studije tokom kratkotrajnog dvostruko slepog perioda.

^c Srednja vrednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrednost

* p-vrednost < 0,0001 u odnosu na placebo + oralni lek za smanjivanje koncentracije glukoze

** p-vrednost < 0,05 u odnosu na placebo + oralni lek za smanjivanje koncentracije glukoze

Tabela 5. Rezultati placebo kontrolisanog ispitivanja dapagliflozina kao dodatka u kombinovanoj terapiji sa sulfonilureom (glimepiridom) ili metforminom i sulfonilureom u

trajanju od 24 nedelje

	Dodatak u kombinovanoj terapiji			
	Sulfonilurea (glimepirid ¹)		Sulfonilurea ± metformin ²	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N ^a	151	145	108	108
HbA1c (%)^b				
Početna vrednost (srednja)	8,07	8,15	8,08	8,24
Promena u odnosu na početnu vrednost ^c	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Razlika u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-0,68* (-0,86; -0,51)		-0,69* (-0,89; -0,49)	
Ispitanici (%) kod kojih je postignut: HbA1c < 7% (LOCF)^d				
Prilagođeno u odnosu na početnu vrednost	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Telesna masa (kg) (LOCF)^d				
Početna vrednost (srednja)	80,56	80,94	88,57	90,07
Promena u odnosu na početnu vrednost ^c	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Razlika u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-1,54* (-2,17; -0,92)		-2,07* (-2,79; -1,35)	

¹ Glimepirid 4 mg dnevno;

² Metformin (formulacije sa trenutnim ili produženim dejstvom) ≥1500 mg dnevno u kombinaciji sa maksimalnom tolerisanom dozom sulfoniluree, koja mora iznositi najmanje pola maksimalne doze, u periodu od najmanje 8 nedelja pre uključivanja u studiju.

^a Randomizovani i lečeni pacijenti kod kojih je sprovedeno merenje efikasnosti na početku studije, kao i najmanje jednim merenjem nakon početka studije.

^b Kolone 1 i 2, HbA1c analiziran pomoću LOCF (videti fusnotu d); kolone 3 i 4, HbA1c analiziran pomoću LRM (videti fusnotu e).

^c Srednja vrednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrednost

^d LOCF: prenos poslednjih zabeleženih vrednosti (pre primene terapije za hitnu regulaciju neregulisanе glikemije kod ispitanika kod kojih je ona primenjena).

^e LRM (Longitudinal Repeated Measures): longitudinalna analiza ponovljenih merenja

* p-vrednost < 0,0001 u odnosu na placebo + oralni lek za smanjivanje koncentracije glukoze

Tabela 6. Rezultati u 24. nedelji (LOCF^a) placebo kontrolisanog ispitivanja dapagliflozina u kombinaciji sa insulinom (samostalno ili sa oralnim lekovima za smanjivanje koncentracije glukoze)

Parametar	Dapagliflozin 10 mg + insulin ± oralni lekovi za smanjivanje koncentracije glukoze ²	Placebo + insulin ± oralni lekovi za smanjivanje koncentracije glukoze ²
N ^b	194	193
HbA1c (%)		
Početna vrednost (srednja)	8,58	8,46
Promena u odnosu na početnu vrednost ^c	-0,90	-0,30
Razlika u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-0,60* (-0,74; -0,45)	
Telesna masa (kg)		
Početna vrednost (srednja)	94,63	94,21
Promena u odnosu na početnu	-1,67	-0,02

vrednost ^c		
Razlika u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-1,68* (-2,19; 1,18)	
Srednja dnevna doza insulina (i.j.)¹	77,96	73,96
Početna vrednost (srednja)		
Promena u odnosu na početnu vrednost ^c	-1,16	5,08
Razlika u odnosu na placebo ^c (95% CI)	-6,23* (-8,84; -3,63)	
Ispitanici sa srednjim smanjenjem doze insulina od najmanje 10% (%)	19,7**	11,0

^a LOCF: prenos poslednjih zabeleženih vrednosti (pre datuma ili na dan prvog povećanja doze insulina, ukoliko je bilo potrebno).

^b Svi randomizovani ispitanici koji su uzeli najmanje jednu dozu leka iz dvostruko slepe studije tokom kratkotrajnog dvostruko slepog perioda.

^c Srednja vrednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrednost i prisustvo oralnog leka za smanjenje koncentracije glukoze

* p-vrednost < 0,0001 u odnosu na placebo + insulin ± oralni lek za smanjivanje koncentracije glukoze

** p-vrednost < 0,05 u odnosu na placebo + insulin ± oralni lek za smanjivanje koncentracije glukoze

¹ Povećanje doze insulina (uključujući i kratkododelujući, srednjedelujući i bazalni insulin) bilo je dozvoljeno samo ukoliko su ispitanici ispunili prethodno definisane kriterijume za FPG

² Pedeset procenata ispitanika je na početku primalo monoterapiju insulinom; 50% ih je uz insulin primalo 1 ili 2 oralna leka za smanjivanje koncentracije glukoze: u toj drugoj grupi 80% ispitanika je primalo samo metformin, njih 12% dobijalo je metformin u kombinaciji sa sulfonilureom, dok su ostali primali druge oralne lekove za smanjivanje koncentracije glukoze.

U kombinaciji sa metforminom kod pacijenata koji prethodno nisu primali lek

Ukupno 1236 pacijenata sa neadekvatno kontrolisanim dijabetesom melitusom tipa 2 (HbA1c $\geq 7,5\%$ i $\leq 12\%$), koji prethodno nisu primali lek učestvovalo je u dva ispitivanja sa aktivnom kontrolom, u trajanju od 24 nedelje, u cilju procene efikasnosti i bezbednosti dapagliflozina (5 mg ili 10 mg) u kombinaciji sa metforminom kod pacijenata koji prethodno nisu primali lek, u poređenju sa terapijom pojedinačnim komponentama.

Terapija primenom 10 mg dapagliflozina u kombinaciji sa metforminom (do najviše 2000 mg dnevno) dovela je do značajnog poboljšanja HbA1c u poređenju sa pojedinačnim komponentama (Tabela 7) i do većih smanjenja glukoze u plazmi natašte (Fasting Plasma Glucose, FPG) (u poređenju sa pojedinačnim komponentama) i telesne mase (u poređenju sa metforminom).

Tabela 7. Rezultati u 24. nedelji (LOCF^a) u aktivno kontrolisanom ispitivanju kombinovane terapije dapagliflozinom i metforminom kod pacijenata koji ranije nisu primali tu terapiju

Parametar	Dapagliflozin 10 mg + metformin	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)			
Početna vrednost (srednja)	9,10	9,03	9,03
Promena u odnosu na početnu vrednost ^c	-1,98	-1,45	-1,44
Razlika u odnosu na dapagliflozin ^c (95% CI)	-0,53* (-0,74; -0,32)		
Razlika u odnosu na metformin ^c (95% CI)	-0,54* (-0,75; -0,33)	-0,01 (-0,22; 0,20)	

^a LOCF: prenos poslednjih zabeleženih vrednosti (pre primene terapije za hitnu regulaciju neregulisane glikemije kod pacijenata kod kojih je ona primenjena).

^b Svi randomizovani pacijenti koji su uzeli najmanje jednu dozu leka iz dvostruko slepe studije tokom kratkotrajnog dvostruko slepog perioda.

^c Srednja vrednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrednost.

* p-vrednost < 0,0001

Kombinovana terapija sa eksenatidom sa produženim oslobađanjem

U dvostruko slepom ispitivanju kontrolisanom aktivnim komparatorom u trajanju od 28 nedelja, kombinacija dapagliflozina i eksenatida sa produženim oslobađanjem (agonist GLP-1 receptora) poređena je sa monoterapijama dapagliflozinom i eksenatidom sa produženim oslobađanjem kod ispitanika sa neodgovarajućom kontrolom glikemije kod lečenja samo metforminom (HbA1c \geq 8% i \leq 12%). Sve terapijske grupe imale su smanjenje HbA1c u poređenju sa početnom vrednošću. Kombinovano lečenje u grupi koja je primala 10 mg dapagliflozina i eksenatid sa produženim oslobađanjem pokazalo je superiorna smanjenja HbA1c u odnosu na početne vrednosti u poređenju sa samo dapagliflozinom i samo eksenatidom sa produženim oslobađanjem (Tabela 8).

Tabela 8. Rezultati 28-nedeljnog ispitivanja dapagliflozina i eksenatida sa produženim oslobađanjem u poređenju sa samo dapagliflozinom ili samo eksenatidom sa produženim oslobađanjem, u kombinaciji sa metforminom (populacija namenjena terapiji)

Parametar	Dapagliflozin 10 mg jednom dnevno + Exenatide sa produženim oslobađanjem 2 mg jednom nedeljno	Dapagliflozin 10 mg jednom dnevno + Placebo jednom nedeljno	Exenatide sa produženim oslobađanjem 2 mg jednom nedeljno + Placebo jednom dnevno
N	228	230	227
HbA1c (%)			
Početna vrednost (srednja)	9,29	9,25	9,26
Promena u odnosu na početnu vrednost ^a	-1,98	-1,39	-1,60
Srednja razlike promene u odnosu na početnu vrednost između kombinacije i jednog leka		-0,59*	-0,38**
(95% CI)		(-0,84; -0,34)	(-0,63; -0,13)
Ispitanici (%) kod kojih je postignut: HbA1c < 7%	44,7	19,1	26,9
Telesna masa (kg)			
Početna vrednost (srednja)	92,13	90,87	89,12
Promena u odnosu na početnu vrednost ^c	-3,55	-2,22	-1,56
Srednja razlike promene u odnosu na početnu vrednost između kombinacije i jednog leka		-1,33*	-2,00*
(95% CI)		(-2,12; -0,55)	(-2,79; -1,20)

N = broj pacijenata, CI = interval pouzdanosti.

^a Prilagođena srednja vrednost dobijena metodom najmanjih kvadrata i razlika između terapijskih grupa u promeni od početnih vrednosti u 28. nedelji dobijene su primenom mešovitog modela sa ponovljenim merenjima (Mixed Model with Repeated Measures MMRM), uključujući i lečenje, region, početni HbA1c stratum (< 9,0% ili \geq 9,0%), nedelju i interakciju lečenja po nedeljama kao fiksne faktore i početnu vrednost kao kovarijantu.

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

P-vrednosti su sve p-vrednosti prilagođene za multiplicitet.

Analize isključuju merenja nakon primene terapije za hitnu regulaciju neregulisane glikemije i nakon prevremenog prekida primene ispitivanog leka.

Glukoza u plazmi natašte

Terapija primenom 10 mg dapagliflozina u vidu monoterapije ili dodatne terapije uz metformin,

glimepirid, metformin i sulfonilureu, sitagliptin (sa ili bez metformina) ili insulin dovela je do statistički značajnih smanjenja koncentracije glukoze u plazmi natašte, FPG (od -1,90 do -1,20 mmol/L [-34,2 do -21,7 mg/dL]) u poređenju sa placebo (-0,33 do 0,21 mmol/L [-6,0 do 3,8 mg/dL]). Ovaj efekat je zabeležen u prvoj nedelji terapije i održao se u nastavku ispitivanja do 104. nedelje.

Kombinovana terapija primenom 10 mg dapagliflozina i eksenatida sa produženim oslobađanjem dovela je do značajno većeg smanjenja FPG u 28. nedelji: -3,66 mmol/L (-65,8 mg/dL), u poređenju sa -2,73 mmol/L (-49,2 mg/dL) za sam dapagliflozin ($p < 0,001$) i -2,54 mmol/L (-45,8 mg/dL) za sam eksenatid ($p < 0,001$).

U posebnom ispitivanju pacijenata sa dijabetesom melitusom koji su imali $eGFR \geq 45$ do < 60 mL/min/1,73 m², terapija dapagliflozinom pokazala je smanjenje koncentracije glukoze u plazmi natašte u 24. nedelji: -1,19 mmol/L (-21,46 mg/dL), u poređenju sa -0,27 mmol/L (-4,87 mg/dL) za placebo ($p = 0,001$).

Postprandijalne koncentracije glukoze

Terapija primenom 10 mg dapagliflozina u vidu dodatne terapije uz glimepirid dovela je do statistički značajnog smanjenja koncentracije glukoze 2 sata nakon obroka tokom 24 nedelje, što se održalo do 48. nedelje.

Terapija primenom 10 mg dapagliflozina u vidu dodatne terapije uz sitagliptin (sa ili bez metformina) dovela je do smanjenja koncentracije glukoze 2 sata nakon obroka tokom 24 nedelje, što se održalo do 48. nedelje.

Kombinovana terapija primenom 10 mg dapagliflozina i eksenatida sa produženim oslobađanjem dovela je do značajno većeg smanjenja koncentracije glukoze 2 sata nakon obroka u 28. nedelji u poređenju sa bilo kojim od dva leka kada se primenjuju zasebno.

Telesna masa

Primena 10 mg dapagliflozina u vidu dodatne terapije uz metformin, glimepirid, metformin i sulfonilureu, sitagliptin (sa ili bez metformina) ili insulin, dovela je do statistički značajnog smanjenja telesne mase tokom 24 nedelje ($p < 0,0001$, Tabele 4 i 5). Ova dejstva su se zadržala u dugoročnim ispitivanjima. U 48. nedelji, razlika za dapagliflozin kao dodatak sitagliptinu (sa ili bez metformina) u poređenju sa placebo bila je -2,22 kg. U 102. nedelji, razlika za dapagliflozin kao dodatak sitagliptinu (sa ili bez metformina) u poređenju sa placebo bila je -2,14 kg, a razlika za dapagliflozin kao dodatak insulinu u poređenju sa placebo bila je -2,88 kg.

Kao dodatak terapiji metforminom u ispitivanju neinferiornosti sa aktivnom kontrolom, primena dapagliflozina je u poređenju sa glipizidom dovela do statistički značajnog smanjenja telesne mase od -4,65 kg u 52. nedelji ($p < 0,0001$, Tabela 3), što se održalo tokom 104 (-5,06 kg), i 208 nedelja (-4,38 kg).

Kombinacija primene 10 mg dapagliflozina i eksenatida sa produženim oslobađanjem pokazala je značajno veća smanjenja telesne mase u poređenju sa bilo kojim od dva leka kada se primenjuju zasebno (Tabela 8).

U 24-nedeljnom ispitivanju sprovedenom na 182 ispitanika sa dijabetesom, čiji je telesni sastav procenjen dvoenergetskom rendgenskom apsorpciometrijom (DXA), pokazalo se da kod primene dapagliflozina u dozi od 10 mg i metformina u poređenju sa placebo i metforminom dolazi do smanjenja telesne mase, odnosno mase masnog tkiva izmerenog putem DXA, a ne do smanjenja mase nemasnog tkiva ili gubitka tečnosti. U podispitivanju u kome je primenjeno snimanje magnetnom rezonancom, pokazalo se da je terapija dapagliflozinom i metforminom dovela do smanjenja brojčane vrednosti visceralnog masnog tkiva u poređenju sa lečenjem placebo i metforminom.

Krvni pritisak

U unapred određenoj analizi objedinjenih podataka iz 13 placebom kontrolisanih ispitivanja, u 24. nedelji je terapija primenom 10 mg dapagliflozina dovela do smanjenja sistolnog krvnog pritiska od -3,7 mmHg u odnosu na početnu vrednost, a dijastolnog od -1,8 mmHg; u poređenju sa -0,5 mmHg za sistolni i -0,5 mmHg za dijastolni krvni pritisak u grupi koja je primala placebo. Slična smanjenja primećena su do 104 nedelje.

Kombinovana terapija dapagliflozinom u dozi od 10 mg i eksenatidom sa produženim oslobađanjem dovela je do značajno većeg smanjenja sistolnog krvnog pritiska u 28. nedelji (-4,3 mmHg), u poređenju sa monoterapijom dapagliflozinom (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) ili eksenatidom sa produženim oslobađanjem (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

U dva ispitivanja kontrolisana placebom u trajanju od 12 nedelja, ukupno 1062 ispitanika sa neadekvatno kontrolisanim dijabetesom melitusom tipa 2 i hipertenzijom (uprkos prethodnoj stabilnoj terapiji ACE inhibitorima ili ARB u jednom ispitivanju, i ACE inhibitorima ili ARB uz još jedan dodatni antihipertenziv u drugom ispitivanju) primalo je dapagliflozin od 10 mg ili placebo. U 12. nedelji u oba ispitivanja primena 10 mg dapagliflozina i uobičajene terapija protiv dijabetesa doveli su do poboljšanja HbA1c u proseku za 3,1 i smanjili placebom korigovan sistolni krvni pritisak u proseku za 4,3 mmHg.

U posebnom ispitivanju pacijenata sa dijabetesom melitusom koji su imali $eGFR \geq 45$ do < 60 mL/min/1,73 m², terapija dapagliflozinom pokazala je sledeće smanjenje sistolnog krvnog pritiska u sedećem položaju u 24. nedelji: -4,8 mmHg u poređenju sa -1,7 mmHg za placebo ($p < 0,05$).

Kontrola glikemije kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega CKD 3A ($eGFR \geq 45$ do < 60 mL/min/1,73 m²)

Efikasnost dapagliflozina procenjavana je u posebnom ispitivanju kod pacijenata sa dijabetesom koji su imali $eGFR \geq 45$ do < 60 mL/min/1,73 m² bez adekvatne kontrole glikemije u okviru uobičajene zdravstvene nege. Terapija dapagliflozinom dovela je do smanjenja HbA1c i telesne mase u poređenju sa placebom (Tabela 9).

Tabela 9. Rezultati u 24. nedelji placebom kontrolisanog ispitivanja dapagliflozina kod pacijenata sa dijabetesom koji su imali $eGFR \geq 45$ do < 60 mL/min/1,73 m²

	Dapagliflozin 10 mg ^a	Placebo ^a
N ^b	159	161
HbA1c (%)		
Početna vrednost (srednja)	8,35	8,03
Promena u odnosu na početnu vrednost ^b	-0,37	-0,03
Razlika u odnosu na placebo ^b	-0,34*	
(95% CI)	(-0,53; -0,15)	
Telesna masa (kg)		
Početna vrednost (srednja)	92,51	88,30
Procentualna promena u odnosu na početnu vrednost ^c	-3,42	-2,02
Razlika u procentualnoj promeni u odnosu na placebo ^c	-1,43*	
(95% CI)	(-2,15; -0,69)	

^a Metformin ili metformin hidrohlorid bili su deo uobičajene zdravstvene nege kod 69,4% pacijenata u grupi koja je primala dapagliflozin i 64,0% pacijenata u grupi koja je primala placebo.

^b Srednja vrednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrednost

^c Izvedeno iz srednje vrednosti najmanjih kvadrata prilagođene za početnu vrednost

* $p < 0,001$

Pacijenti sa početnim HbA1c $\geq 9\%$

U prethodno definisanoj analizi ispitanika sa početnim HbA1c $\geq 9,0\%$, terapija dapagliflozinom u dozi od 10 mg dovela je do statistički značajnih smanjenja HbA1c u 24. nedelji, kao monoterapija

(prilagođena srednja promena u odnosu na početnu vrednost: -2,04% za dapagliflozin u dozi od 10 mg i 0,19% za placebo), i kao dodatak metforminu (prilagođena srednja promena u odnosu na početnu vrednost: -1,32% za dapagliflozin i -0,53% za placebo).

Kardiovaskularni i bubrežni ishodi

DECLARE ispitivanje (engl. *Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*) bilo je međunarodno, multicentrično, randomizovano, dvostruko slepo, placebo kontrolisano kliničko ispitivanje sprovedeno sa ciljem utvrđivanja dejstva dapagliflozina u poređenju sa placebo na kardiovaskularne ishode, kada se primenjuje kao dodatak postojećoj osnovnoj terapiji. Svi pacijenti su imali dijabetes melitus tipa 2 i najmanje dva dodatna kardiovaskularna faktora rizika (starost ≥ 55 kod muškaraca ili ≥ 60 godina kod žena, i jedno ili više od sledećeg: dislipidemija, hipertenzija ili aktivno pušenje) ili ustanovljeno kardiovaskularno oboljenje.

Od 17160 randomizovanih pacijenata, 6974 (40,6%) je imalo ustanovljeno kardiovaskularno oboljenje, a 10186 (59,4%) nije imalo ustanovljeno kardiovaskularno oboljenje. Ukupno 8582 pacijenta su bila randomizovana da primaju dozu od 10 mg dapagliflozin, a 8578 da primaju placebo, i praćeni su tokom medijane od 4,2 godine.

Srednja vrednost starosti ispitivane populacije bila je 63,9 godina i 37,4% je bilo ženskog pola. Ukupno je 22,4% imalo dijabetes ≤ 5 godina, a srednje trajanje dijabetesa bilo je 11,9 godina. Srednja vrednost HbA1c bila je 8,3%, a srednja vrednost BMI 32,1 kg/m².

Na početku ispitivanja je 10,0% pacijenata imalo srčanu insuficijenciju u anamnezi. Srednja vrednost eGFR bila je 85,2 mL/min/1,73 m², 7,4% pacijenata imalo je eGFR < 60 mL/min/1,73 m², a 30,3% pacijenata imalo je mikro ili makroalbuminuriju (odnos albumina i kreatinina u urinu [urine albumin to creatinine ratio, UACR] ≥ 30 do ≤ 300 mg/g, odnosno > 300 mg/g).

Većina pacijenata (98%) je na početku ispitivanja koristila jedan ili više antidijabetika, uključujući i metformin (82%), insulin (41%) i sulfonilureu (43%).

Primarni ciljevi ispitivanja bili su vreme do prve pojave velikih kardiovaskularnih neželjenih događaja (Major Adverse Cardiovascular Event, MACE) koje čine smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda ili ishemijski moždani udar, i vreme do objedinjenih prvih hospitalizacija zbog srčane insuficijencije ili smrti usled kardiovaskularnog uzroka. Sekundarni parametri praćenja bili su renalni kompozitni parametri praćenja i smrtnosti zbog bilo kog uzroka.

Veliki kardiovaskularni neželjeni događaji

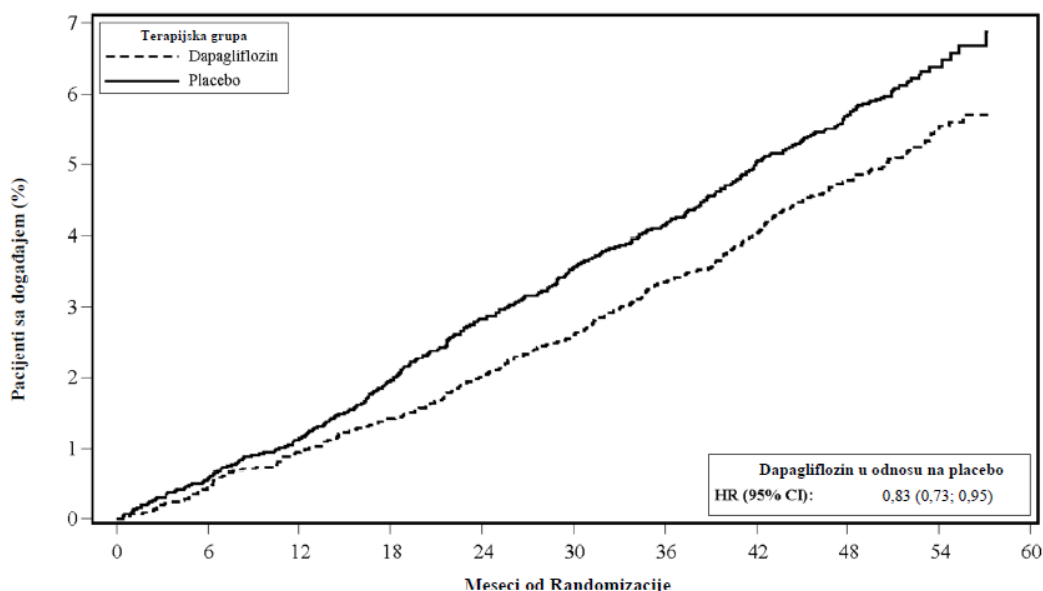
Dapagliflozin u dozi od 10 mg pokazao je neinferiornost u odnosu na placebo u pogledu objedinjenih rezultata smrti usled kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda ili ishemijskog moždanog udara (jednostrani $p < 0,001$).

Srčana insuficijencija ili kardiovaskularna smrt

Dapagliflozin u dozi od 10 mg pokazao je superiornost u odnosu na placebo u prevenciji objedinjenih hospitalizacija zbog srčane insuficijencije ili smrti zbog kardiovaskularnog uzroka (Slika 1). Razlika u terapijskom dejstvu rezultat je hospitalizacije usled srčane insuficijencije, dok nije bilo razlike kada je u pitanju smrt usled kardiovaskularnog uzroka (Slika 2).

Terapijska prednost dapagliflozina u odnosu na placebo uočena je i kod pacijenata sa ustanovljenim kardiovaskularnim oboljenjem i bez njega, kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom na početku ispitivanja i bez nje, i bila je konzistentna u svim ključnim podgrupama, uključujući i one prema starosti, polu, funkciji bubrega (eGFR) i regionu.

Slika 1: Vreme do prve pojave hospitalizacije zbog srčane insuficijencije ili smrti usled kardiovaskularnog uzroka



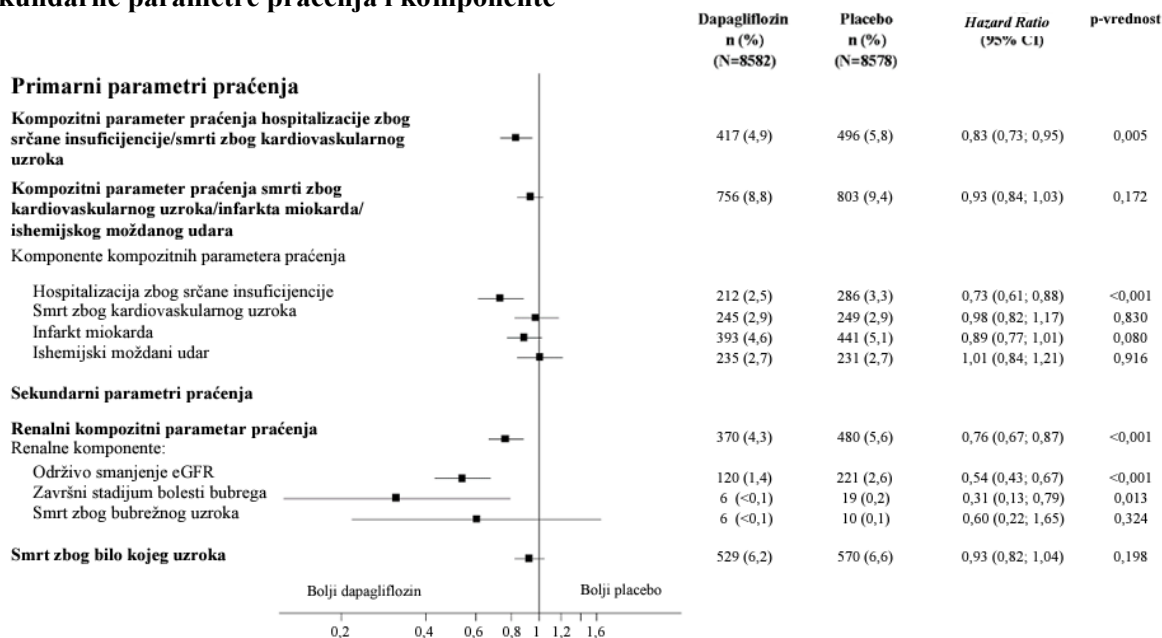
Pacijenti u riziku										
Dapagliflozin:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Pacijenti u riziku predstavljaju broj pacijenata u riziku na početku perioda.

HR = Hazard ratio (stopa rizika); CI = Confidence interval (interval pouzdanosti)

Rezultati za primarne i sekundarne ciljeve prikazani su na Slici 2. Superiornost dapagliflozina nad placeboom nije pokazana za MACE ($p = 0,172$). Zato se objedinjeni cilj bubrežnih ishoda i smrt usled bilo kojeg uzroka nisu testirali u sklopu postupka potvrđenog testiranja.

Slika 2: Dejstva terapije za primarne kompozitne parametre praćenja i njihove komponente i sekundarne parametre praćenja i komponente



Objedinjen cilj bubrežnih ishoda definisan je kao: održano potvrđeno smanjenje eGFR za $\geq 40\%$ na eGFR < 60 mL/min/1,73 m², i/ili terminalni stadijum bolesti bubrega (dijaliza ≥ 90 dana ili transplantacija bubrega, održan potvrđeni eGFR < 15 mL/min/1,73 m²), i/ili smrt usled bubrežnog ili kardiovaskularnog uzroka.

P-vrednosti su dvostrane; p-vrednosti za sekundarne ciljeve i za pojedinačne komponente su nominalne. Vreme do prvog događaja analizirano je upotrebom Koksovog modela proporcionalnih rizika. Broj prvih događaja za pojedinačne komponente predstavlja stvaran broj prvih događaja za svaku komponentu i njihov zbir ne odgovara broju događaja objedinjenog cilja.

CI = interval pouzdanosti.

Nefropatija

Dapagliflozin je smanjio incidencu događaja kompozitnog parametra praćenja koji je obuhvatao potvrđeno održivo smanjenje eGFR, terminalnih stadijuma bolesti bubrega i smrti usled bubrežnog ili kardiovaskularnog uzroka. Razlika između grupa proizilazi iz smanjenog broja događaja bubrežnih komponenti: zadržanog smanjenja eGFR, terminalnog stadijuma bolesti bubrega i smrti usled bubrežnog uzroka (Slika 2).

Stopa rizika (engl. *Hazard Ratio*, HR) za vreme do nefropatije (održano smanjenje eGFR, terminalni stadijum bolesti bubrega i smrt usled bubrežnog uzroka) bila je 0,53 (95% CI 0,43; 0,66) za dapagliflozin u poređenju sa placebom.

Osim toga, dapagliflozin je smanjio nove pojave održane albuminurije (stopa rizika 0,79 [95% CI 0,72; 0,87]) i doveo do veće regresije makroalbuminurije (stopa rizika 1,82 [95% CI 1,51; 2,20]) u poređenju sa placebom.

Srčana insuficijencija

DAPA-HF studija: srčana insuficijencija sa smanjenom ejakcionom frakcijom (LVEF ≤ 40%)

Studija Dapagliflozin i prevencija neželjenih ishoda kod insuficijencije srca (*Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure*, DAPA-HF) bila je međunarodna, multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa, placebom kontrolisana studija sa pacijentima koji imaju srčanu insuficijenciju (funkcionalne klase II-IV po NYHA [*New York Heart Association*] klasifikaciji) i smanjen udeo protoka (udeo protoka iz leve komore [left ventricular ejection fraction, LVEF] ≤ 40%) za utvrđivanje efekta dapagliflozina u poređenju sa placebom, kada se doda osnovnoj standardnoj terapiji medicinske nege, na incidencu kardiovaskularne smrtnosti i pogoršanja srčane insuficijencije.

Od 4744 pacijenta, 2373 je bilo randomizovano da prima 10 mg dapagliflozina, a 2371 pacijent je primao placebo i praćeni su tokom medijane od 18 meseci. Srednja vrednost starosti ispitivane populacije bila je 66 godina i 77% pacijenata je bilo muškog pola.

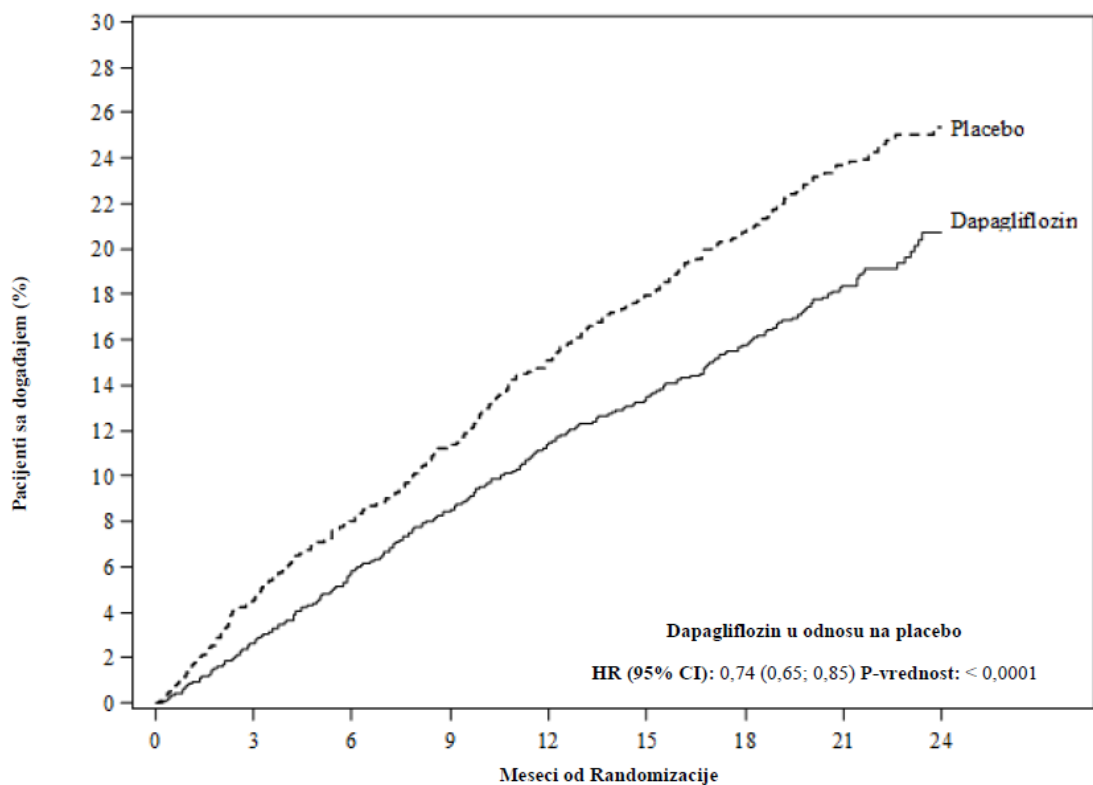
Na početku ispitivanja 67,5% pacijenata je klasifikovano na NYHA skali kao klasa II, 31,6% kao klasa III i 0,9% kao klasa IV, vrednost medijane za LVEF bila je 32%; 56% srčane insuficijencije bilo je ishemično, 36% nije bilo ishemično i 8% je bilo nepoznate etiologije. U svakoj terapijskoj grupi 42% pacijenata je imalo dijabetes melitus tipa 2 u anamnezi, a za dodatnih 3% pacijenta u svakoj grupi je određeno da imaju dijabetes melitus tipa 2 na osnovu vrednosti HbA1c ≥ 6,5%, i kod uključivanja u studiju i kod randomizovanja. Pacijenti su primali standardnu terapiju medicinske nege; 94% pacijenata je lečeno ACE-I, ARB ili inhibitorima angiotenzinskih receptora neprilizina (ARNI, 11%), 96% beta blokatorima, 71% antagonistima mineralokortikoidnih receptora (MRA), 93% diureticima i 26% je imalo implantabilni uređaj (sa funkcijom defibrilatorora).

Prilikom uključivanja u studiju uključeni su i pacijenti sa eGFR ≥ 30 mL/min/1,73 m². Srednja vrednost eGFR bila je 66 mL/min/1,73 m², 41% pacijenata je imalo eGFR < 60 mL/min/1,73 m² i 15% je imalo eGFR < 45 mL/min/1,73 m².

Kardiovaskularna smrt i pogoršanje insuficijencije srca

Dapagliflozin je bio superioran u odnosu na placebo u prevenciji primarnog objedinjenog cilja kardiovaskularne smrti, hospitalizacije zbog srčane insuficijencije ili hitne posete zbog srčane insuficijencije (HR 0,74 [95% CI 0,65; 0,85], p < 0,0001). Ovaj efekat je zabeležen rano u studiji i zadržao se tokom čitavog njenog trajanja (Slika 3).

Slika 3: Vreme do prve pojave objedinjenog cilja kardiovaskularne smrti, hospitalizacije zbog srčane insuficijencije ili hitne posete zbog srčane insuficijencije



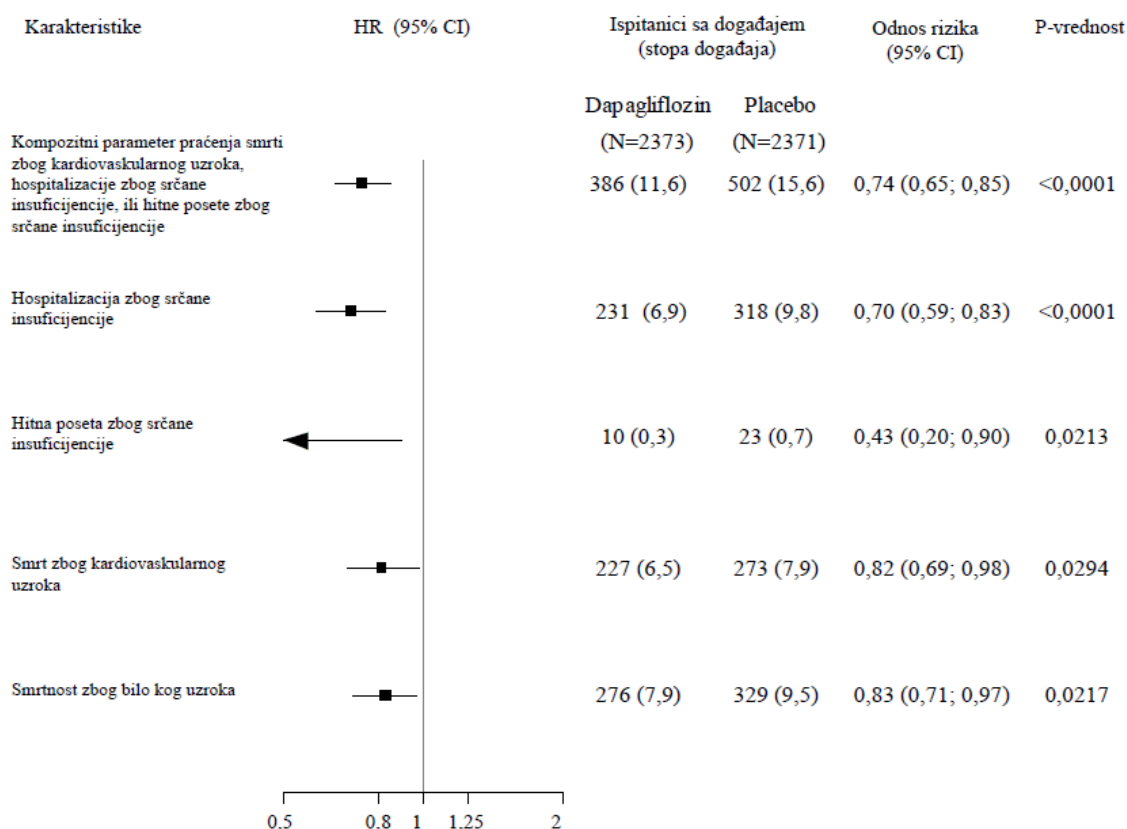
Pacijenti pod rizikom

Dapagliflozin:	2373	2305	2221	2147	2002	1560	1146	612	210
Placebo:	2371	2258	2163	2075	1917	1478	1096	593	210

Pod hitnom posetom zbog srčane insuficijencije podrazumevala se hitna, neplanirana, procena lekara, npr. u hitnoj službi, sa uvođenjem neophodne terapije zbog pogoršanja srčane insuficijencije (osim povećanja oralnih diuretika). Pacijenti u riziku predstavljaju broj pacijenata u riziku na početku perioda.

Sve tri komponente ovog objedinjenog cilja pojedinačno su doprinele efektu terapije (Slika 4). Bilo je nekoliko hitnih poseta zbog srčane insuficijencije.

Slika 4: Efekti terapije kod primarnog objedinjenog cilja, njegove komponente i mortalitet od svih uzroka



Pod hitnom posetom zbog srčane insuficijencije podrazumevala se hitna, neplanirana, procena lekara, npr. u hitnoj službi, sa uvođenjem neophodne terapije zbog pogoršanja srčane insuficijencije (osim povećanja oralnih diuretika).

Broj prvih događaja za pojedinačne komponente predstavlja stvaran broj prvih događaja za svaku komponentu i njihov zbir ne odgovara broju događaja objedinjenog cilja.

Stope događaja su izražene kao broj ispitanika kod kojih se javio događaj na 100 pacijent-godina u periodu praćenja; p-vrednosti za pojedinačne komponente i mortalitet od svih uzroka su nominalni.

Dapagliflozin je smanjio i broj događaja hospitalizacije zbog srčane insuficijencije (prvih i ponovljenih) i kardiovaskularnu smrt; bilo je 567 događaja u grupi sa dapagliflozinom u odnosu na 742 događaja u grupi sa placebom (odnos stope 0,75 [95% CI 0,65; 0,88]; p = 0,0002).

Terapijska korist dapagliflozina bila je zabeležena kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom – i kod onih koji su imali dijabetes melitus tipa 2 i kod onih koji ga nisu imali. Dapagliflozin je smanjio primarni objedinjeni cilj incidence kardiovaskularne smrti i pogoršanja insuficijencije srca, a vrednost HR je iznosila 0,75 (95% CI 0,63; 0,90) kod pacijenata sa dijabetesom i 0,73 (95% CI 0,60; 0,88) kod pacijenata bez dijabetesa.

Terapijska prednost dapagliflozina u odnosu na placebo za primarni cilj bila je konzistentna u svim ključnim podgrupama, uključujući i one sa istovremenom primenom terapije za srčanu insuficijenciju, funkciju bubrega (eGFR), starost, pol i region.

Ishodi koje su prijavili pacijenti – simptomi srčane insuficijencije

Terapijsko dejstvo dapagliflozina na simptome srčane insuficijencije procenjeno je Sveobuhvatnom skalom simptoma kanzaškog upitnika za kardiomiopatiju (*Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ-TSS*), kojom se kvantifikuju učestalost i ozbiljnost simptoma srčane insuficijencije, uključujući zamor, periferni edem, dispneju i ortopneju. Skor se kreće od 0 do 100, a viši skor predstavlja bolji zdravstveni status.

Lečenje dapagliflozinom dovelo je do statistički i klinički značajne prednosti u odnosu na placebo kod simptoma srčane insuficijencije, mereno kao promena u odnosu na početne vrednosti u 8. mesecu na KCCQ-TSS skali, (odnos dobiti 1,18 [95% CI 1,11; 1,26]; p < 0,0001). I učestalost simptoma i percepcija simptoma od strane pacijenata su doprineli ovim rezultatima. Korist je primećena i kod poboljšanja simptoma srčane insuficijencije i kod sprečavanja pogoršanja simptoma srčane insuficijencije.

U analizi ispitanika koji su odgovorili na terapiju, udeo pacijenata sa klinički značajnim poboljšanjem KCCQ-TSS skora u 8. mesecu u odnosu na početne vrednosti, definisan kao 5 poena ili više, bio je veći u terapijskoj grupi sa dapagliflozinom u poređenju sa placebo. Udeo pacijenata sa klinički značajnim pogoršanjem, definisan kao 5 poena ili više, bio je manji u terapijskoj grupi sa dapagliflozinom u poređenju sa placebo. Primećene prednosti dapagliflozina zadržale su se i kada su primenjene konzervativnije granice kategorija -za veće klinički značajne promene (Tabela 10).

Tabela 10. Broj i procenat pacijenata sa klinički značajnim poboljšanjem i pogoršanjem KCCQ-TSS skora u 8. mesecu

Promena u odnosu na početne vrednosti u 8. mesecu:	Dapagliflozin 10 mg n^a = 2086	Placebo n^a = 2062		
<i>Poboljšanje</i>	n (%) sa poboljšanjem^b	n (%) sa poboljšanjem^b	Odnos verovatnoće^c (95% CI)	p-vrednost^f
≥ 5 poena	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06; 1,22)	0,0002
≥ 10 poena	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥ 15 poena	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
<i>Pogoršanje</i>	n (%) sa pogoršanjem^d	n (%) sa pogoršanjem^d	Odnos verovatnoće^e (95% CI)	p-vrednost^f
≥ 5 poena	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	<0,0001
≥ 10 poena	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	<0,0001

^a Broj pacijenata sa zabeleženim KCCQ-TSS ili onih koji su umrli pre 8. meseca.

^b Broj pacijenata kod kojih je primećeno poboljšanje od najmanje 5, 10 ili 15 poena u odnosu na početne vrednosti. Pacijenti koji su umrli pre određene vremenske tačke su računati kao „bez poboljšanja“.

^c Kod poboljšanja, odnos verovatnoće > 1 je u korist dapagliflozin od 10 mg.

^d Broj pacijenata kod kojih je primećeno pogoršanje od najmanje 5, 10 ili 10 poena u odnosu na početne vrednosti. Pacijenti koji su umrli pre određene vremenske tačke su računati kao „sa pogoršanjem“.

^e Kod pogoršanja, odnos verovatnoće < 1 je u korist dapagliflozin od 10 mg.

^f P-vrednosti su nominalne.

Nefropatija

Bilo je nekoliko slučajeva renalnog objedinjenog cilja (potvrđeno stalno smanjenje eGFR ≥ 50%, ESKD ili smrt usled bubrežnog uzroka); incidenca je bila 1,2% u grupi koja je primala dapagliflozin i 1,6% u grupi koja je primala placebo.

DELIVER studija: srčana insuficijencija sa ejekcionom frakcijom leve komore > 40%

DELIVER (engl. *Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients with PReserved Ejection Fraction Heart Failure*) studija je bila internacionalna, multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija kod pacijenata starosti ≥ 40 godina sa srčanom insuficijencijom (NYHA klase II – IV) sa LVEF > 40% i dokazom strukturne bolesti srca, sa ciljem da se odredi efekat dapagliflozina u poređenju sa placebo na incidencu smrti zbog kardiovaskularnog uzroka i pogoršanja srčane insuficijencije.

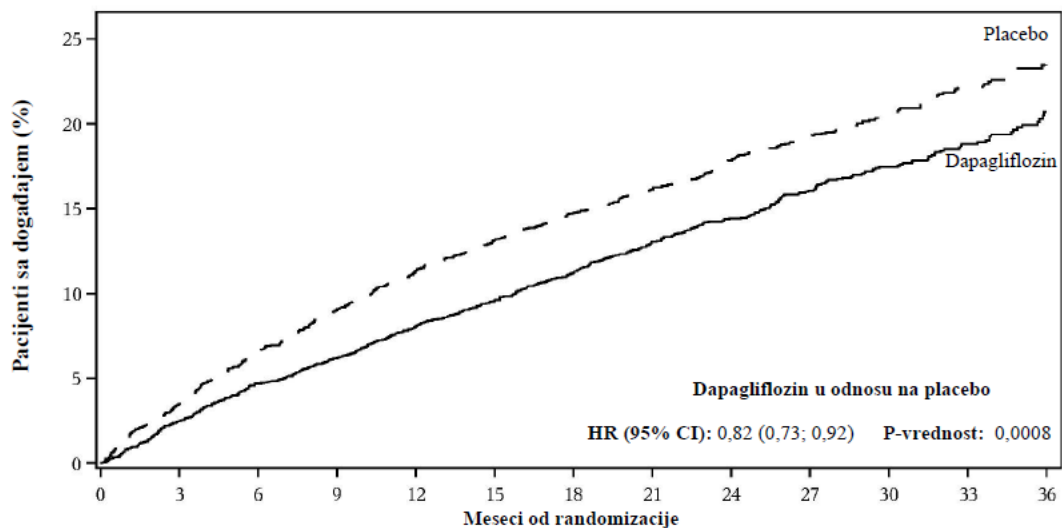
Od 6263 pacijenta, 3131 je randomizovan da prima dapagliflozin u dozi od 10 mg i 3132 da prima placebo, a medijana praćenja iznosila je 28 meseci. Studija je obuhvatila 654 (10%) pacijenta sa subakutnom srčanom insuficijencijom (definisani kao randomizovani tokom hospitalizacije zbog srčane insuficijencije ili u roku od 30 dana nakon otpuštanja). Srednja vrednost starosne dobi ispitanika je bila 72 godine, a 56% pacijenata je bilo muškog pola.

Na početku studije, 75% pacijenata je klasifikovano u NYHA klasu II, 24% klasu III i 0,3% klasu IV. Medijana vrednosti LVEF je bila 54%, 34% pacijenata je imalo LVEF \leq 49%, 36% pacijenata je imalo LVEF 50-59%, a 30% pacijenata je imalo LVEF \geq 60%. U svakoj terapijskoj grupi, 45% pacijenata je imalo dijabetes melitus tip 2 u anamnezi. Osnovna terapija je uključivala ACE-inhibitore/ARB/ARNI (77%), betablokatore (83%), diuretike (98%) i MRA (43%).

Srednja vrednost eGFR je bila 61 mL/min/1,73 m², 49% pacijenata je imalo eGFR < 60 mL/min/1,73 m², 23% pacijenata je imalo eGFR < 45 mL/min/1,73 m², a 3% pacijenata je imalo eGFR < 30 mL/min/1,73 m².

Dapagliflozin je bio superioran u odnosu na placebo u smanjivanju incidence primarnog kompozitnog parametra praćenja smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, hospitalizacije zbog srčane insuficijencije ili hitne posete zbog srčane insuficijencije (HR 0,82 [95% CI 0,73; 0,92]; p = 0,0008) (slika 5).

Slika 5: Vreme do prve pojave kompozitnog parametra praćenja smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, hospitalizacije zbog srčane insuficijencije ili hitne posete zbog srčane insuficijencije



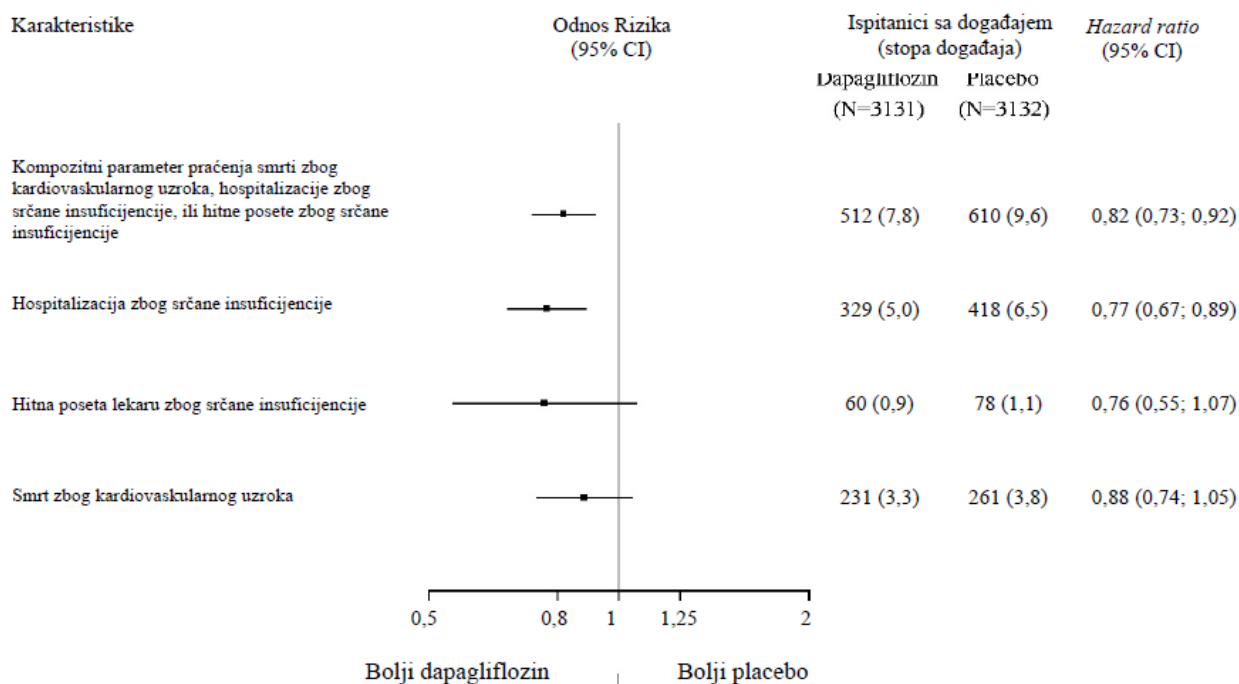
Pacijenti pod rizikom

Dapagliflozin:	3131	3040	2949	2885	2807	2716	2401	2147	1982	1603	1181	801	389
Placebo:	3132	3007	2896	2799	2710	2608	2318	2080	1923	1554	1140	772	383

Hitna poseta zbog srčane insuficijencije je definisana kao hitan, neplaniran pregled od strane lekara, npr. u hitnoj službi, i koji je zahtevao lečenje zbog pogoršanja srčane insuficijencije (osim lečenja koje se odnosi samo na povećanje doze oralnih diuretika). Pacijenti pod rizikom predstavljaju broj pacijenata pod rizikom na početku perioda.

Slika 6 predstavlja doprinos sve tri komponente primarnog kompozitnog parametra praćenja efektu lečenja

Slika 6: Efekti lečenja za primarni kompozitni parametar praćenja i njegove komponente



Hitna poseta zbog srčane insuficijencije je definisana kao hitan, neplaniran pregled od strane lekara, npr. u hitnoj službi, i koji je zahtevao lečenje zbog pogoršanja srčane insuficijencije (osim lečenja koje se odnosi samo na povećanje doze oralnih diuretika). Broj prvih događaja za pojedinačne komponente predstavlja stvaran broj prvih događaja za svaku komponentu i njihov zbir ne odgovara broju događaja kompozitnog parametra praćenja. Stope događaja su prikazane kao broj ispitanika sa događajem na 100 pacijent-godina praćenja. Smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, ovde prikazana kao komponenta primarnog parametra praćenja, je takođe testirana kao sekundarni parametar praćenja uz formalnu kontrolu greške tipa 1.

Dapagliflozin je bio superioran u odnosu na placebo u smanjenju ukupnog broja događaja srčane insuficijencije (definisanih kao prva i ponovljena hospitalizacija zbog srčane insuficijencije ili hitne posete zbog srčane insuficijencije) i smrti zbog kardiovaskularnog uzroka; bilo je 815 događaja u dapagliflozin grupi u odnosu na 1057 događaja u placebo grupi (Rate ratio 0,77 [95% CI 0,67; 0,89]; $p = 0,0003$).

Terapijska korist dapagliflozina u odnosu na placebo za primarni parametar praćenja uočena je u podgrupama pacijenata sa LVEF $\leq 49\%$, 50–59% i $\geq 60\%$. Efekti su takođe bili konzistentni u drugim ključnim podgrupama kategorisanim prema npr. starosti, polu, NYHA klasi, nivou N-terminalnog pro-B tipa natriuretskog peptida (NT-proBNP), subakutnom statusu i statusu dijabetes melitusa tip 2.

Ishodi prema prijavama pacijenata – simptomi srčane insuficijencije

Lečenje dapagliflozinom je dovelo do statistički značajne koristi u odnosu na placebo kod simptoma srčane insuficijencije, što je mereno promenom vrednosti KCCQ-TSS u 8. mesecu u odnosu na početne vrednosti (*Win Ratio* 1,11 [95% CI 1,03; 1,21]; $p = 0,0086$). Rezultatima su doprineli i učestalost simptoma i opterećenje simptomima.

U analizama pacijenata sa odgovorom, udeo pacijenata koji su imali umereno (≥ 5 poena) ili veliko (≥ 14 poena) pogoršanje KCCQ-TSS u 8. mesecu u odnosu na početne vrednosti je bio manji u grupi koja je primala dapagliflozin; 24,1% pacijenata na dapagliflozinu u odnosu na 29,1% pacijenata na placebo imalo je umereno pogoršanje (Odds Ratio 0,78 [95% CI 0,64; 0,95]), a 13,5% pacijenata na dapagliflozinu u odnosu na 18,4% pacijenata na placebo je iskusilo veliko pogoršanje (*Odds Ratio* 0,70 [95% CI 0,55; 0,88]). Udeo pacijenata sa malim do umerenim poboljšanjem (≥ 13 poena) ili velikim poboljšanjem (≥ 17 poena) nije se razlikovao između terapijskih grupa.

Srčana insuficijencija u DAPA-HF i DELIVER studijama

U objedinjenoj analizi DAPA-HF i DELIVER studija, HR za dapagliflozin u odnosu na placebo za kompozitni parametar praćenja smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, hospitalizacije zbog srčane insuficijencije ili hitne posete zbog srčane insuficijencije bio je 0,78 (95% CI 0,72; 0,85), $p < 0,0001$. Efekat lečenja je bio konzistentan u celom rasponu vrednosti LVEF, bez slabljenja efekta od strane

LVEF.

U prethodno definisanoj analizi objedinjenih podataka na nivou pojedinačnih ispitanika iz DAPA-HF i DELIVER studija, dapagliflozin je u poređenju sa placeboom smanjio rizik od smrti zbog kardiovaskularnog uzroka (HR 0,85 [95% CI 0,75; 0,96], $p = 0,0115$). Obe studije su doprinele efektu.

Hronična bolest bubrega

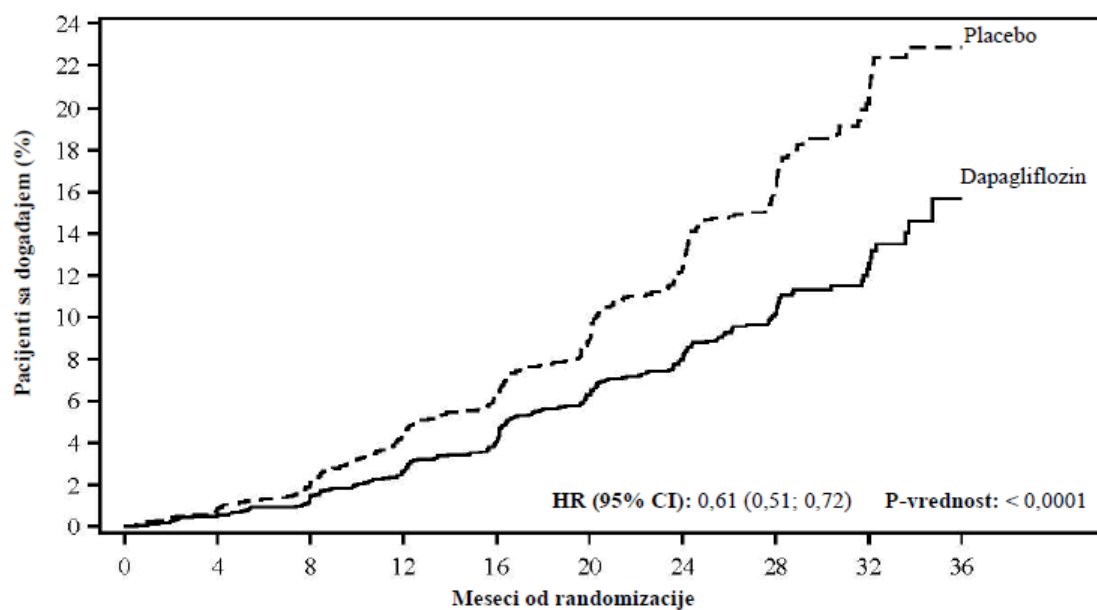
Ispitivanje u kojem je procenjivan efekat dapagliflozina na renalne ishode i kardiovaskularni mortalitet kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega (*Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease*, DAPA-CKD) bilo je međunarodno, multicentrično, randomizovano, dvostruko slepo ispitivanje kontrolisano placeboom sa pacijentima sa hroničnom bolešću bubrega (CKD), $eGFR \geq 25$ do ≤ 75 mL/min/1,73 m² i albuminurijom (UACR ≥ 200 i ≤ 5000 mg/g), sprovedeno radi utvrđivanja dejstava dapagliflozina u poređenju sa placeboom, kada se on doda osnovnoj standardnoj terapiji medicinske nege, prema incidenci objedinjenog cilja: stalno smanjenje $eGFR$ od $\geq 50\%$, terminalni stadijum bolesti bubrega (ESKD) (definisan kao stalna vrednost $eGFR < 15$ mL/min/1,73 m², hronična terapija dijalizom ili transplantacija bubrega) i smrt usled bubrežnog ili kardiovaskularnog uzroka.

Od 4304 pacijenta, 2152 je bilo randomizovano da prima 10 mg dapagliflozina, a 2152 pacijent je primao placebo i praćeni su tokom medijane od 28,5 meseci. Lečenje se nastavljalo u slučaju da $eGFR$ padne do nivoa ispod 25 mL/min/1,73 m² tokom ispitivanja i moglo je da se nastavi u slučajevima kada je bila potrebna dijaliza.

Srednja vrednost starosti ispitivane populacije bila je 61,8 godina i 66,9% je bilo muškog pola. Na početku ispitivanja srednja vrednost $eGFR$ bila je 43,1 mL/min/1,73 m², a medijana UACR je bila 949,3 mg/g; 44,1% pacijenata je imalo $eGFR$ 30 do < 45 mL/min/1,73 m², a 14,5% je imalo $eGFR < 30$ mL/min/1,73 m². Dijabetes melitus tipa 2 je imalo 67,5% pacijenta. Pacijenti su primali standardnu terapiju medicinske nege; 97,0% pacijenata je lečeno inhibitorima angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE-I) ili blokatorima receptora angiotenzina (ARB).

Studija je prekinuta ranije zbog efikasnosti, a na osnovu preporuke nezavisnog odbora za nadzor podataka. Dapagliflozin je bio superioran u odnosu na placebo u prevenciji primarnog objedinjenog cilja: stalni pad vrednosti $eGFR \geq 50\%$, dostizanje terminalnog stadijuma bolesti bubrega, smrt usled bubrežnog ili kardiovaskularnog uzroka. Na osnovu *Kaplan-Meier* grafikona vremena do prve pojave primarnog objedinjenog cilja, početak terapijskog dejstva je bio evidentan u 4. mesecu i zadržao se do kraja ispitivanja (Slika 7).

Slika 7: Vreme do prve pojave primarnog objedinjenog cilja: stalni pad vrednosti $eGFR \geq 50\%$, dostizanje terminalnog stadijuma bolesti bubrega, smrt usled bubrežnog ili kardiovaskularnog uzroka



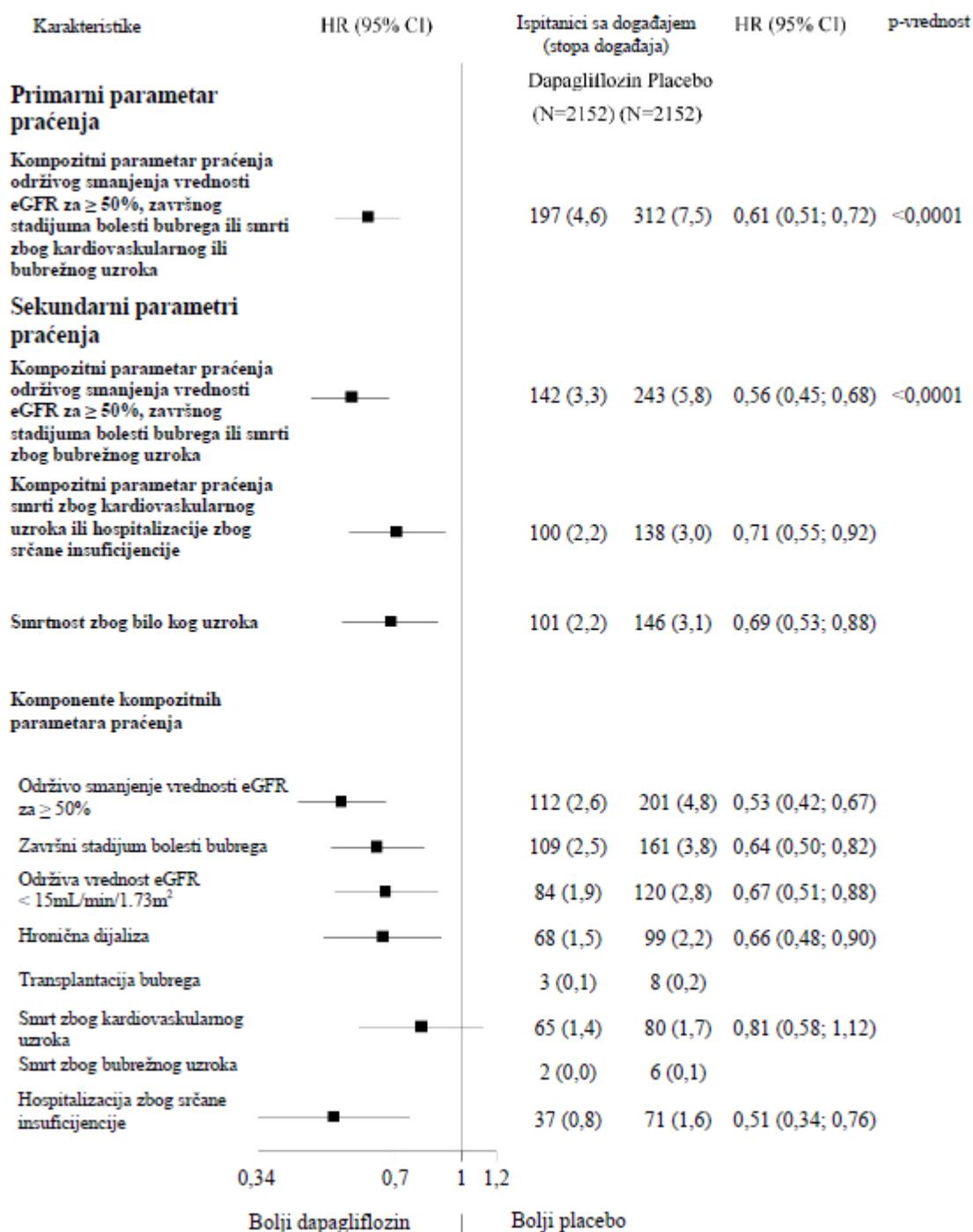
Pacijenti pod rizikom

Dapagliflozin:	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309	31
Placebo:	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270	24

Pacijenti u riziku predstavljaju broj pacijenata u riziku na početku perioda.

Sve četiri komponente ovog objedinjenog cilja pojedinačno su doprinele efektu terapije. Dapagliflozin je smanjio i incidencu objedinjenog cilja koji se sastojao od stalnog pada vrednosti eGFR od $\geq 50\%$, terminalnog stadijuma bolesti bubrega ili smrti usled renalnog uzroka i objedinjenog cilja smrti od kardiovaskularnog uzroka i hospitalizacije zbog srčane insuficijencije. Lečenje dapagliflozinom je poboljšalo ukupno preživljavanje kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega uz značajno smanjenje mortaliteta od svih uzroka (Slika 8).

Slika 8: Efekti terapije kod primarnih i sekundarnih objedinjenih ciljeva, njihovih pojedinačnih komponenti i mortalitet od svih uzroka



Broj prvih događaja za pojedinačne komponente predstavlja stvaran broj prvih događaja za svaku komponentu i njihov zbir ne odgovara broju događaja objedinjenog cilja.

Stope događaja su izražene kao broj ispitanika kod kojih se javio događaj na 100 pacijent-godina u periodu praćenja.

Procene odnosa rizika nisu date za podgrupe sa manje od ukupno 15 događaja, posmatrano u obe grupe.

Terapijska korist dapagliflozina bila je dosledna kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega, sa dijabetesom melitusom tipa 2 i bez njega. Dapagliflozin je smanjio primarni objedinjeni cilj koji se sastojao od stalnog smanjenja vrednosti eGFR od $\geq 50\%$, dostizanja terminalnog stadijuma bolesti bubrega i smrti od kardiovaskularnog ili renalnog uzroka uz HR od 0,64 (95% CI 0,52; 0,79) kod pacijenata sa dijabetesom melitusom tipa 2 i 0,50 (95% CI 0,35; 0,72) kod pacijenata bez dijabetesa.

Terapijska prednost dapagliflozina u odnosu na placebo za primarni cilj bila je konzistentna u svim ključnim podgrupama, uključujući eGFR, starost, pol i region.

Pedijatrijska populacija

Dijabetes melitus tipa 2

U kliničkim ispitivanjima sa decomp i adolescentima uzrasta 10–24 godine sa dijabetesom melitusom tipa 2, 39 pacijenata je bilo randomizovano da prima 10 mg dapagliflozina, a 33 je primalo placebo, kako dodatak metforminu, insulinu ili kombinaciji metformina i insulina. Prilikom randomizovanja 74% pacijenata je imalo < 18 godina. Prilagođena srednja promena vrednosti HbA1c za dapagliflozin u odnosu na placebo, od početnih vrednosti do 24. nedelje bila je -0,75% (95% CI -1,65; 0,15). U starosnoj grupi < 18 godina prilagođena srednja promena vrednosti HbA1c za dapagliflozin u odnosu na placebo bila je -0,59% (95% CI -1,66; 0,48). U starosnoj grupi ≥ 18 godina, srednja promena u odnosu na početne vrednosti za HbA1c bila je -1,52% u grupi ispitanika lečenih dapagliflozinom (n = 9) i 0,17% u grupi koja je primala placebo (n = 6). Efikasnost i bezbednost su bile slične onima koje su primećene u odrasloj populaciji lečenoj dapagliflozinom. Bezbednost i tolerancija na lek su dodatno potvrđene u produžetku studije u kojem je ispitivana bezbednost u trajanju od 28 nedelje.

Srčana insuficijencija i hronična bolest bubrega

Evropska agencija za lekove ukinula je obavezu podnošenja rezultata istraživanja sa referentnim lekovima koji sadrže dapagliflozin kod svih ispitanika pedijatrijske populacije za prevenciju kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom srca i za terapiju hronične bolesti bubrega (za informacije o primeni kod pedijatrijskih pacijenata videti odeljak 4.2).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Dapagliflozin se brzo i dobro resorbuje nakon oralne primene. Maksimalne koncentracije dapagliflozina u plazmi (C_{max}) se obično postižu u roku od 2 sata nakon primene leka natašte. Geometrijska srednja vrednost C_{max} dapagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže nakon primene doza dapagliflozina u dozi od 10 mg jednom dnevno iznosila je 158 ng/mL, a vrednost PIK_{τ} 628 ng/h/mL. Apsolutna oralna bioraspodivnost dapagliflozina nakon primene doze od 10 mg iznosi 78%. Primena leka uz obrok bogat mastima smanjila je vrednost C_{max} dapagliflozina do 50% i produžila T_{max} za približno 1 sat, ali nije dovela do promene PIK -a u poređenju sa vrednošću dobijenom natašte. Ove promene se ne smatraju klinički značajnim. Stoga dapagliflozin može da se uzima bez obzira na obroke.

Distribucija

Oko 91% dapagliflozina se vezuje za proteine. Vezivanje za proteine nije se izmenilo kod različitih bolesti (npr. oštećenja funkcije jetre ili bubrega). Prosečni volumen distribucije dapagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 118 litara.

Biotransformacija

Dapagliflozin se u velikoj meri metaboliše, pri čemu se prvenstveno stvara dapagliflozin 3-O-glukuronid koji je neaktivan metabolit. Ni dapagliflozin 3-O-glukuronid ni drugi metaboliti ne doprinose smanjenju koncentracije glukoze. Stvaranju dapagliflozin 3-O-glukuronida posreduje UGT1A9, enzim koji je prisutan u jetri i bubrezima, dok metabolizam posredovan CYP izoenzimima predstavlja malo zastupljen put klirensa kod ljudi.

Eliminacija

Nakon jedne oralne doze od 10 mg dapagliflozina kod zdravih ispitanika srednje terminalno poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) dapagliflozina iz plazme iznosilo je 12,9 sati. Srednji ukupni sistemski klirens dapagliflozina nakon intravenske primene bio je 207 mL/min. Dapagliflozin i povezani metaboliti prvenstveno se eliminišu putem urina, od čega manje od 2% u obliku neizmenjenog dapagliflozina. Nakon primene doze od 50 mg [^{14}C]-dapagliflozina utvrđeno je prisustvo 96% leka, od čega 75% u urinu i 21% u fecesu. U fecesu je oko 15% doze izlučeno u obliku nepromenjenog leka.

Linearnost

Izloženost dapagliflozinu povećavala se proporcionalno povećanju doze dapagliflozina u rasponu od 0,1 mg do 500 mg, a njegova farmakokinetika se nije menjala s vremenom nakon ponovljenih dnevnih

doza primenjivanih tokom perioda od maksimalno 24 nedelje.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

U stanju dinamičke ravnoteže (20 mg dapagliflozina jednom dnevno tokom 7 dana) kod ispitanika sa dijabetesom melitusom tipa 2 i blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (određeno klirensom joheksola iz plazme) srednja vrednost sistemske izloženosti dapagliflozinu bila je 32%, 60%, odnosno 87% viša nego kod ispitanika sa dijabetesom melitusom tipa 2 i normalnom funkcijom bubrega. Izlučivanje glukoze putem urina u stanju dinamičke ravnoteže tokom 24 sata je u velikoj meri zavisilo od funkcije bubrega, pa se kod ispitanika sa dijabetesom melitusom tipa 2 izlučivalo 85g glukoze na dan kod normalne funkcije bubrega, 52g kod blagog oštećenja funkcije bubrega, 18g kod umerenog oštećenja funkcije bubrega, i 11g kod teškog oštećenja funkcije bubrega. Uticaj hemodijalize na izloženost dapagliflozinu nije poznat. Dejstvo umanjene funkcije bubrega na sistemska izloženost je procenjena na modelu populacione farmakokinetike. U skladu sa prethodnim rezultatima, PIK predviđena modelom bila je veća kod pacijenata sa hroničnim oboljenjem bubrega u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega, a nije bilo značajne razlike kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega koji imaju dijabetes melitus tipa 2 i onih koji ga nemaju.

Oštećenje funkcije jetre

Kod ispitanika sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh stadijum A i B*) srednja vrednost C_{max} dapagliflozina bila je do 12% veća, a PIK do 36% veća nego kod odgovarajućih zdravih 29 od 31 kontrolnih ispitanika. Ove razlike nisu smatrane klinički značajnim. Kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh stadijum C*) srednja vrednost C_{max} dapagliflozina bila je 40% veća, a PIK 67% veća nego kod podudarnih zdravih kontrolnih ispitanika.

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Nema klinički značajnog povećanja izloženosti isključivo usled starosti kod ispitanika starih do 70 godina. Međutim, može se očekivati povećana izloženost zbog smanjenja funkcije bubrega usled starosnog doba. Nema dovoljno podataka da bi se doneli zaključci o izloženosti pacijenata starijih od 70 godina.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika i farmakodinamika (glukozurija) kod dece sa dijabetesom melitusom tipa 2 starosti 10–17 godina bile su slične kao one koje su zabeležene kod odraslih pacijenata sa dijabetesom melitusom tipa 2.

Pol

Procenjeno je da je srednja vrednost PIK_{ss} dapagliflozina kod žena oko 22% veća nego kod osoba muškog pola.

Rasa

Nije bilo klinički značajnih razlika u sistemske izloženosti između pripadnika bele, crne ili žute rase.

Telesna masa

Ustanovljeno je da se izloženost dapagliflozinu smanjuje sa povećanjem telesne mase. Shodno tome, izloženost leku kod pacijenata sa manjom telesnom masom može biti nešto veća, a kod pacijenata sa većom telesnom masom nešto manja. Međutim, ove razlike u izloženosti nisu smatrane klinički značajnim.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Neklinički podaci dobijeni na osnovnu konvencionalnih studija o farmakološkoj bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenom potencijalu i uticaju na fertilitet ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude. U dvogodišnjim studijama kancerogenosti dapagliflozin ni u jednoj dozi nije izazvao tumore ni kod miševa ni kod pacova.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Direktna primena dapagliflozina kod juvenilnih pacova koji su nedavno prestali da sisaju kao i indirektna izloženost tokom kasnog stadijuma graviditeta (vremenski periodi koji odgovaraju drugom i trećem tromesečju trudnoće, u odnosu na zrelost bubrega kod ljudi) i tokom laktacije povezane su sa povećanom incidencom i/ili težinom proširenja bubrežne karlice i tubula kod mladunaca.

Kada je dapagliflozin u ispitivanjima juvenilne toksičnosti primenjivan kod mladih pacova od 21. postnatalnog dana pa sve do 90. postnatalnog dana, proširenja bubrežne karlice i tubula prijavljena su sa svim nivoima doze; izloženost mladunaca u najmanjim testiranim dozama bila je ≥ 15 puta od maksimalne preporučene doze za ljude. Ovi nalazi se povezuju sa porastom mase bubrega i makroskopskim povećanjem bubrega koji se povezuje sa dozom, a uočeni su kod svih doza. Dilatacija bubrežne karlice i tubula zabeležena kod juvenilnih životinja nije bila potpuno reverzibilna tokom perioda oporavka od približno mesec dana.

U posebnom ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja majke pacovi su dobijale lek od šestog dana gestacije pa sve do dvadesetprvog postnatalnog dana, dok su mladunci bili indirektno izloženi *in utero* i tokom celog perioda laktacije. (Sprovedena je jedna satelitska studija kako bi se procenila izloženost dapagliflozinu u mleku i kod mladunaca.) Povećana incidenca ili težina dilatacije bubrežne karlice zabeležena je kod odraslih mladunaca lečenih ženki, mada samo pri primeni najvećih ispitivanih doza (povezana izloženost majki i izloženost mladunaca dapagliflozinu bile su 1415 puta, odnosno 137 puta veće, u odnosu na vrednosti kod ljudi pri primeni maksimalnih preporučenih humanih doza). Dodatna razvojna toksičnost je bila ograničena na dozno povezano smanjenje telesne mase mladunaca i ona je zabeležena samo pri primeni doza ≥ 15 mg/kg/dan (udružena sa izloženošću mladunaca koja je bila ≥ 29 puta veća od vrednosti kod ljudi pri primeni maksimalnih preporučenih humanih doza). Toksičnost po majku je bila evidentna samo pri primeni najvećih ispitivanih doza i bila je ograničena na prolazno smanjenje telesne mase i unosa hrane pri primeni leka. Nivo doza kod kojih nije bilo nikakvih zabeleženih neželjenih efekata (*no observed adverse effect level*, NOAEL) po pitanju razvojne toksičnosti, kod najmanje ispitivane doze, povezan je sa sistemskom izloženošću majke koja je približno 19 puta veća od vrednosti kod ljudi pri primeni maksimalne preporučene doze.

U dodatnim ispitivanjima embriofetalnog razvoja kod pacova i kunića, dapagliflozin je primenjivan u intervalima koji su se podudarali sa glavnim periodima organogeneze kod svake od ovih vrsta. Nije zabeležena ni toksičnost za majke ni razvojna toksičnost kod kunića pri primeni bilo koje ispitivane doze, najveća ispitivana doza povezana je sa sistemskom izloženošću koja je bila približno 1191 put veća kod maksimalne preporučene doze za ljude. Kod pacova dapagliflozin nije bio ni embrioletalan ni teratogen pri izloženosti koja je bila do 1441 puta veća nego pri maksimalno preporučenoj dozi za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance u jezgru tablete:

Celuloza, mikrokristalna
Laktoza, monohidrat
Hidroksipropilceluloza
Krospovidon
Natrijum-stearil fumarat

Pomoćne supstance u filmu tablete:

Polivinilalkohol
Makrogol
Titan-dioksid

Talk
Gvožđe(III)-oksid, žuti

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: Blister (OPA/Al/PVC//Al) sa 15 film tableta.

Spoljašnje pakovanje: Složiva kartonska kutija sa 2 blistera od po 15 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvom za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Dagrafors[®], 5 mg, film tablete: 000461430 2023

Dagrafors[®], 10 mg, film tablete: 000461431 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 06.05.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2025.