

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Jaglif[®], 5 mg, film tablete

Jaglif[®], 10 mg, film tablete

INN: dapagliflozin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jaglif, 5 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 5 mg dapagliflozina.

Jaglif, 10 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 10 mg dapagliflozina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Jaglif, 5 mg, film tablete

Žute, bikonveksne, okrugle film tablete, prečnika 0,7 cm.

Jaglif, 10 mg, film tablete

Žute, bikonveksne, okrugle film tablete, prečnika 0,95 cm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Dijabetes melitus tip 2

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

- monoterapija kada se primena metformina ne smatra prikladnom zbog intolerancije,
- dodatna terapija 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 bubrežne događaje, kao i ispitivane populacije, videti odeljke 4.4, 4.5. i 5.1.

Srčana insuficijencija

Lek Jaglif je indikovano kod odraslih osoba za terapiju simptomatske hronične srčane insuficijencije.

Hronična bolest bubrega

Lek Jaglif je indikovano kod odraslih osoba za terapiju hronične bolesti bubrega.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Dijabetes melitus tip 2

Preporučena doza je 10 mg dapagliflozina jednom dnevno.

Kada se dapagliflozin primenjuje u kombinaciji sa insulinom ili sekretagogom insulina, kao što je sulfonilurea, može se razmotriti primena manje doze 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

Prilagođavanje doze na osnovu funkcije bubrega nije potrebno.

Zbog ograničenog iskustva, kod pacijenata sa GFR < 25 ml/min ne preporučuje se započinjanje terapije dapagliflozinom.

Kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2, efikasnost dapagliflozina u smanjivanju koncentracije glukoze je smanjena kada je brzina glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR) < 45 ml/min, a kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega će verovatno u potpunosti izostati. Zbog toga, ukoliko vrednosti GFR padnu ispod 45 ml/min, treba razmotriti dodatnu terapiju za smanjenje koncentracije glukoze kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 u slučaju potrebe za dodatnom regulacijom glikemije (videti odeljke 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Prilagođavanje doze nije neophodno kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, preporučuje se početna doza od 5 mg. Ukoliko se dobro podnosi, doza se može povećati na 10 mg (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Starije osobe (≥ 65 godina)

Ne preporučuje se prilagođavanje doze na osnovu godina starosti.

Pedijatrijska populacija

Prilagođavanje doze nije potrebno u lečenju dijabetes melitusa tip 2 kod dece uzrasta 10 godina i starije (videti odeljke 5.1 i 5.2). Nema dostupnih podataka za decu mlađu od 10 godina.

Bezbednost i efikasnost dapagliflozina u lečenju srčane insuficijencije ili u lečenju hronične bolesti bubrega kod dece uzrasta < 18 godina nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek Jaglif se primenjuje oralno, jednom dnevno, u bilo koje doba dana, nezavisno od obroka. Tablete treba progutati cele.

4.3. Kontraindikacije

Poznata 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 „Dijabetesna ketoacidoza” u odeljku 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Pošto postoji ograničeno iskustvo kod pacijenata kod kojih je $GFR < 25$ ml/min ne preporučuje se započinjanje terapije dapagliflozinom (videti odeljak 4.2).

Efikasnost dapagliflozina u smanjenju koncentracije glukoze zavisi od funkcije bubrega i smanjena je kod pacijenata sa $GFR < 45$ ml/min, a kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega će verovatno u potpunosti izostati (videti odeljke 4.2, 5.1 i 5.2).

Kod pacijenata koji su imali dijabetes melitus tip 2 sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 60$ ml/min), veći udeo pacijenata lečenih dapagliflozinom je imao neželjene reakcije u vidu povećanja vrednosti kreatinina, fosfora, paratireoidnog hormona (PTH) kao i hipotenzije u odnosu na pacijente koji su primali placebo.

Oštećenje funkcije jetre

Iskustva iz kliničkih ispitivanja primene 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 velikim 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 cirkulišuće tečnosti (npr. gastrointestinalne bolesti), preporučuje se pažljivo praćenje volumena (npr. fizikalni pregled, merenje krvnog pritiska, laboratorijske analize uključujući određivanje vrednosti hematokrita i elektrolita). Kod pacijenata kod kojih se razvije deplecija volumena preporučuje se privremeni prekid terapije dapagliflozinom dok se deplecija ne koriguje (videti odeljak 4.8).

Dijabetesna ketoacidoza

Kod pacijenata lečenih inhibitorima natrijum-glukoznog kotransportera 2 (engl. *sodium-glucose co-transporter 2*, SGLT2), uključujući i dapagliflozin, prijavljeni su retki slučajevi dijabetesne ketoacidoze (DKA), uključujući slučajeve opasne po život i slučajeve sa smrtnim ishodom. Kod određenog broja ovih slučajeva, manifestacija stanja je bila atipična, sa samo umereno povećanim koncentracijama glukoze u krvi, ispod 14 mmol/l (250 mg/d).

U slučaju pojave nespecifičnih simptoma kao što su mučnina, povraćanje, anoreksija, bol u abdomenu, prekomerna žeđ, otežano disanje, stanje konfuzije, neuobičajen zamor ili pospanost, mora se razmotriti rizik od dijabetesne ketoacidoze. Ukoliko se ovi simptomi pojave, potrebno je odmah proveriti da li se kod pacijenta radi o ketoacidozi, bez obzira na koncentraciju glukoze u krvi.

Kod pacijenata gde postoji sumnja na DKA ili je ta dijagnoza postavljena, terapiju dapagliflozinom treba odmah prekinuti.

Lečenje treba privremeno prekinuti kod pacijenata koji su hospitalizovani zbog velikih hirurških zahvata ili ozbiljnih akutnih bolesti. Kod tih pacijenata preporučuje se praćenje koncentracije ketona. Prednost se daje merenju koncentracije ketona u krvi u odnosu na urin. Lečenje dapagliflozinom se može ponovo započeti nakon što se koncentracije ketona vrate na normalne vrednosti i stanje pacijenta stabilizuje.

Pre započinjanja terapije dapagliflozinom, potrebno je razmotriti moguće predisponirajuće faktore za ketoacidozu u anamnezi pacijenta.

Kod dapagliflozina su primećene produžene ketoacidoze i produžene glukozurije. Ketoacidoza može trajati duže nakon prekida primene dapagliflozina nego što se očekuje na osnovu poluvremena eliminacije iz plazme (videti odeljak 5.2). Faktori nezavisni od dapagliflozina, kao što je nedostatak insulina, mogu biti uključeni u produžene periode ketoacidoze.

Pacijenti koji mogu biti pod većim rizikom od DKA uključuju pacijente sa malom rezervom funkcije beta-ćelija pankreasa (npr. pacijenti sa dijabetesom tip 2 koji imaju male vrednosti C-peptida ili pacijenti sa latentnim autoimunskim dijabetesom kod odraslih (engl. *latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) ili pacijenti sa pankreatitisom u anamnezi), pacijente sa stanjima koja dovode do ograničenog unosa hrane ili teške dehidracije, pacijente kojima su smanjene doze insulina i pacijente sa povećanim potrebama za insulinom zbog akutne bolesti, hirurške intervencije ili prekomernog konzumiranja alkohola. Kod ovih pacijenata inhibitore SGLT2 treba koristiti sa oprezom.

Ne preporučuje se ponovno uvođenje terapije SGLT2 inhibitorima pacijentima kod kojih se javila DKA tokom lečenja ovim lekovima, osim u slučajevima kada je identifikovan i razrešen drugi jasan precipitirajući faktor.

U ispitivanjima dapagliflozina kod dijabetes melitusa tip 1, prijavljen je veći broj događaja DKA sa čestom učestalošću. Dapagliflozin ne treba koristiti u terapiji pacijenata sa dijabetes melitusom tip 1.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma (*Furnier*-ova gangrena)

Nakon stavljanja leka u promet prijavljeni su slučajevi nekrotizirajućeg fasciitisa perineuma (poznatog i kao *Furnier*-ova gangrena) kod žena i muškaraca koji uzimaju SGLT2 inhibitore (videti odeljak 4.8). Ovo je retko, ali ozbiljno i potencijalno životno ugrožavajuće neželjeno dejstvo koje zahteva hitnu hiruršku intervenciju i lečenje antibioticima.

Pacijentima treba savetovati da potraže medicinsku pomoć ukoliko uoče kombinaciju simptoma bola, osetljivosti (na dodir), eritema ili oticanja u genitalnom ili perinealnom području, sa groznicom - povišenom telesnom temperaturom ili slabošću. Potrebno je imati na umu da nekrotizirajućem fasciitisu mogu prethoditi urogenitalna infekcija ili perinealni apsces. Ukoliko se sumnja na *Furnier*-ovu gangrenu, treba prekinuti uzimanje leka Jaglif 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.

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Kod starijih pacijenata može biti povećan rizik od smanjenja volumena i kod ovih pacijenata je veća verovatnoća prisustva diuretika u terapiji.

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 inhibitori) i blokatori receptora angiotenzina II tipa 1. 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).

Srčana insuficijencija

Iskustvo sa primenom dapagliflozina kod srčane insuficijencije NYHA klase IV je ograničeno.

Infiltrativna kardiomiopatija

Nije ispitana primena dapagliflozina kod pacijenata sa infiltrativnom kardiomiopatijom.

Hronična bolest bubrega

Nema iskustva sa primenom dapagliflozina u lečenju hronične bolesti bubrega kod pacijenata bez dijabetes melitusa koji nemaju albuminuriju. Pacijenti sa albuminurijom mogu imati veću korist od lečenja dapagliflozinom.

Povećane vrednosti hematokrita

Povećane vrednosti hematokrita primećene su tokom lečenja dapagliflozinom (videti odeljak 4.8). Pacijente sa izraženim povećanjem vrednosti hematokrita treba pratiti i ispitati zbog osnovne hematološke bolesti.

Amputacije donjih ekstremiteta

U dugoročnim kliničkim ispitivanjima primene SGLT2 inhibitora kod dijabetes melitusa tipa 2, zapaženo je povećanje broja slučajeva amputacije donjih ekstremiteta (prvenstveno nožnog prsta). Nije poznato da li ovo predstavlja klasni efekat. Važno je savetovati pacijente sa dijabetesom o rutinskoj, preventivnoj nezi stopala.

Laboratorijske analize urina

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakodinamske interakcije

Diuretici

Dapagliflozin može da poveća 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 nastanka hipoglikemije, kada se navedeni lekovi primenjuju u kombinaciji sa dapagliflozinom kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 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. Zbog toga se ne očekuje da bi dapagliflozin mogao izmeniti metabolički klirens istovremeno primenjenih lekova koje navedeni enzimi metabolišu.

Uticaj drugih lekova na dapagliflozin

Ispitivanja interakcija sprovedena na zdravim ispitanicima, uglavnom sa primenom jedne doze, ukazuju na to da metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, vogliboz, hidrohlortiazid, bumetanid, valsartan ili 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 (vrednosti AUC) dapagliflozinu od 22 %, ali bez klinički značajnog dejstva na 24-časovno izlučivanje glukoze urinom. 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 24-časovno izlučivanje glukoze urinom. Ne preporučuje se prilagođavanje doze.

Uticaj dapagliflozina na druge lekove

Dapagliflozin može povećati izlučivanje litijuma putem bubrega i smanjiti koncentraciju litijuma u krvi. Koncentraciju litijuma u serumu treba češće pratiti nakon uvođenja dapagliflozina i promena doze. Molimo Vas da uputite pacijenta lekaru koji je propisao litijum kako bi se pratila koncentracija litijuma u serumu.

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

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

Ne preporučuje se praćenje regulacije glikemije sa 1,5-AG testom jer su merenja sa 1,5-AG nepouzdana za procenu regulacije glikemije kod pacijenata koji uzimaju SGLT2 inhibitore. Preporučuje se primena alternativnih metoda za praćenje regulacije glikemije.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su sprovedena samo kod odraslih.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Kada se utvrdi trudnoća, terapiju dapagliflozinom treba prekinuti.

Dojenje

Nije poznato da li se dapagliflozin i/ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci dobijeni u ispitivanjima sprovedenim na životinjama pokazali su da dolazi do izlučivanja dapagliflozina/metabolita u mleko, kao i do farmakološki posredovanih

dejstava leka kod dojenih mladunaca (videti odeljak 5.3). Rizik za novorođenčad/odojčad se ne može isključiti. Dapagliflozin ne treba uzimati tokom dojenja.

Plodnost

Nije ispitivan uticaj dapagliflozina na plodnost kod ljudi. U ispitivanjima sprovedenim na mužjacima i ženama pacova, dapagliflozin nije ispoljio nikakav uticaj na plodnost pri bilo kojoj ispitivanoj dozi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Jaglif nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijente treba upozoriti na rizik od hipoglikemije kada se dapagliflozin uzima u kombinaciji sa sulfonilureom ili insulinom.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Dijabetes melitus tipa 2

U kliničkim studijama kod dijabetesa tipa 2, dapagliflozinom je lečeno više od 15 000 pacijenata.

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

U studiji kardiovaskularnih ishoda kod primene dapagliflozina za lečenje dijabetes melitusa tipa 2 (DECLARE studija, videti odeljak 5.1) 8574 pacijenta primalo je dapagliflozin u dozi od 10 mg, a njih 8569 primalo je placebo tokom medijane 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 kod primene dapagliflozina, sprovedenoj kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i smanjenom ejekcionom frakcijom (DAPA-HF studija) 2368 pacijenata je lečeno dapagliflozinom u dozi od 10 mg, dok je 2368 pacijenata primalo placebo, tokom medijane izloženosti od 18 meseci. Populacija pacijenata je uključivala pacijente sa dijabetes melitusom tipa 2 i pacijente bez dijabetesa kao i pacijente kojima je procenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) bila ≥ 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.

Sveukupni bezbednosni profil dapagliflozina kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom bio je u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom dapagliflozina.

Hronična bolest bubrega

U studiji bubrežnih ishoda kod primene dapagliflozina, sprovedenoj kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega (DAPA-CKD), 2149 pacijenata je lečeno dapagliflozinom u dozi od 10 mg, dok je 2149 pacijenata primalo placebo, tokom medijane izloženosti od 27 meseci. Populacija pacijenata je uključivala pacijente sa dijabetes melitusom tip 2 i pacijente bez dijabetesa, a koji su imali eGFR ≥ 25 do ≤ 75 ml/min/1,73 m² i albuminuriju (odnos albumina i kreatinina u urinu (engl. *urine albumin*

creatinine ratio, UACR) ≥ 200 i ≤ 5000 mg/g). Lečenje se nastavljalo ukoliko je eGFR pala na vrednosti ispod 25 ml/min/1,73 m².

Sveukupni bezbednosni profil dapagliflozina kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega bio je u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom dapagliflozina.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije primećene su u placebom kontrolisanim kliničkim ispitivanjima i praćenju nakon stavljanja leka u promet. Nijedna od njih nije bila povezana sa dozom. Neželjene reakcije koje se navode u nastavku klasifikovane su prema učestalosti i klasi sistema organa. Kategorije učestalosti definisane su na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često (od $\geq 1/100$ do $<1/10$), povremeno (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko (od $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

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

Klasa sistema organa	Veoma često	Često*	Povremeno**	Retko	Veoma retko
<i>Infekcije i infestacije</i>		vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije ^{*,b,c} infekcije urinarnog trakta ^{*,b,d}	gljivična infekcija**		nekrotizirajući fasciitis perineuma (Furnier-ova gangrena) ^{b,i}
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	hipoglikemija (kada se primenjuje sa sulfonilureom ili insulinom) ^b		deplecija volumena ^{b,e} žeđ**	dijabetesna ketoacidoza (kada se primenjuje kod dijabetes melitusa tipa 2) ^{b,i,k}	
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>		vrtoглаvica			
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>			konstipacija** suva usta**		
<i>Poremećaji kože i potkožnih tkiva</i>		osip ^l			angioedem
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>		bol u leđima*			
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>		dizurija poliurija ^{*,f}	nokturija**		Tubulointersticijalni nefritis
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>			vulvovaginalni pruritus** genitalni pruritus**		
<i>Ispitivanja</i>		Povećane vrednosti hematokrita ^g smanjenje renalnog	povećanje vrednosti kreatinina u krvi tokom		

		klirens kreatinina tokom inicijalne terapije ^b dislipidemija ^h	inicijalne terapije ^{**b} povećanje vrednosti uree u krvi** smanjenje telesne mase**		
--	--	---	---	--	--

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

^b Za dodatne informacije videti odgovarajući pododeljak 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 osoba muškog pola, infekcija penisa, vulvitis, bakterijski vaginitis, apsces vulve.

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

^e Deplecija volumena uključuje, npr. unapred određene preporučene termine: dehidratacija, hipovolemija, hipotenzija.

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

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

^h Srednja promena procentualne vrednosti u odnosu na početnu vrednost kod primene dapagliflozina u dozi 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 primećena je 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 za dapagliflozin (1,4 %) i za sve kontrole (1,4 %).

^k Prijavljeno u ispitivanju kardiovaskularnih ishoda sprovedenom kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 (DECLARE). Učestalost se zasniva na godišnjoj stopi.

* Prijavljeno kod ≥ 2 % ispitanika koji su primenjivali dozu od 10 mg dapagliflozina i ≥ 1 % češće i kod najmanje 3 ispitanika više nego kod primene placeba.

** Prijavljeno od strane istraživača 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 3 ispitanika više lečenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg, u poređenju sa placebo.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije

U objedinjenim podacima o bezbednosti iz 13 studija, vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije prijavljene su kod 5,5 % ispitanika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg i kod 0,6 % ispitanika koji su primali placebo. Infekcije su većinom bile blage do umerene, ispitanici su odgovorili na inicijalni početni ciklus standardnog lečenja i retko su morali prekinuti lečenje dapagliflozinom. Navedene 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 DECLARE studiji, 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 DAPA-HF studiji, nijedan pacijent nije prijavio ozbiljan neželjeni događaj genitalnih infekcija u dapagliflozin grupi, dok ga je prijavio jedan pacijent u placebo grupi. U dapagliflozin grupi je bilo 7 (0,3 %) pacijenata sa neželjenim događajima koji su doveli do prekida lečenja usled genitalnih infekcija i nijedan u placebo grupi. 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 %) pacijenta sa neželjenim događajima koji su doveli do prekida lečenja usled genitalne infekcije i nijedan u placebo grupi.

U DAPA-CKD studiji, bilo je 3 (0,1 %) pacijenta sa ozbiljnim neželjenim događajima genitalnih infekcija u dapagliflozin grupi i nijedan u placebo grupi. U dapagliflozin grupi je bilo 3 (0,1 %) pacijenta sa neželjenim događajima koji su doveli do prekida lečenja usled genitalnih infekcija i nijedan u placebo grupi. Kod pacijenata bez dijabetes melitusa nije bilo prijavljenih ozbiljnih neželjenih događaja genitalnih infekcija, niti neželjenih događaja koji su doveli do obustave terapije usled genitalnih infekcija.

Slučajevi fimoze/stečene fimoze su prijavljeni i istovremeno sa genitalnim infekcijama, a u nekim slučajevima je bilo potrebno obrezivanje.

Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Furnier-ova gangrena)

Nakon stavljanja leka u promet prijavljeni su slučajevi *Furnier*-ove gangrene kod pacijenata koji uzimaju SGLT2 inhibitore, uključujući dapagliflozin (videti odeljak 4.4).

U DECLARE studiji sprovedenoj kod 17160 pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i sa medijanom izloženosti leku od 48 meseci, ukupno je prijavljeno 6 slučajeva *Furnier*ove gangrene, jedan slučaj u grupi koja je lečena dapagliflozinom i pet slučajeva u grupi koja je primala placebo.

Hipoglikemija

Učestalost hipoglikemije zavisila je od vrste osnovnog lečenja koje se primenjivalo u kliničkim studijama kod dijabetes melitusa.

U studijama u kojima je dapagliflozin primenjen kao monoterapija, kao dodatak terapiji metforminom ili kao dodatak terapiji sitagliptinom (sa metforminom ili bez njega), učestalost blažih epizoda hipoglikemije bila je slična (< 5 %) u svim terapijskim grupama, uključujući i onu koja je primala placebo do 102 nedelje lečenja. U svim studijama ozbiljni događaji hipoglikemije su bili povremeni i uporedivi između grupa koje su primale dapagliflozin ili placebo. U studijama leka kao dodatka terapiji sulfonilureom, odnosno kao dodatak terapiji insulinom zabeležene su veće stope hipoglikemije (videti odeljak 4.5).

U studiji leka kao dodatka glimepiridu u 24. i 48. nedelji, blaže epizode hipoglikemije češće su prijavljivane u grupi koja je primala dapagliflozin u dozi od 10 mg i glimepirid (6,0 % odnosno 7,9 %) nego u grupi koja je primala placebo i glimepirid (2,1 % odnosno 2,1 %).

U studiji gde je ispitivan lek kao dodatak insulinu, kod ispitanika lečenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg i insulinom prijavljene su epizode ozbiljne hipoglikemije kod 0,5 % ispitanika u 24. nedelji i kod 1,0 % ispitanika u 104. nedelji, a kod ispitanika lečenih placebo i insulinom epizode ozbiljne hipoglikemije su prijavljene kod 0,5 % ispitanika u 24. i 104. nedelji. Kod ispitanika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg i insulin blaže 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 i insulin blaže epizode hipoglikemije su prijavljene kod 34,0 % ispitanika u 24. nedelji i kod 41,6 % ispitanika u 104. nedelji.

U studiji gde je ispitivan lek dodat metforminu i sulfonilurei, u trajanju do 24 nedelje, nisu prijavljene epizode ozbiljne hipoglikemije. Blaže epizode hipoglikemije su prijavljene kod 12,8 % ispitanika koji su primili dapagliflozin u dozi od 10 mg u kombinaciji sa metforminom i sulfonilureom i kod 3,7 % ispitanika koji su primili placebo u kombinaciji sa metforminom i sulfonilureom.

U DECLARE studiji nije zabeležen povećan rizik od ozbiljne hipoglikemije tokom terapije dapagliflozinom u poređenju sa placebom. Ozbiljni događaji hipoglikemije su prijavljeni kod 58 (0,7 %) pacijenata lečenih dapagliflozinom i kod 83 (1,0 %) pacijenta koji su primali placebo.

U DAPA-HF studiji, ozbiljni događaji hipoglikemije su prijavljeni kod 4 (0,2 %) pacijenta i u dapagliflozin terapijskoj grupi i u placebo terapijskoj grupi. U DELIVER studiji, ozbiljni događaji hipoglikemije su prijavljeni kod 6 (0,2 %) pacijenata u dapagliflozin grupi i kod 7 (0,2 %) pacijenata u placebo grupi. Ozbiljni događaji hipoglikemije su uočeni samo kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2.

U DAPA-CKD studiji, ozbiljni događaji hipoglikemije prijavljeni su kod 14 (0,7 %) pacijenata u dapagliflozin grupi i kod 28 (1,3 %) pacijenata u placebo grupi, a uočeni su samo kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2.

Smanjenje volumena

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

U DECLARE studiji, broj pacijenata sa događajima koji ukazuju na depleciju volumena bio je ujednačen među terapijskim grupama: 213 (2,5 %) u dapagliflozin grupi i 207 (2,4 %) u placebo grupi. Ozbiljni neželjeni događaji prijavljeni su kod 81 (0,9 %) pacijenata u dapagliflozin grupi i kod 70 (0,8 %) pacijenata u placebo grupi. Među terapijskim grupama događaji su generalno bili ujednačeni u podgrupama prema uzrastu, primeni diuretika, krvnom pritisku i primeni inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE-inhibitora)/blokatora angiotenzin II receptora 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 dapagliflozin grupi i 13 događaja u placebo grupi.

U DAPA-HF studiji, broj pacijenata sa događajima koji ukazuju na depleciju volumena bio je 170 (7,2 %) u dapagliflozin grupi i 153 (6,5 %) u placebo grupi. Bilo je manje pacijenata sa ozbiljnim događajima simptoma koji ukazuju na depleciju volumena u dapagliflozin grupi (23 [1,0 %]) u poređenju sa placebo grupom (38 [1,6 %]). Rezultati su bili slični bez obzira na prisustvo dijabetesa na početku studije i početnu eGFR vrednost. U DELIVER studiji, broj pacijenata sa ozbiljnim događajima simptoma koji ukazuju na depleciju volumena bio je 35 (1,1 %) u dapagliflozin grupi i 31 (1,0 %) u placebo grupi.

U DAPA-CKD studiji, broj pacijenata sa događajima koji ukazuju na depleciju volumena bio je 120 (5,6 %) u dapagliflozin grupi i 84 (3,9 %) u placebo grupi. U dapagliflozin grupi je bilo 16 (0,7 %) pacijenata sa ozbiljnim događajima simptoma koji ukazuju na depleciju volumena, dok ih je u placebo grupi bilo 15 (0,7 %).

Dijabetesna ketoacidoza kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2

U DECLARE studiji, u kojoj je medijana izloženosti leku iznosila 48 meseci, događaji DKA prijavljeni su kod 27 pacijenata u grupi koja je primala dapagliflozin u dozi od 10 mg i kod 12 pacijenata u grupi koja je primala placebo. Ovi događaji su bili ravnomerno raspoređeni tokom celokupnog perioda trajanja studije. Od 27 pacijenata sa događajem DKA u dapagliflozin grupi, 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 dijabetes melitusom tipa 2 (videti odeljak 4.4).

U DAPA-HF studiji, događaji DKA prijavljeni su kod 3 pacijenta sa dijabetes melitusom tipa 2 u dapagliflozin grupi, a nije ih bilo u placebo grupi. U DELIVER studiji, događaji DKA prijavljeni su kod 2 pacijenta sa dijabetes melitusom tipa 2 u dapagliflozin grupi, a nije ih bilo u placebo grupi.

U DAPA-CKD studiji, događaji DKA nisu prijavljeni ni kod jednog pacijenta u dapagliflozin grupi, dok su u placebo grupi prijavljeni kod 2 pacijenta sa dijabetes melitusom tipa 2.

Infekcije urinarnog trakta

U objedinjenim podacima o bezbednosti iz 13 studija, infekcije urinarnog trakta češće su prijavljivane kod primene dapagliflozina u dozi od 10 mg u poređenju sa placebom (4,7 % u odnosu na 3,5 %; videti odeljak 4.4). Infekcije su većinom bile blage do umerene, ispitanici su odgovorili na početni ciklus standardnog lečenja i retko su morali prekinuti lečenje dapagliflozinom. Navedene infekcije su bile češće kod žena, dok je kod ispitanika sa infekcijom u anamnezi postojala veća verovatnoća ponovnog razvoja infekcije.

U DECLARE studiji, ozbiljni događaji infekcija urinarnog trakta prijavljeni su ređe pri primeni dapagliflozina u dozi od 10 mg u poređenju sa placebom: 79 (0,9 %) događaja u odnosu na 109 (1,3 %) događaja.

U DAPA-HF studiji, broj pacijenata sa ozbiljnim neželjenim događajima infekcija urinarnog trakta bio je 14 (0,6 %) u dapagliflozin grupi i 17 (0,7 %) u placebo grupi. I u dapagliflozin grupi i u placebo grupi je bilo po 5 (0,2 %) pacijenata sa neželjenim događajima koji su doveli do prekida lečenja usled infekcija urinarnog trakta. U DELIVER studiji, broj pacijenata sa ozbiljnim neželjenim događajima infekcija 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 DAPA-CKD studiji, broj pacijenata sa ozbiljnim neželjenim događajima infekcija urinarnog trakta bio je 29 (1,3%) u dapagliflozin grupi i 18 (0,8 %) u placebo grupi. U dapagliflozin grupi je bilo 8 (0,4 %) pacijenata sa neželjenim događajima koji su doveli do prekida lečenja usled infekcije urinarnog trakta, dok ih je u placebo grupi bilo 3 (0,1 %). Broj pacijenata bez dijabetesa koji su prijavili ozbiljne neželjene događaje infekcija urinarnog trakta ili neželjene događaje koji su doveli do prekida lečenja usled infekcija urinarnog trakta je bio sličan između terapijskih grupa (6 [0,9 %] u dapagliflozin grupi u odnosu na 4 [0,6 %] u placebo grupi za ozbiljne neželjene događaje i 1 [0,1 %] u dapagliflozin grupi u odnosu na 0 u placebo grupi za neželjene događaje koji su doveli do obustave terapije).

Povećanje vrednosti kreatinina

Neželjene reakcije povezane sa povećanim vrednostima kreatinina su grupisane (npr. smanjen bubrežni klirens kreatinina, oštećenje funkcije bubrega, povećanje vrednosti kreatinina u krvi i smanjena brzina glomerularne filtracije). Prema objedinjenim podacima o bezbednosti iz 13 studija, ovako grupisane reakcije prijavljene su kod 3,2 % pacijenata koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg, odnosno kod 1,8 % pacijenata koji su primali placebo. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega ili blagim oštećenjem funkcije bubrega (početna vrednost $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ovako grupisane reakcije prijavljene su kod 1,3 % pacijenata koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg i kod 0,8 % pacijenata koji su primali placebo. Navedene reakcije su imale veću učestalost kod pacijenata sa početnom vrednošću $eGFR \geq 30$ i $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (18,5% onih koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg u odnosu na 9,3 % onih koji su primali placebo).

Dalja procena pacijenata kod kojih su se javili neželjeni događaji povezani sa bubrežima pokazala je da su se kod većine njih vrednosti kreatinina u serumu promenile za ≤ 44 mikromola/l ($\leq 0,5 \text{ mg/dl}$) u odnosu na početne vrednosti. Povećanje vrednosti kreatinina je generalno bilo prolaznog karaktera tokom kontinuiranog lečenja ili reverzibilno nakon obustave terapije.

U DECLARE studiji, koje je uključivala starije pacijente i pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega ($eGFR$ manji od $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), $eGFR$ se u obe terapijske grupe smanjivala tokom vremena. Nakon godinu dana, srednja vrednost $eGFR$ bila je nešto manja, a nakon 4 godine nešto veća u dapagliflozin grupi u poređenju sa placebo grupom.

U DAPA-HF i DELIVER studijama, $eGFR$ se smanjivala tokom vremena i u dapagliflozin grupi i u placebo grupi. U DAPA-HF studiji, početno smanjenje srednje vrednosti $eGFR$ iznosilo je $-4,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u dapagliflozin grupi odnosno $-1,1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u placebo grupi. Promena vrednosti $eGFR$ od početka ispitivanja do 20. meseca bila je slična u obe terapijske grupe: $-5,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u dapagliflozin grupi i $-4,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u placebo grupi. U DELIVER studiji, smanjenje srednje vrednosti $eGFR$ tokom jednog meseca iznosilo je $-3,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ u dapagliflozin grupi i $-0,4 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ 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 DAPA-CKD studiji, eGFR se smanjivala tokom vremena i u dapagliflozin grupi i u placebo grupi. Početno (14. dan) smanjenje srednje vrednosti eGFR iznosilo je -4,0 ml/min/1,73 m² u dapagliflozin grupi, odnosno -0,8 ml/min/1,73 m² u placebo grupi. U 28. mesecu, promena u odnosu na početne vrednosti eGFR je iznosila -7,4 ml/min/1,73 m² u dapagliflozin grupi i -8,6 ml/min/1,73 m² u placebo grupi.

Pedijatrijska populacija

Bezbednosni profil dapagliflozina uočen u kliničkoj studiji kod dece uzrasta 10 godina i starijih sa dijabetes melitusom tipa 2 (videti odeljak 5.1) bio je sličan onom zabeleženom u studijama kod odraslih.

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

Dapagliflozin nije pokazao toksične efekte kod zdravih ispitanika pri primeni pojedinačnih oralnih doza do 500 mg (50 puta veće od maksimalne preporučene doze kod ljudi). Kod ovih ispitanika se glukoza mogla detektovati 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 jednom dnevno tokom 2 nedelje kod zdravih ispitanika i ispitanika sa dijabetesom tipa 2, incidenca hipoglikemije bila je nešto veća nego kod ispitanika koji su primali placebo i nije bila povezana sa dozom. Stope neželjenih događaja, uključujući dehidraciju ili hipotenziju, bile su slične kao kod ispitanika koji su primali placebo, i nisu primećene klinički značajne promene laboratorijskih parametara povezanih sa dozom, uključujući vrednosti elektrolita u serumu i biohemijske markere funkcije bubrega.

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 natrijum-glukoznog kotransportera 2 (SGLT2)
ATC šifra: A10BK01

Mehanizam dejstva

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

Inhibicija SGLT2 od strane dapagliflozina smanjuje reapsorpciju glukoze iz glomerularnog filtrata u proksimalnim tubulama bubrega, sa istovremenim smanjenjem reapsorpcije natrijuma, koje vodi do izlučivanja glukoze urinom i osmotske diureze. Dapagliflozin povećava količinu natrijuma koja pristiže u distalne tubule, čime povećava tubuloglomerularnu povratnu spregu i smanjuje intraglomerularni pritisak. Ovo u kombinaciji sa osmotskom diurezom dovodi do smanjenja preopterećenja volumenom, sniženog krvnog pritiska, i manjeg prethodnog i naknadnog opterećenja, što može povoljno da deluje na remodelovanje srca i dijasolnu funkciju, kao i očuvanje funkcije bubrega. Povoljno dejstvo dapagliflozina na srce i bubrege ne zavisi samo od efekta smanjenja koncentracije glukoze u krvi i nije ograničeno na pacijente sa dijabetesom, što je pokazano u DAPA-HF, DELIVER i DAPA-CKD studijama. Drugi efekti uključuju povećanje hematokrita i smanjenje telesne mase.

Dapagliflozin poboljšava koncentraciju glukoze u plazmi, kako natašte, tako i postprandijalno, smanjujući reapsorpciju glukoze u bubrežima što dovodi do izlučivanja glukoze urinom. Ovakvo izlučivanje glukoze (glukozurično dejstvo) je vidljivo posle prve doze, traje tokom 24-časovnog doznog intervala i održava se tokom trajanja terapije. Količina glukoze koja se uklanja putem bubrega pomoću ovog mehanizma zavisi od koncentracije glukoze u krvi i od GFR. Tako, kod osoba sa normalnom vrednosti glukoze u krvi, dapagliflozin ima malu sposobnost da dovede do hipoglikemije. Dapagliflozin ne ometa normalnu endogenu proizvodnju glukoze koja predstavlja odgovor na hipoglikemiju. Dapagliflozin deluje nezavisno od sekrecije insulina i dejstva insulina. U kliničkim studijama sa dapagliflozinom, zabeleženo je poboljšanje procene modela homeostaze za funkciju beta ćelija (HOMA *beta* -cell).

SGLT2 je selektivno eksprimiran u bubrežima. 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 resorpciju glukoze.

Farmakodinamski efekti

Kod zdravih ispitanika i ispitanika sa dijabetes melitusom tipa 2 nakon primene dapagliflozina primećeno je povećanje količine glukoze izlučene urinom. Kod ispitanika sa dijabetes melitusom tipa 2 koji su tokom 12 nedelja primali dapagliflozin u dozi od 10 mg dnevno, urinom se izlučivalo približno 70 g glukoze dnevno (što odgovara 280 kcal/dan). Znaci održivog izlučivanja glukoze zabeleženi su kod ispitanika sa dijabetes melitusom tipa 2 koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg dnevno u trajanju do 2 godine.

Ovo izlučivanje glukoze urinom, podstaknuto dapagliflozinom, takođe dovodi i do osmotske diureze i povećanja volumena urina kod ispitanika sa dijabetes melitusom tipa 2. Povećanje zapremine izlučenog urina kod ispitanika sa dijabetes melitusom tipa 2 lečenih dapagliflozinom u dozi od 10 mg održavalo se 12 nedelja i iznosilo je približno 375 ml/dan. Povećanje zapremine izlučenog urina bilo je povezano sa blagim i prolaznim povećanjem izlučivanja natrijuma urinom, koje nije bilo udruženo sa promenama koncentracija natrijuma u serumu.

Izlučivanje mokraćne kiseline urinom je takođe bilo privremeno povećano (tokom 3-7 dana), a bilo je praćeno trajnim smanjenjem koncentracije mokraćne kiseline u serumu. Nakon 24 nedelje, 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

Poboljšanje kontrole glikemije i smanjenje kardiovaskularnog i bubrežnog morbiditeta i mortaliteta su sastavni deo terapije dijabetes melitusa tipa 2.

Kako bi se utvrdila glikemijska efikasnost i bezbednost leka Jaglif, sprovedeno je četrnaest dvostruko slepih, randomizovanih, kontrolisanih kliničkih studija sa 7056 odraslih ispitanika sa dijabetes melitusom tipa 2; od

kojih je 4737 ispitanika u tim studijama lečeno dapagliflozinom u cilju procene glikemijske efikasnosti i bezbednosti dapagliflozina. U dvanaest studija lečenje je trajalo 24 nedelje, 8 je bilo sa dugoročnim produžecima u rasponu od 24 do 80 nedelja (do ukupnog trajanja studije od 104 nedelje), u jednoj studiji lečenje je trajalo 28 nedelja, dok je jedna studija trajala 52 nedelje sa dugoročnim produžecima od 52 i 104 nedelje (ukupno trajanje studije 208 nedelja). Srednja vrednost trajanja dijabetesa bila je u rasponu od 1,4 do 16,9 godina. Pedeset procenata (50 %) imalo je blago oštećenje funkcije bubrega, a 11 % umereno oštećenje funkcije bubrega. Među ispitanicima je bio pedeset i jedan procenat (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 (engl. *body mass index*, BMI) ≥ 27 . Osim toga, dve 12-nedeljne, placebo kontrolisane studije sprovedene su kod pacijenata sa neadekvatno kontrolisanim dijabetes melitusom tipa 2 i hipertenzijom.

U studiji kardiovaskularnih ishoda (DECLARE), primena dapagliflozina u dozi od 10 mg poređena je sa placebo kod 17160 pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 sa ustanovljenim kardiovaskularnim oboljenjem ili bez njega, u cilju procene efekata na kardiovaskularne i bubrežne događaje.

Kontrola glikemije

Monoterapija

U cilju procene bezbednosti i efikasnosti monoterapije lekom Jaglif, kod ispitanika sa neadekvatno kontrolisanim dijabetes melitusom tipa 2 sprovedena je dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija u trajanju od 24 nedelje (uz dodatni period produžetka studije). Terapija dapagliflozinom jednom dnevno dovela je do statistički značajnih ($p < 0,0001$) smanjenja HbA1c u poređenju sa placebo (tabela 2).

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

Tabela 2. Rezultati u 24. nedelji (LOCF^a) placebo kontrolisane studije 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% interval pouzdanosti)	-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 (95% interval pouzdanosti)	-0,97 (-2,20; 0,25)	

^aLOCF (engl. *Last Observation Carried Forward*) prenos poslednjih zabeleženih vrednosti (pre primene terapije za hitnu regulaciju neregulisanе glikemije kod ispitanika kod kojih je istа primenjena)

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

^cSrednja vrednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrednost

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

[§]Nije procenjeno u pogledu statističke značajnosti zbog postupka sekvencijalnog testiranja za sekundarne parametre praćenja

Dodatna terapija (kombinovana terapija)

U aktivno kontrolisanoj studiji neinferiornosti koja je trajala 52 nedelje (sa periodima produžetka od 52 i 104 nedelje), dapagliflozin je ispitan kao dodatak terapiji metforminom u poređenju sa sulfonilureom (glipizidom) kao dodatkom terapiji metforminu, kod ispitanika sa neadekvatnom kontrolom glikemije ($HbA1c > 6,5 \%$ i $\leq 10 \%$). Rezultati su pokazali slično srednje smanjenje $HbA1c$ od početnih vrednosti do 52. nedelje u poređenju sa glipizidom, na taj način pokazujući 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. U 52., 104. i 208. nedelji, značajno manji udeo ispitanika u grupi lečenoj dapagliflozinom ($3,5 \%$, $4,3 \%$, odnosno $5,0 \%$) je imao najmanje jedan događaj hipoglikemije u poređenju sa grupom lečenom glipizidom ($40,8 \%$, $47,0 \%$, odnosno $50,0 \%$). U 104. i 208. nedelji, udeo ispitanika koji je ostao u studiji bio je $56,2 \%$, odnosno $39,7 \%$ u grupi lečenoj dapagliflozinom i $50,0 \%$, odnosno $34,6 \%$ u grupi lečenoj glipizidom.

Tabela 3. Rezultati u 52. nedelji (LOCFa) u aktivno kontrolisanoj studiji koja je poredila dapagliflozin i glipizid kao dodatak lečenju metforminom

Parametar	Dapagliflozin + metformin	Glipizid +metformin
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Početna vrednost (srednja)	7,69	7,74
Promena u odnosu na početnu vrednost ^c	-0,52	-0,52
Razlika u odnosu na glipizid + metformin ^c (95% interval pouzdanosti)	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% interval pouzdanosti)	-4,65* (-5,14; -4,17)	

^aLOCF (engl. *Last Observation Carried Forward*): prenos poslednjih zabeleženih vrednosti

^bRandomizovani i lečeni ispitanici kod kojih je sprovedeno merenje efikasnosti na početku studije i najmanje jedno merenje nakon početka studije

^cSrednja vrednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrednost

^dNeinferiornost u odnosu na glipizid + metformin

*p-vrednost $< 0,0001$

Dapagliflozin kao dodatak terapiji metforminom, glimepiridom, metforminom i sulfonilureom, sitagliptinom (sa metforminom ili bez njega) 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 studijama leka kao dodatka u kombinovanoj terapiji (glimepiridom i insulinom) tokom 48 nedelja (glimepirid) i 104 nedelje (insulin). Kao dodatak terapiji sitagliptinom (sa metforminom ili bez njega), u 48. nedelji prilagođena srednja promena u odnosu na početnu vrednost iznosila je $-0,30 \%$ za dapagliflozin u dozi od 10 mg, odnosno $0,38 \%$ za placebo. U studiji leka kao dodatka terapiji metforminom, smanjenja $HbA1c$ održala su se do 102. nedelje (prilagođena srednja promena u odnosu na početnu vrednost iznosila je $-0,78 \%$ za dapagliflozin u dozi od 10 mg, odnosno $0,02 \%$ za placebo). U 104. nedelji za insulin (sa dodatnim oralnim lekovima za smanjenje koncentracije glukoze ili bez njih), smanjenje $HbA1c$, kao prilagođena srednja promena u odnosu na početnu vrednost, iznosilo je $-0,71 \%$ za primenu dapagliflozina u dozi od 10 mg odnosno $-0,06 \%$ za placebo. Kod ispitanika lečenih primenom dapagliflozinom u dozi od 10 mg u 48. i 104. nedelji doza insulina ostala je stabilna u poređenju sa početnom vrednošću, uz prosečnu dozu od 76 IU/dan. U grupi koja je primala placebo, u 48. nedelji zabeleženo je srednje povećanje od 10,5 IU/dan u poređenju sa početnom vrednošću (srednja vrednost prosečne doze 84 IU/dan), a u 104. nedelji zabeleženo je srednje povećanje od 18,3 IU/dan u poređenju sa početnom vrednošću (srednja vrednost prosečne doze 92 IU/dan). Udeo ispitanika koji je ostao u studiji u

104. nedelji bio je 72,4 % u grupi koja je primala dapagliflozin u dozi od 10 mg i 54,8 % u grupi koja je primala placebo.

Tabela 4. Rezultati 24-nedeljne (LOCFa) placebom kontrolisane studije dapagliflozina kao dodatka u kombinovanoj terapiji metforminom ili sitagliptinom (sa metforminom ili bez njega)

	Dodatak u kombinovanoj terapiji			
Parametar	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% interval pouzdanosti)	-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% interval pouzdanosti)	-1,97* (-2,63; -1,31)		-1,89* (-2,37; -1,40)	

¹Metformin ≥ 1500 mg dnevno

²Sitagliptin 100 mg dnevno

^aLOCF (engl. *Last Observation Carried Forward*): prenos poslednjih zabeleženih vrednosti (pre primene terapije za hitnu regulaciju neregulisane glikemije kod ispitanika kod kojih je ista primenjena)

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

^cSrednja vrednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrednost

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

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

Tabela 5. Rezultati 24-nedeljne placebom kontrolisane studije dapagliflozina kao dodatka u kombinovanoj terapiji sa sulfonilureom (glimepiridom) ili metforminom i sulfonilureom

	Dodatak u kombinovanoj terapiji			
Parametar	Sulfonilurea (glimepirid ¹)		Sulfonilurea +metformin ²	
	Dapagliflozin 10 mg	Placebo	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
N ^b	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% interval pouzdanosti)	-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	-1,54*		-2,07*	
(95% interval pouzdanosti)	(-2,17; -0,92)		(-2,79; -1,35)	

^dGlimepirid 4 mg/dan

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

^aRandomizovani i lečeni ispitanici kod kojih je sprovedeno merenje efikasnosti na početku studije i najmanje jedno merenje nakon početka studije

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

^cSrednja vrednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrednost

^dLOCF (engl. *Last Observation Carried Forward*): prenos poslednjih zabeleženih vrednosti (pre primene terapije za hitnu regulaciju neregulisane glikemije kod ispitanika kod kojih je ista primenjena)

^eLRM (engl. *Longitudinal Repeated Measures*): longitudinalna analiza ponovljenih merenja

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

Tabela 6. Rezultati u 24. nedelji (LOCFa) placebo kontrolisane studije dapagliflozina u kombinaciji sa insulinom (samostalno ili sa oralnim lekovima za smanjenje 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	-0,60*	
(95% interval pouzdanosti)	(-0,74; -0,45)	
Telesna masa (kg)		
Početna vrednost (srednja)	94,63	94,21
Promena u odnosu na početnu vrednost ^c	-1,67	0,02
Razlika u odnosu na placebo ^c	-1,68*	
(95% interval pouzdanosti)	(-2,19; 1,18)	
Srednja dnevna doza insulina (i.j.)¹		
Početna vrednost (srednja)	77,96	73,96
Promena u odnosu na početnu vrednost ^c	-1,16	5,08
Razlika u odnosu na placebo ^c	-6,23*	
(95% interval pouzdanosti)	(-8,84, -3,63)	
Ispitanici sa srednjim smanjenjem dnevne doze insulina od najmanje 10 % (%)	19,7**	11,0

^aLOCF (engl. *Last Observation Carried Forward*): prenos poslednjih zabeleženih vrednosti (pre ili na dan prvog povećanja doze insulina, ukoliko je potrebno)

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

^cSrednja vrednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrednost i prisustvo oralnog leka za smanjivanje 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

¹Povećanje doze insulina (uključujući kratkododelujući i bazalni insulin) bilo je dozvoljeno samo ukoliko su ispitanici ispunili prethodno definisane kriterijume za glukozu u plazmi natašte.

²Pedeset procenata ispitanika je na početku primalo monoterapiju insulinom; 50 % ih je uz insulin primalo 1 ili 2 oralna leka za smanjivanje koncentracije glukoze: u poslednje navedenoj 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 lečeni

Ukupno 1236 pacijenata sa neadekvatno kontrolisanim dijabetes melitusom tipa 2 (HbA1c $\geq 7,5$ % i ≤ 12 %), koji prethodno nisu lečeni učestvovalo je u dve aktivno kontrolisane studije u trajanju od 24 nedelje, u cilju

procene efikasnosti i bezbednosti dapagliflozina (doza od 5 mg ili 10 mg) u kombinaciji sa metforminom kod pacijenata koji prethodno nisu lečeni, u poređenju sa terapijom pojedinačnim komponentama.

Terapija dapagliflozinom u dozi od 10 mg u kombinaciji sa metforminom (doza do 2000 mg dnevno) pružilo je značajna poboljšanja HbA1c u poređenju sa pojedinačnim komponentama (tabela 7) i dovela do većih smanjenja glukoze u plazmi natašte (engl. *fasting plasma glucose*, FPG) (u poređenju sa individualnim komponentama) i telesne mase (u poređenju sa metforminom).

Tabela 7. Rezultati u 24. nedelji (LOCFa) u aktivno kontrolisanoj studiji kombinovane terapije dapagliflozina i metformina kod pacijenata koji prethodno nisu primali terapiju

Parametar	Dapagliflozin 10 mg + metformin	Dapagliflozin 10 mg	Metformin
N ^b	211 ^b	219 ^b	208 ^b
HbA1c (%)^b			
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% interval pouzdanosti)	-0,53* (-0,74; -0,32)		
Razlika u odnosu na metformin ^c (95% interval pouzdanosti)	-0,54* (-0,75; -0,33)	-0,01 (-0,22; -0,20)	

^aLOCF (engl. *Last Observation Carried Forward*): prenos poslednjih zabeleženih vrednosti (pre primene terapije za hitnu regulaciju neregulisane glikemije ispitanika kod kojih je ista primenjena).

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

^cSrednja vrednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrednost.

*p-vrednost < 0,0001.

Kombinovana terapija sa eksenatidom sa produženim oslobađanjem

U dvostruko slepoj studiji kontrolisanoj aktivnim komparatorom u trajanju od 28 nedelja, kombinacija dapagliflozina i eksenatida sa produženim oslobađanjem (agonist GLP-1 receptora) poređena je sa samo dapagliflozinom i samo eksenatidom sa produženim oslobađanjem kod ispitanika sa neadekvatnom kontrolom glikemije kod lečenja samo metforminom (HbA1c $\geq$ 8% i $\leq$ 12%). Sve terapijske grupe imale su smanjenje HbA1c u odnosu na početnu vrednost. Kombinovano lečenje u grupi koja je primala dapagliflozin u dozi od 10 mg 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-nedeljne studije dapagliflozina i eksenatida sa produženim oslobađanjem u poređenju sa samo dapagliflozinom i samo eksenatidom sa produženim oslobađanjem, u kombinaciji sa metforminom (*intent to treat* pacijenti)

Parametar	Dapagliflozin 10 mg jednom dnevno + eksenatid sa produženim oslobađanjem 2 mg jednom nedeljno	Dapagliflozin 10 mg jednom dnevno + placebo jednom nedeljno	Eksenatid sa produženim oslobađanjem 2 mg jednom nedeljno + placebo jednom dnevno
N ^b	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 razlika u promeni u odnosu na početnu vrednost između kombinacije i jednog leka (95% interval pouzdanosti)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-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 ^a	-3,55	-2,22	-1,56
Srednja razlika u promeni u odnosu na početnu vrednost između kombinacije i monoterapije (95% interval pouzdanosti)		-1,33** (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

N=broj pacijenata, CI=interval pouzdanosti

^aPrilagođena 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 (engl. *mixed model with repeated measures*, MMRM), uključujući lečenje, region, početni HbA1c stratum (< 9,0 % ili ≥ 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 dapagliflozina u dozi od 10 mg kao monoterapije ili kao dodatka terapiji metforminom, glimepiridom, metforminom i sulfonilureom, sitagliptinom (sa metforminom ili bez njega) ili insulinom dovela je do statistički značajnih smanjenja koncentracije glukoze u plazmi natašte, FPG (-1,90 do -1,20 mmol/l [-34,2 do -21,7 mg/dl]) u poređenju sa placebom (-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 studijama produženim do 104. nedelje.

Kombinovana terapija dapagliflozinom u dozi od 10 mg i eksenatidom sa produženim oslobađanjem dovela je do značajno većeg smanjenja glukoze u plazmi natašte, FPG u 28. nedelji: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl, u poređenju sa -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) za monoterapiju dapagliflozina (p<0,001) i -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) za monoterapiju eksenatida (p < 0,001).

U posebnoj studiji kod pacijenata sa dijabetes melitusom koji su imali eGFR ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m², terapija dapagliflozinom dovela je do smanjenja FPG 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 dapagliflozina u dozi od 10 mg kao dodatka terapiji glimepiridom, u 24. nedelji je dovela do statistički značajnih smanjenja koncentracije glukoze 2 sata nakon obroka, što se održalo do 48. nedelje.

Terapija primenom dapagliflozina u dozi od 10 mg kao dodatka terapiji sitagliptinom (sa metforminom ili bez njega), u 24. nedelji je dovela do smanjenja koncentracije glukoze 2 sata nakon obroka, što se održalo do 48. nedelje.

Kombinovana terapija dapagliflozinom u dozi od 10 mg i eksenatidom sa produženim oslobađanjem, nakon 28 nedelja je dovela do značajno većeg smanjenja koncentracije glukoze 2 sata nakon obroka, u poređenju sa monoterapijom ovim lekovima.

Telesna masa

Primena dapagliflozina u dozi od 10 mg kao dodatka terapiji metforminom, glimepiridom, metforminom i sulfonilureom, sitagliptinom (sa metforminom ili bez njega) ili insulinom dovela je do statistički značajnog smanjenja telesne mase u 24. nedelji ($p < 0,0001$, tabele 4 i 5). Navedena dejstva održana su u dugoročnim studijama. U 48. nedelji, razlika za dapagliflozin kao dodatak sitagliptinu (sa metforminom ili bez njega) u poređenju sa placebom bila je -2,22 kg. U 102. nedelji, razlika za dapagliflozin kao dodatak metforminu u poređenju sa placebom bila je -2,14 kg, a razlika za dapagliflozin kao dodatak insulinu u poređenju sa placebom bila je -2,88 kg.

Kao dodatak terapiji metforminom u aktivno kontrolisanoj studiji neinferiornosti, 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 dapagliflozina u dozi od 10 mg i eksenatida sa produženim oslobađanjem pokazala je značajno veća smanjenja telesne mase u poređenju sa monoterapijom bilo kojim od ova dva leka (tabela 8).

U 24-nedeljnoj studiji sprovedenoj kod 182 ispitanika sa dijabetesom, čiji je telesni sastav procenjen dvoenergetskom rendgenskom apsorpciometrijom (engl. *dual energy X-ray absorptiometry*, DXA), pokazalo se da kod primene dapagliflozina u dozi od 10 mg i metformina u poređenju sa placebom i metforminom dolazi do smanjenja telesne mase i mase masnog tkiva izmerenog putem DXA, a ne do smanjenja mase nemasnog tkiva ili gubitka tečnosti. U podstudiji koja je obuhvatila snimanje magnetnom rezonancom, terapija lekom Jaglif i metforminom dovela je do smanjenja brožčane vrednosti visceralnog masnog tkiva u odnosu na lečenje placebom i metforminom.

Krvni pritisak

U prethodno definisanoj analizi objedinjenih podataka iz 13 placebom kontrolisanih studija, u 24. nedelji je terapija dapagliflozinom u dozi od 10 mg 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; $p < 0,05$) i monoterapijom eksenatidom sa produženim oslobađanjem (-1,2 mmHg; $p < 0,01$).

U dve 12-nedeljne, placebom kontrolisane studije su ukupno 1062 ispitanika sa neadekvatno kontrolisanim dijabetes melitusom tip 2 i hipertenzijom (uprkos prethodnoj stabilnoj terapiji ACE-inhibitorima ili ARB u jednoj studiji, i ACE- inhibitorima ili ARB uz još jedan dodatni antihipertenziv u drugoj studiji) primala dapagliflozin u dozi od 10 mg ili placebo. U 12. nedelji u obe studije, primena dapagliflozina u dozi od 10 mg i uobičajene antidijabetesne terapije dovela je do poboljšanja HbA1c u proseku za 3,1 i smanjila placebo korigovan sistolni krvni pritisak u proseku za 4,3 mmHg.

U posebnoj studiji kod pacijenata sa dijabetes melitusom koji su imali $eGFR \geq 45$ do < 60 ml/min/1,73 m², terapija dapagliflozinom pokazala je 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 procenjena je u posebnoj studiji kod pacijenata sa dijabetesom koji su imali $eGFR \geq 45$ do < 60 ml/min/1,73 m² i neadekvatnu kontrolu glikemije u okviru standardne 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 kontrolisane studije dapagliflozina kod pacijenata sa dijabetesom koji su imali $eGFR \geq 45$ do < 60 ml/min/1,73 m²

	Dapagliflozin 10 mg	Placebo
--	------------------------	---------

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 (95% CI)	-0,34* (-0,53; -0,15)	
Telesna masa (kg)		
Početna vrednost (srednja)	92,51	88,30
Promena u odnosu na početnu vrednost ^c	-3,42	-2,02
Razlika u procentualnoj promeni na placebo ^c (95% interval pouzdanosti)	-0,43* (-2,15; -0,69)	

^aMetformin 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.

^bSrednja vrednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrednost.

^cIzvedeno iz srednje vrednosti najmanjih kvadrata prilagođene za početnu vrednost.

*p < 0,001.

Pacijenti sa početnim HbA1c ≥ 9 %

U prethodno definisanoj analizi ispitnika sa početnim HbA1c ≥ 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 (engl. *Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*) studija je bila internacionalna, multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa, placebom kontrolisana klinička studija sprovedena u cilju utvrđivanja dejstva dapagliflozina u poređenju sa placebom na kardiovaskularne ishode, kada se primenjuju kao dodatak postojećoj osnovnoj terapiji. Svi pacijenti su imali dijabetes melitus tip 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. Nakon randomizacije, 8582 pacijenta su primila dapagliflozin u dozi od 10 mg, a 8578 placebo i praćeni su tokom medijane od 4,2 godine.

Srednja vrednost starosne dobi ispitivane populacije je bila 63,9 godina, a 37,4 % pacijenata bilo je 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 studije, 10,0 % pacijenata je 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 (UACR ≥ 30 do ≤ 300 mg/g, odnosno > 300 mg/g).

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

Primarni parametri praćenja bili su vreme do prve pojave velikog kardiovaskularnog neželjenog događaja (engl. *major adverse cardiovascular event*, MACE) koga čine smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda ili ishemijski moždani udar i vreme do prve pojave događaja koga čine hospitalizacija zbog srčane insuficijencije ili smrt zbog kardiovaskularnog uzroka. Sekundarni parametri praćenja bili su renalni kompozitni parametar praćenja i smrtnost zbog bilo kog uzroka.

Veliki kardiovaskularni neželjeni događaji

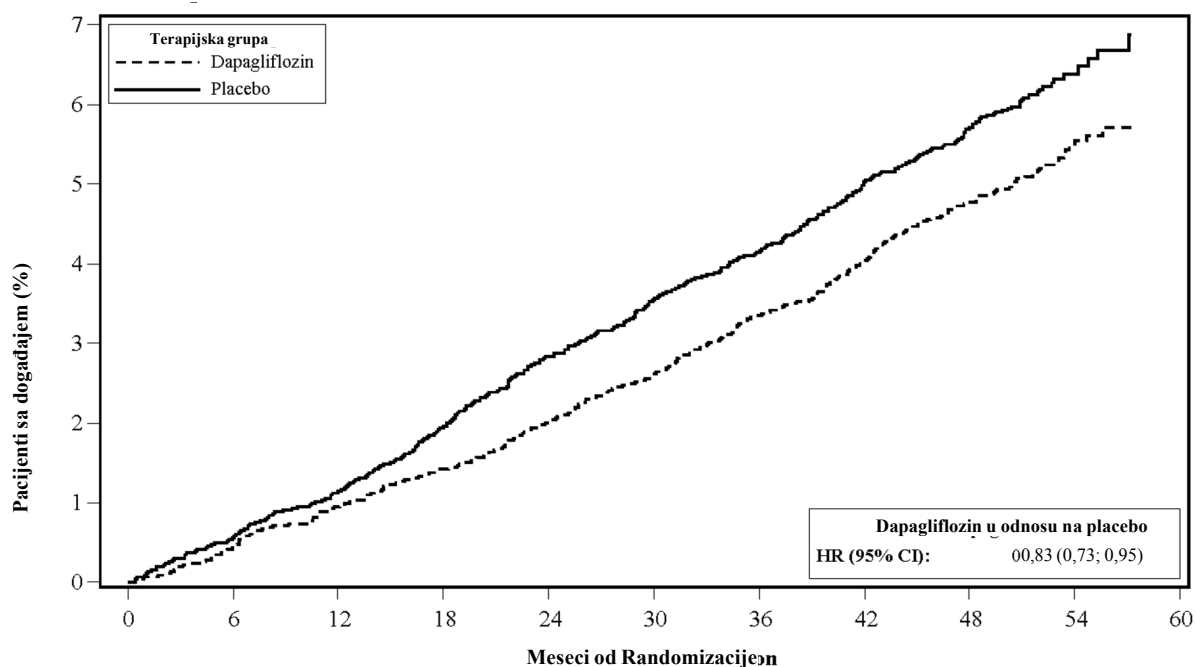
Dapagliflozin u dozi od 10 mg pokazao je neinferiornost u odnosu na placebo u pogledu događaja koji se sastojao od smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkta miokarda ili ishemijskog moždanog udara (jednostrani $p < 0,001$).

Srčana insuficijencija ili smrt zbog kardiovaskularnog uzroka

Dapagliflozin u dozi od 10 mg pokazao je superiornost u odnosu na placebo u prevenciji događaja koji se sastojao od hospitalizacija zbog srčane insuficijencije ili smrti zbog kardiovaskularnog uzroka (slika 1). Razlika u terapijskom dejstvu rezultat je hospitalizacije zbog srčane insuficijencije, dok nije bilo razlike u pogledu smrti zbog kardiovaskularnog uzroka (slika 2).

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

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



Pacijenti u riziku

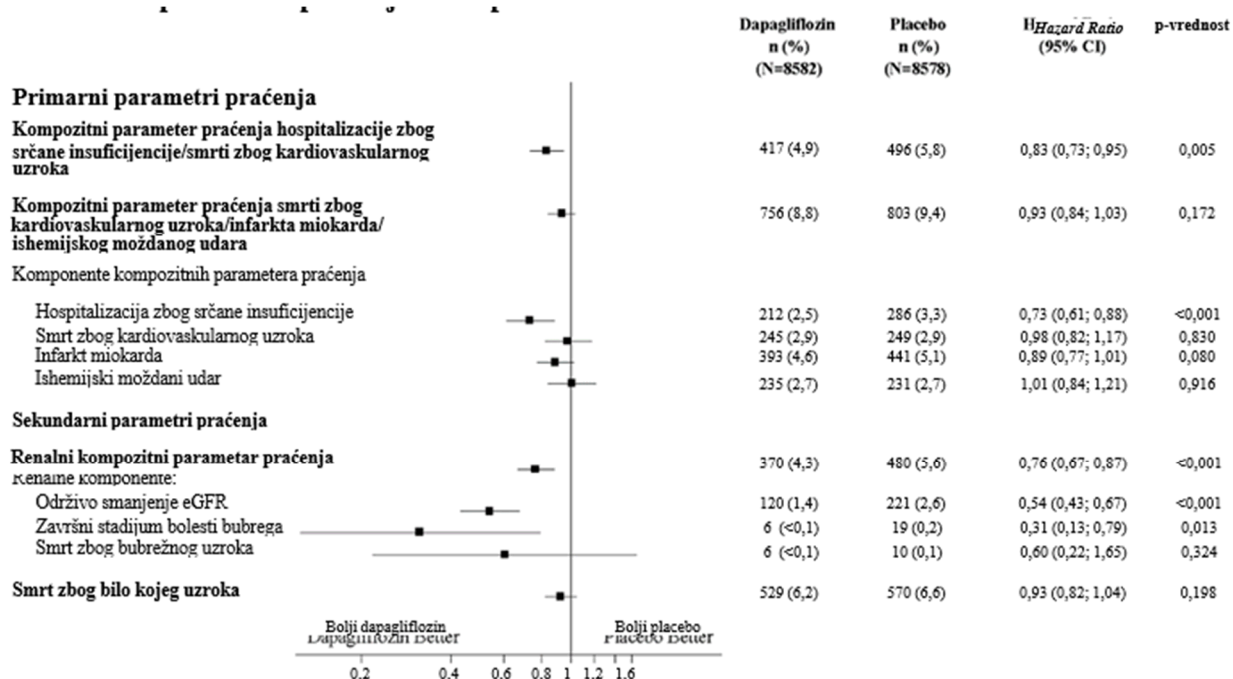
Dapagliflozin:	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626
Placebo:	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573

Pacijenti pod rizikom predstavljaju broj pacijenata pod rizikom na početku perioda.

HR (engl. *Hazard Ratio*), CI = interval pouzdanosti.

Rezultati za primarne i sekundarne parametre praćenja prikazani su na slici 2. Superiornost dapagliflozina nad placebom nije pokazana za MACE ($p = 0,172$). Zbog toga se renalni kompozitni parametar praćenja i smrtnost zbog bilo kog uzroka nisu testirali u sklopu postupka potvrdnog testiranja.

Slika 2: Terapijski efekti za primarne kompozitne parametre praćenja i njihove komponente i sekundarne parametre praćenja i komponente



Renalni kompozitni parametar praćenja definisan je kao: održivo potvrđeno smanjenje eGFR za $\geq 40\%$ na eGFR < 60 ml/min/1,73 m² i/ili završni stadijum bolesti bubrega (dijaliza ≥ 90 dana ili transplantacija bubrega, održivi potvrđeni eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) i/ili smrt zbog bubrežnog ili kardiovaskularnog uzroka.

p-vrednosti su dvostrane. p-vrednosti za sekundarne parametre praćenja 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 u kompozitnom parametru praćenja.

CI = interval pouzdanosti.

Nefropatija

Dapagliflozin je smanjio incidencu događaja kompozitnog parametra praćenja koji je obuhvatao potvrđeno održivo smanjenje eGFR, završni stadijum bolesti bubrega i smrt zbog bubrežnog ili kardiovaskularnog uzroka. Razlika između grupa proizilazi iz smanjenog broja događaja renalnih komponenti: održivog smanjenja eGFR, završnog stadijuma bolesti bubrega i smrti zbog bubrežnog uzroka (slika 2).

Odnos rizika ((engl. *hazard Ratio* HR) za vreme do nefropatije (održivo smanjenje eGFR, završni stadijum bolesti bubrega i smrt zbog bubrežnog uzroka) bio je 0,53 (95 % CI 0,43; 0,66) za dapagliflozin u odnosu na placebo.

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

Srčana insuficijencija

DAPA-HF studija: srčana insuficijencija sa smanjenom ejekcionom frakcijom (LVEF $\leq 40\%$)

DAPA-HF (engl. *Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure*) studija je bila internacionalna, multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa, placebom kontrolisana studija sprovedena kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom (*New York Heart Association* [NYHA] funkcionalne klase II – IV) sa smanjenom ejekcionom frakcijom (ejekciona frakcija leve komore [engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF] $\leq 40\%$), sa ciljem da se odredi efekat dapagliflozina u poređenju sa placebom, kada se doda na postojeću standardnu terapiju na incidencu smrti zbog kardiovaskularnog uzroka i pogoršanja srčane insuficijencije.

Od 4744 pacijenta, 2373 je randomizovano da prima dapagliflozin u dozi od 10 mg i 2371 da prima placebo, a medijana praćenja iznosila je 18 meseci. Prosečna starost ispitivane populacije je bila 66 godina, a 77 % pacijenata je bilo muškog pola.

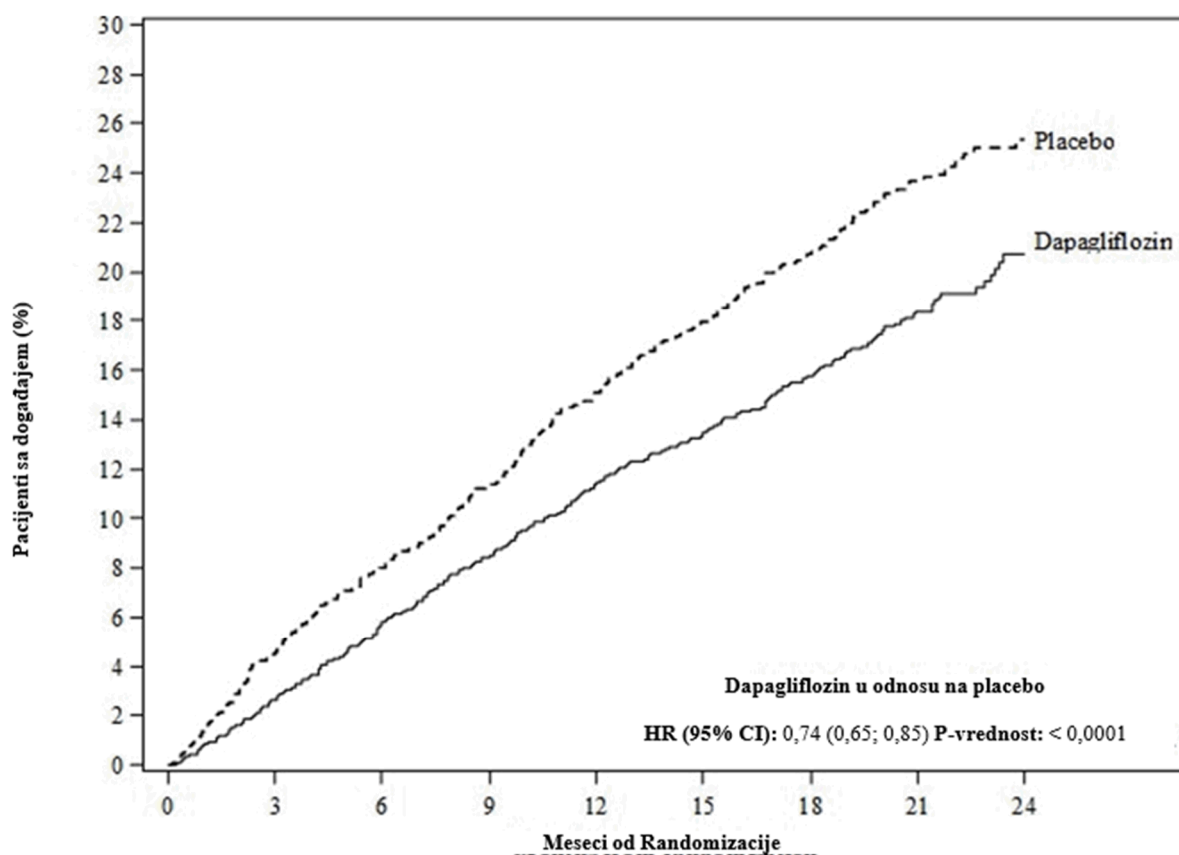
Na početku studije, 67,5 % pacijenata je klasifikovano u NYHA klasu II, 31,6 % klasu III i 0,9 % klasu IV, medijana vrednosti LVEF je bila 32 %; 56 % srčanih insuficijencija je bilo ishemijske etiologije, 36 % neishemijske, a 8 % nepoznate. U svakoj terapijskoj grupi 42 % pacijenata je imalo dijabetes melitus tip 2 u anamnezi, a dodatnih 3 % pacijenata u svakoj grupi je klasifikovano kao pacijenti koji imaju dijabetes melitus tip 2 na osnovu vrednosti $HbA1c \geq 6,5 \%$ i prilikom uključivanja u studiju i prilikom randomizacije. Pacijenti su bili na standardnoj terapiji; 94 % pacijenata je lečeno ACE-inhibitorima, ARB, ili inhibitorima angiotenzinskog receptora i neprilizina (engl. *angiotensin receptor-neprilysin inhibitor*, ARNI, 11 %), 96 % beta blokatorima, 71 % antagonistima mineralokortikoidnih receptora (engl. *mineralocorticoid receptor antagonist*, MRA), 93% diureticima, a 26% je imalo implantabilno medicinsko sredstvo (sa funkcijom defibrilatora).

U studiju su uključeni pacijenti kojima je eGFR u trenutku uključivanja iznosila ≥ 30 ml/min/1,73 m². Srednja vrednost eGFR je bila 66 ml/min/1,73 m², 41% pacijenata je imalo eGFR < 60ml/min/1,73 m², a 15% je imalo eGFR < 45 ml/min/1,73 m².

Smrt zbog kardiovaskularnog uzroka i pogoršanje srčane insuficijencije

Dapagliflozin je bio superioran u odnosu na placebo u prevenciji primarnog kompozitnog parametra praćenja smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, hospitalizacije zbog srčane insuficijencije ili hitne posete zbog srčane insuficijencije (HR 0,74 [95% CI 0,65; 0,85], p<0,0001). Efekat je uočen rano i održao se tokom trajanja studije (slika 3).

Slika 3: Vreme do prve pojave kompozitnog parametra praćenja smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, hospitalizacije zbog srčane insuficijencije ili hitne posete zbog srčane insuficijencije



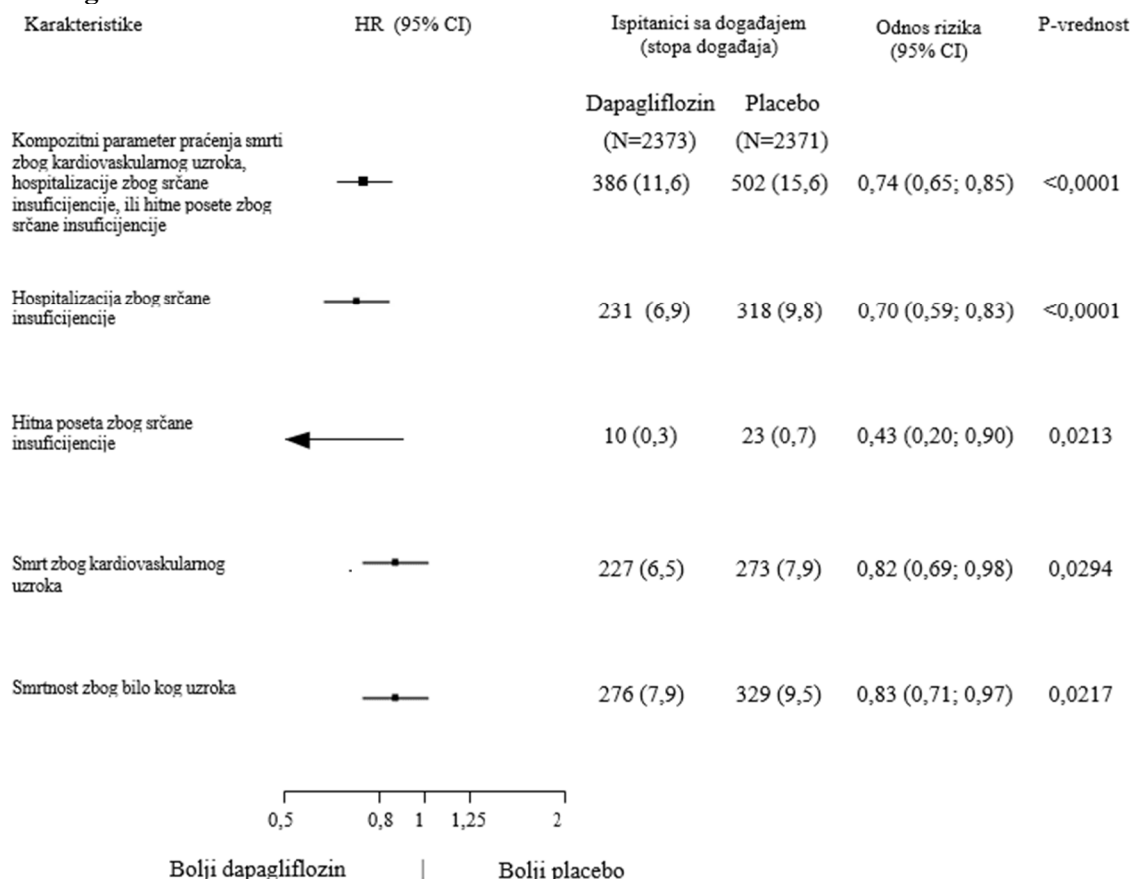
Pacijenti pod rizikom

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

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.

Sve tri komponente primarnog kompozitnog parametra praćenja su pojedinačno doprinosile efektu lečenja (slika 4). Broj hitnih poseta zbog srčane insuficijencije je bio mali.

Slika 4: Efekti lečenja za primarni kompozitni parametar praćenja, njegove komponente i smrtnost zbog bilo kog uzroka.



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. p-vrednosti za pojedinačne komponente i smrtnost zbog bilo kog uzroka su nominalne.

Dapagliflozin je takođe smanjio ukupan broj događaja hospitalizacije zbog srčane insuficijencije (prve i ponavljane) i smrti zbog kardiovaskularnog uzroka; bilo je 567 događaja u dapagliflozin grupi u odnosu na 742 događaja u placebo grupi (odnos stopa (engl. Rate Ratio) 0,75 [95% CI 0,65; 0,88]; p=0,0002).

Terapijska korist dapagliflozina je uočena kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i kod onih bez dijabetesa. Dapagliflozin je smanjio primarni kompozitni parametar praćenja učestalosti smrti zbog kardiovaskularnog uzroka i pogoršanja srčane insuficijencije uz HR od 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 korist dapagliflozina u odnosu na placebo za primarni parametar praćenja je takođe bila konzistentna kroz ostale ključne podgrupe, uključujući istovremeno primenjivanu terapiju za srčanu insuficijenciju, funkciju bubrega (eGFR), starost, pol i region.

Ishodi prema prijavama pacijenata – simptomi srčane insuficijencije

Efekti lečenja dapagliflozinom na simptome srčane insuficijencije su procenjivani ukupnim skorom za simptome u upitniku o kardiomiopatiji Kansas Sitija (engl. *Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*, KCCQ-TSS) koji kvantifikuje učestalost i težinu simptoma srčane insuficijencije, uključujući zamaranje, periferni edem, dispneu i ortopneu. Skor je u rasponu od 0 do 100, pri čemu veći skor predstavlja bolji zdravstveni status.

Terapija dapagliflozinom je dovela do statistički i klinički značajne koristi kod simptoma srčane insuficijencije u odnosu na placebo, koja je izmerena promenom vrednosti KCCQ-TSS u 8. mesecu u odnosu na početne vrednosti (*Win Ratio* 1,18 [95% CI 1,11; 1,26]; $p < 0,0001$). Dobijenim rezultatima su doprineli i učestalost simptoma i opterećenje simptomima. Korist je uočena i u poboljšanju simptoma srčane insuficijencije, kao i u prevenciji pogoršanja simptoma srčane insuficijencije.

U analizama pacijenata sa odgovorom, udeo pacijenata sa klinički značajnim poboljšanjem u KCCQ-TSS (definisano kao 5 ili više poena) u 8. mesecu u odnosu na početne vrednosti je bio veći u grupi koja je primala dapagliflozin u poređenju sa placebom. Udeo pacijenata sa klinički značajnim pogoršanjem (definisano kao 5 ili više poena) je bio manji u grupi koja je primala dapagliflozin u poređenju sa placebom. Koristi uočene sa dapagliflozinom su se zadržale i kod primene konzervativnijih graničnih vrednosti koje podrazumevaju veću razliku za klinički značaj (tabela 10).

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

Promena u 8. mesecu u odnosu na početne vrednosti:	Dapagliflozin 10 mg $n^2=2086$	Placebo $n^3=2062$		
Poboljšanje	n (%) sa poboljšanjem ^b	n (%) sa poboljšanjem ^b	<i>Odds ratio</i> ^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
Pogoršanje	n (%) sa poboljšanjem ^d	n (%) sa poboljšanjem ^d	<i>Odds ratio</i> ^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 određenim KCCQ-TSS ili koji su preminuli pre 8. meseca.

^b Broj pacijenata kod kojih je uočeno poboljšanje od najmanje 5, 10 ili 15 poena u odnosu na početne vrednosti. Pacijenti koji su preminuli pre određenog trenutka preseka se broje u pacijente bez poboljšanja.

^c Za poboljšanje, *Odds ratio* > 1 pokazuje prednost dapagliflozina u dozi od 10 mg.

^d Broj pacijenata kod kojih je uočeno pogoršanje od najmanje 5 ili 10 poena u odnosu na početne vrednosti. Pacijenti koji su preminuli pre određenog trenutka preseka se broje u pacijente sa pogoršanjem.

^e Za pogoršanje, *Odds ratio* < 1 pokazuje prednost dapagliflozina u dozi od 10 mg.

^f p-vrednosti su nominalne.

Nefropatija

Bilo je nekoliko događaja renalnog kompozitnog parametra praćenja (potvrđeno održivo smanjenje vrednosti eGFR ≥ 50 %, terminalni stadijum bolesti bubrega, ili smrt zbog bubrežnog uzroka); incidenca je bila 1,2 % u dapagliflozin grupi i 1,6 % u placebo grupi.

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, placebom 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 placebom na incidencu smrti zbog kardiovaskularnog uzroka i pogoršanja srčane insuficijencije.

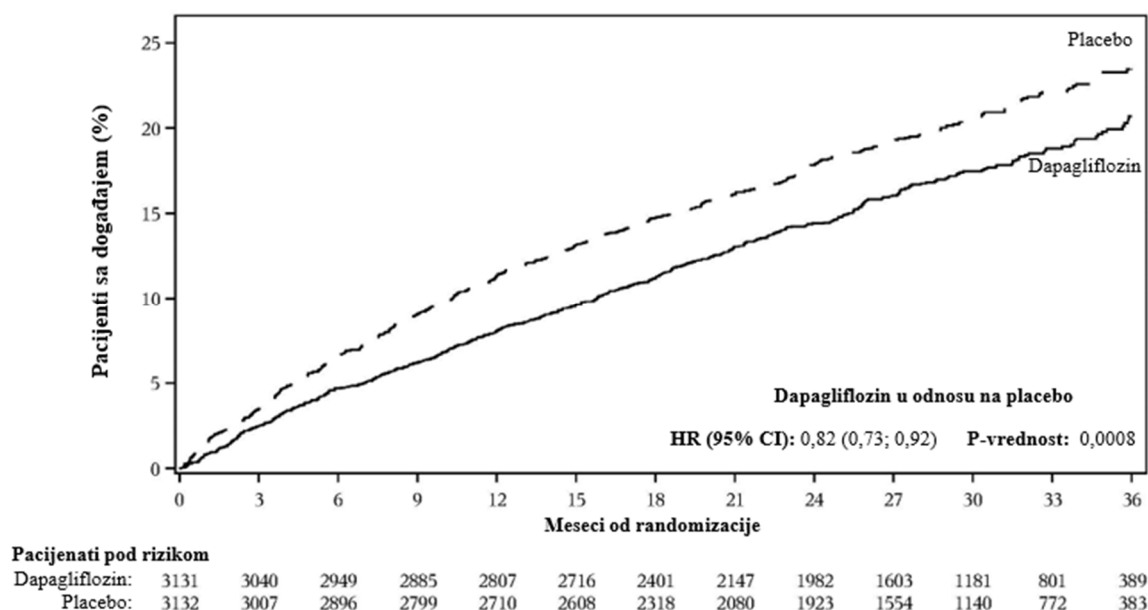
Od 6263 pacijenta, 3131 je randomizovan da prima dapagliflozin u dozi od 10 mg i 3132 da prima placebo, a medijana praćenja iznosila je 28 meseci. Studija je obuhvatila 654 (10%) pacijenta sa subakutnom srčanom insuficijencijom (definisani kao randomizovani tokom hospitalizacije zbog srčane insuficijencije ili u roku od 30 dana nakon otpuštanja). Srednja vrednost starosne dobi ispitivane populacije 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%), beta-blokatore (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).

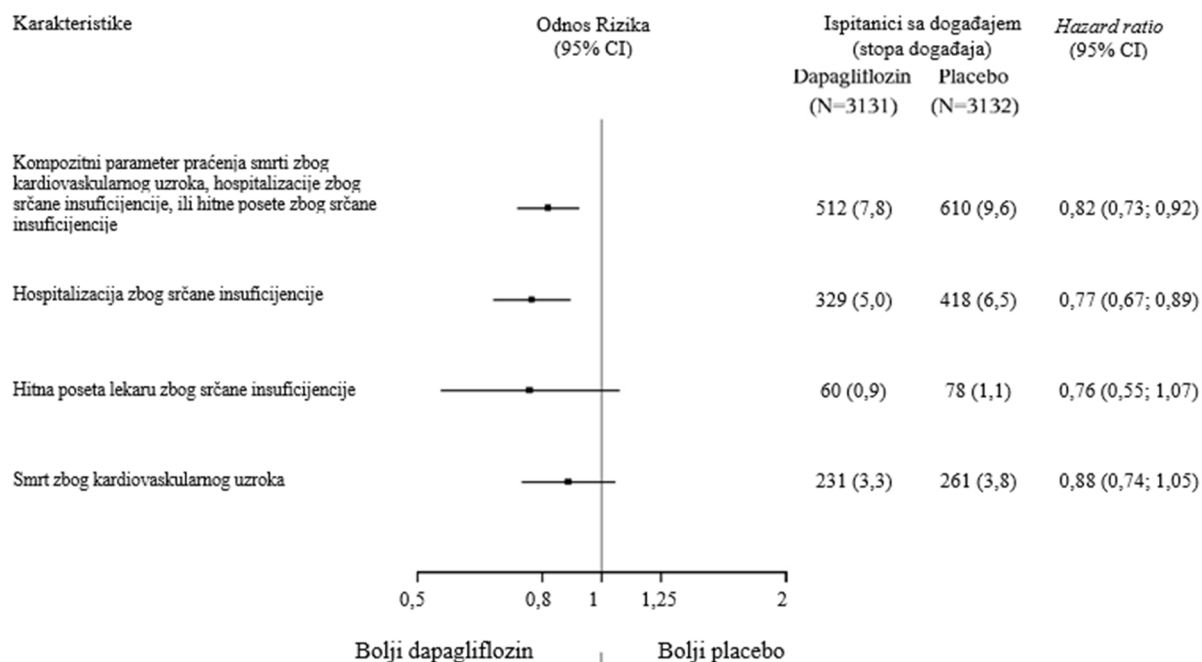
Slika 5: Vreme do prve pojave kompozitnog parametra praćenja smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, hospitalizacije zbog srčane insuficijencije ili hitne posete zbog srčane insuficijencije



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 terapijskog efekta.

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 koji su odgovorili na primenjenu terapiju, udeo pacijenata sa umerenim (≥ 5 poena) ili velikim (≥ 14 poena) pogoršanjem KCCQ-TSS u 8. mesecu u odnosu na početne vrednosti je bio manji u grupi koja je primala dapagliflozin; kod 24,1% pacijenata na terapiji dapagliflozinom, u odnosu na 29,1% pacijenata na placebo, se javilo umereno pogoršanje (*Odds Ratio* 0,78 [95% CI 0,64; 0,95]), dok je 13,5% pacijenata na terapiji dapagliflozinom, u odnosu na 18,4% pacijenata na placebo, 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.

Šrčana 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), $p < 0,0001$. Terapijski efekat je bio konzistentan u rasponu vrednosti LVEF, bez slabljenja efekta od strane LVEF.

U unapred definisanoj analizi objedinjenih podataka na nivou pojedinačnih ispitanika iz DAPA-HF i DELIVER studija, dapagliflozin je u poređenju sa placebom 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

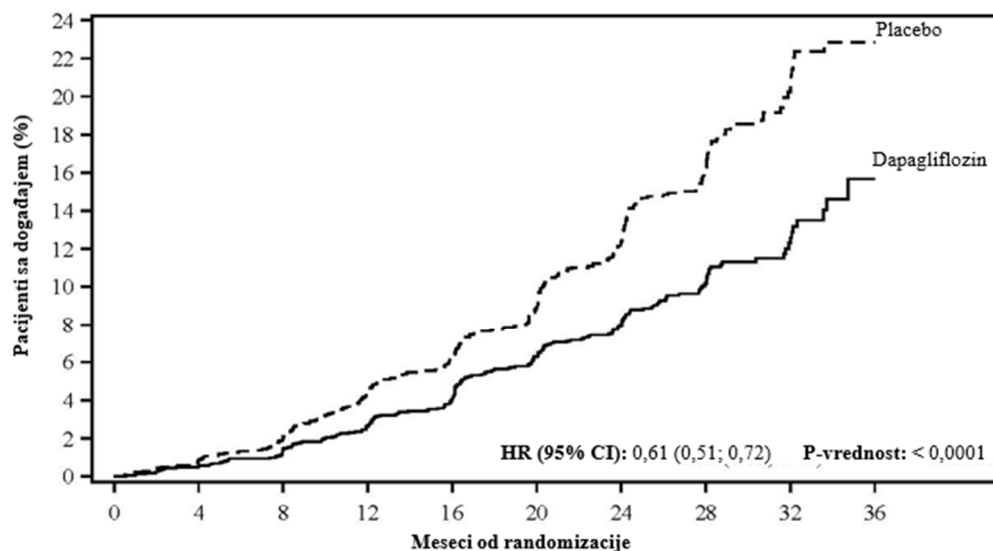
Studija za procenu efekata dapagliflozina na bubrežne ishode i mortalitet zbog kardiovaskularnog uzroka kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega (engl. *The Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease*, DAPA-CKD) je bila internacionalna, multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa, placebom kontrolisana studija kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega (engl. *Chronic Kidney Disease*, CKD) koji su imali eGFR ≥ 25 do ≤ 75 ml/min/1,73 m² i albuminuriju (UACR ≥ 200 i ≤ 5000 mg/g), sa ciljem da se odredi efekat dapagliflozina u poređenju sa placebom, kada se doda na postojeću standardnu terapiju, na incidencu kompozitnog parametra praćenja održivog smanjenja vrednosti eGFR za $\geq 50\%$, završnog stadijuma bolesti bubrega (definisan kao održiva eGFR < 15 ml/min/1,73 m², hronična dijaliza ili transplantacija bubrega) i smrti zbog kardiovaskularnog ili bubrežnog uzroka.

Od 4304 pacijenata, 2152 je randomizovano da prima dapagliflozin u dozi od 10 mg i 2152 da prima placebo, a medijana praćenja iznosila je 28,5 meseci. Terapija je nastavljena ukoliko je tokom studije vrednost eGFR pala ispod 25 ml/min/1,73 m² i mogla se nastaviti u slučajevima kada je bila potrebna dijaliza.

Srednja vrednost starosne dobi ispitivane populacije je bila 61,8 godina, a 66,9% pacijenata je bilo muškog pola. Srednja vrednost eGFR na početku studije iznosila je 43,1 ml/min/1,73 m², a medijana vrednosti UACR 949,3 mg/g; 44,1% pacijenata je imalo eGFR 30 do < 45 ml/min/1,73 m², a njih 14,5% eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Šezdeset sedam koma pet procenata pacijenata je imalo dijabetes melitus tip 2. Pacijeni su lečeni standardnom terapijom (engl. *standard of care*, SOC); 97,0% pacijenata je lečeno inhibitorom angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE-inhibitorom) ili blokatorima receptora angiotenzina (engl. *angiotensin receptor blocker*, ARB).

Na osnovu preporuke nezavisnog odbora za praćenje podataka, studija je zbog efikasnosti prekinuta pre planirane analize. Dapagliflozin je bio superioran u odnosu na placebo u prevenciji primarnog kompozitnog parametra praćenja održivog smanjenja vrednosti eGFR za $\geq 50\%$, dostizanja završnog stadijuma bolesti bubrega i smrti zbog kardiovaskularnog ili bubrežnog uzroka. Na osnovu *Kaplan-Meier*-ove krive za vreme do prve pojave primarnog kompozitnog parametra praćenja, efekat terapije je bio vidljiv počev od 4. meseca i održao se do kraja studije (slika 9).

Slika 7: Vreme do prve pojave primarnog kompozitnog parametra praćenja održivog smanjenja eGFR $\geq 50\%$, završnog stadijuma bolesti bubrega ili smrti zbog kardiovaskularnog ili bubrežnog uzroka



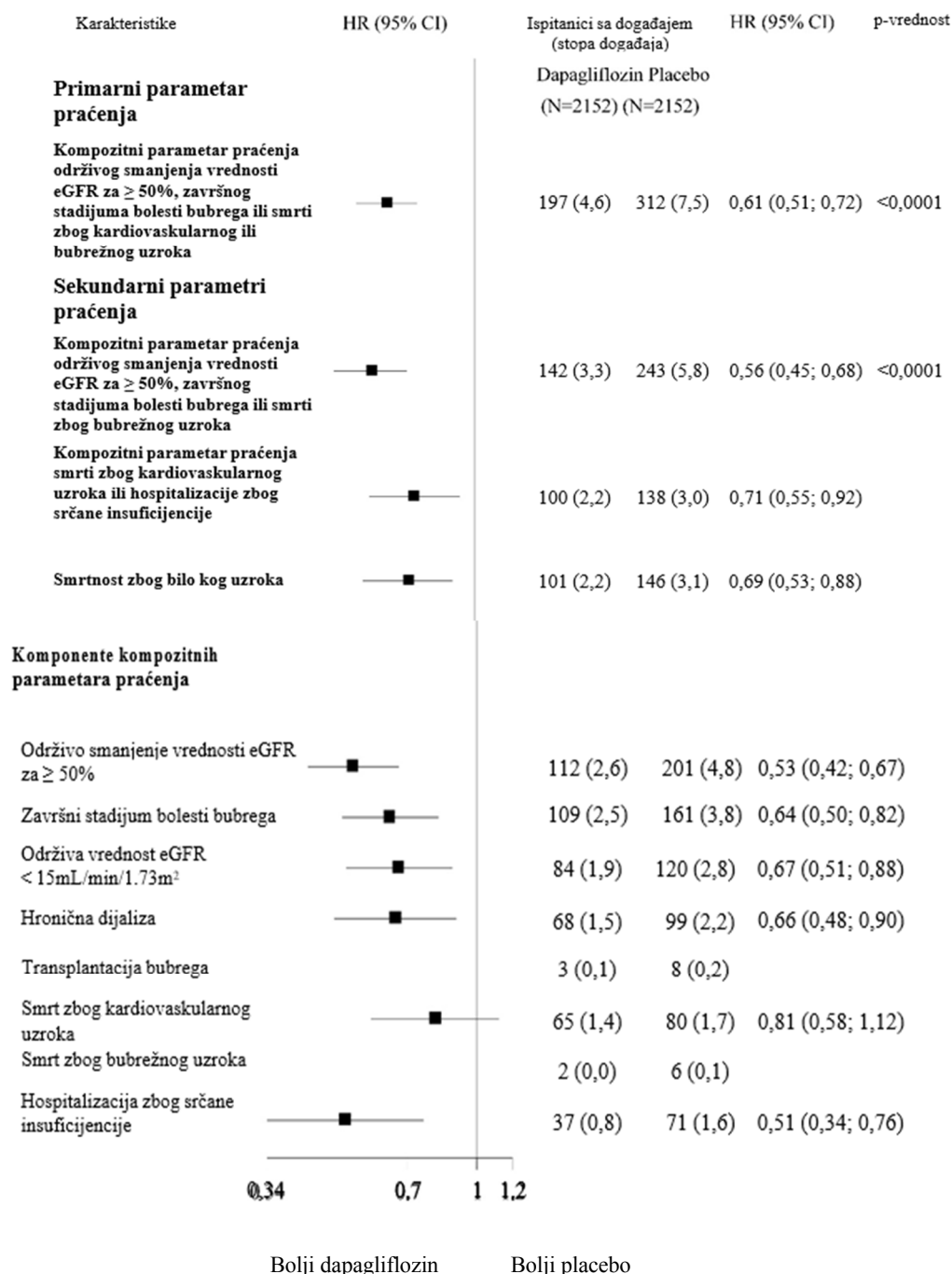
Pacijenti pod rizikom

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

Pacijenti pod rizikom predstavljaju broj pacijenata pod rizikom na početku perioda.

Sve četiri komponente primarnog kompozitnog parametra praćenja su pojedinačno doprinele efektu terapije. Dapagliflozin je smanjio i incidencu kompozitnog parametra praćenja održivog smanjenja vrednosti eGFR za $\geq 50\%$, završnog stadijuma bolesti bubrega ili smrti zbog bubrežnog uzroka kao i kompozitnog parametra praćenja smrti zbog kardiovaskularnog uzroka i hospitalizacije zbog srčane insuficijencije. Terapija dapagliflozinom je poboljšala ukupno preživljavanje kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega uz značajno smanjenje smrtnosti zbog bilo kog uzroka (slika 8).

Slika 8. Terapijski efekti na primarne i sekundarne kompozitne parametre praćenja, njihove pojedinačne komponente i smrtnost bilo kog uzroka



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.

Procene odnosa rizika nisu navedene za podgrupe sa manje od ukupno 15 događaja u obe studijske grupe zajedno.

p-vrednosti za komponente kompozita parametara praćenja su nominalni.

Korist od lečenja dapagliflozinom bila je konzistentna kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega sa dijabetesom tipa 2, kao i kod onih bez dijabetesa. Dapagliflozin je smanjio primarni zbirni parametar praćenja održivog smanjenja vrednosti eGFR za $\geq 50\%$, dostizanja završnog stadijuma bolesti bubrega ili smrti zbog kardiovaskularnog ili bubrežnog uzroka, uz HR od 0,64 (95% CI 0,52; 0,79) kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i 0,50 (95% CI 0,35; 0,72) kod pacijenata bez dijabetesa.

Terapijska korist dapagliflozina u odnosu na placebo, kod primarnog parametra praćenja je takođe bila konzistentna u ostalim ključnim podgrupama, uključujući vrednost eGFR, starost, pol i region.

Pedijatrijska populacija

Dijabetes melitus tip 2

U kliničkoj studiji sprovedenoj kod dece i adolescenata uzrasta od 10 do 24 godine sa dijabetes melitusom tip 2, 39 pacijenata bilo je randomizovano da prima dapagliflozin u dozi od 10 mg, a 33 pacijenta da prima placebo, kao dodatak terapiji metforminom, insulinom ili kombinacijom metformina i insulina. U trenutku randomizacije, 74% pacijenata bilo je uzrasta < 18 godina. Prilagođena srednja promena vrednosti HbA1c za dapagliflozin u odnosu na placebo, od početne vrednosti do 24. nedelje, iznosila 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 iznosila je -0,59% (95% CI -1,66; 0,48). U starosnoj grupi ≥18 godina, srednja promena vrednosti HbA1c u odnosu na početnu vrednost iznosila je -1,52% u grupi koja je primala dapagliflozin (n=9) i 0,17% u grupi koja je primala placebo (n=6). Efikasnost i bezbednost bile su slične onima zabeleženim kod odrasle populacije koja je primala dapagliflozin. Bezbednost i podnošljivost dodatno su potvrđene u 28- nedeljnom produžetku studije radi praćenja bezbednosti.

Srčana insuficijencija i hronična bolest bubrega

Evropska agencija za lekove ukinula je obavezu podnošenja rezultata studija sa dapagliflozinom u svim podgrupama pedijatrijske populacije u prevenciji kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom i u terapiji hronične bolesti bubrega (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Dapagliflozin se brzo i dobro resorbuje nakon oralne primene. Maksimalne koncentracije dapagliflozina u plazmi vrednost (C_{max}) se obično postižu u roku od 2 sata nakon primene leka natašte.

Geometrijske srednje vrednosti C_{max} i AUC_{τ} u stanju ravnoteže nakon primene doza dapagliflozina u dozi od 10 mg jednom dnevno, iznosile su 158 nanograma/ml, odnosno 628 nanograma h/ml. Apsolutna oralna bioraspoloživost dapagliflozina nakon primene doze od 10 mg iznosi 78%. Primena leka uz obrok sa visokim sadržajem masti smanjila je vrednost C_{max} dapagliflozina do 50% i produžila T_{max} za približno 1 sat, ali nije dovela do promene vrednosti AUC u poređenju sa vrednošću dobijenom natašte. Ove promene se ne smatraju klinički značajnim. Zbog toga se dapagliflozin može uzimati sa hranom ili bez nje.

Distribucija

Približno 91% dapagliflozina se veže za proteine. Vezivanje za proteine nije se izmenilo kod različitih bolesti (npr. oštećenja funkcije jetre ili bubrega). Srednja vrednost volumena distribucije dapagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 118 litara.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Nakon pojedinačne oralne doze od 10 mg dapagliflozina kod zdravih ispitanika srednja vrednost terminalnog poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$) dapagliflozina iz plazme iznosila je 12,9 sati. Srednja vrednost ukupnog sistemskog klirensa dapagliflozina nakon intravenske primene iznosila je 207 ml/min. Dapagliflozin i srodni metaboliti prvenstveno se eliminišu putem urina, od čega manje od 2% kao dapagliflozin u neizmenjenom obliku. Nakon primene [14 C]-dapagliflozina u dozi od 50 mg izlučeno je 96% leka, od čega 75% u urinu i 21% u fecesu. U fecesu je približno 15% doze izlučeno u obliku neizmenjenog leka.

Linearnost

Izloženost dapagliflozinu povećavala se proporcionalno povećanju doze dapagliflozina u rasponu doza od 0,1 do 500 mg i njegova farmakokinetika se nije menjala sa vremenom nakon ponovljenih dnevnih doza primenjivanih tokom perioda do 24 nedelje.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

U stanju dinamičke ravnoteže (20 mg dapagliflozina jednom dnevno tokom 7 dana) kod ispitanika sa dijabetes melitusom tip 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 dijabetes melitusom tip 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 dijabetes melitusom tip 2 izlučivalo 85 g glukoze na dan kod normalne funkcije bubrega, 52 g kod blagog oštećenja funkcije bubrega, 18 g kod umerenog oštećenja funkcije bubrega i 11 g kod teškog oštećenja funkcije bubrega. Uticaj hemodijalize na izloženost dapagliflozinu nije poznat. Efekat smanjene funkcije bubrega na sistemska izloženost procenjivan je u populacionom farmakokinetičkom modelu. U skladu s prethodnim rezultatima, AUC predviđena tim modelom je bila veća kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega nego kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega i nije se značajno razlikovala kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega koji su imali dijabetes melitus tip 2 i pacijenata bez dijabetesa.

Oštećenje funkcije jetre

Kod ispitanika sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase A i B) srednja vrednost C_{max} dapagliflozina bila je do 12% veća, a srednja vrednost AUC do 36% veća nego kod podudarnih zdravih kontrolnih ispitanika. Ove razlike nisu smatrane klinički značajnim. Kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C) srednja vrednost C_{max} dapagliflozina bila je 40% veća, a srednja vrednost AUC 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 povezanog sa starošću. Nema dovoljno podataka da bi se doneli zaključci o izloženosti pacijenata starijih od 70 godina.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika i farmakodinamika (glukozurija) kod dece sa dijabetes melitusom tip 2 uzrasta 10-17 godina su bile slične onima koje su zapažene kod odraslih sa dijabetes melitusom tip 2.

Pol

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

Rasa

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

Telesna masa

Otkriveno je da se izloženost dapagliflozinu smanjuje sa povećanjem telesne mase. Shodno tome, izloženost leku kod pacijenata sa malom 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

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i uticaja na plodnost, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. U dvogodišnjim studijama karcinogenosti, dapagliflozin ni u jednoj ispitivanoj dozi nije izazvao tumore na miševima, niti na pacovima.

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 trimestru 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 studiji juvenilne toksičnosti primenjivan direktno mladim pacovima od 21. postnatalnog dana pa sve do 90. postnatalnog dana, proširenja bubrežne karlice i tubula prijavljena su kod svih nivoa doze; izloženosti mladunaca pri najmanjoj testiranoj dozi bile su ≥ 15 puta veće od izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi kod ljudi. Ovi nalazi su povezani sa povećanjem mase i makroskopskim povećanjem bubrega koji se povezuje sa dozom, a zabeleženi su kod svih doza. Dilatacije bubrežne karlice i tubula uočene kod juvenilnih životinja nisu se u potpunosti povukle tokom perioda oporavka od približno mesec dana.

U zasebnoj studiji prenatalnog i postnatalnog razvoja, ženke pacovi su dobijale lek od 6. dana gestacije pa sve do 21. postnatalnog dana, pa su mladunci bili indirektno izloženi *in utero* i tokom perioda laktacije. (Sprovedena je jedna satelitska studija kako bi se procenile izloženosti dapagliflozinu u mleku i kod mladunaca.) Povećana incidenca ili težina dilatacije bubrežne karlice uočena je kod odraslih mladunaca lečenih ženki, mada samo pri primeni najveće testirane doze (povezana izloženost ženki i izloženost mladunaca dapagliflozinu bile su 1415 puta, odnosno 137 puta veće, u odnosu na vrednosti kod ljudi pri primeni maksimalne preporučene doze za ljude). Dodatna razvojna toksičnost bila je ograničena na smanjenje telesne mase mladunaca povezano sa dozom i ona je zabeležena samo pri primeni doza ≥ 15 mg/kg/dan (povezana sa izloženošću mladunaca koja je bila ≥ 29 puta veća od vrednosti kod ljudi pri primeni maksimalne preporučene doze za ljude). Toksičnost po majku je bila evidentna samo pri primeni najveće testirane doze i bila je ograničena na prolazno smanjenje telesne mase i unosa hrane pri primeni leka. Nivo pri kome nisu zabeleženi neželjeni efekti (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) za razvojnu toksičnost pri najmanjoj testiranoj dozi, povezan je sa višestrukom sistemskom izloženošću ženke koja je približno 19 puta veća od vrednosti kod ljudi pri primeni maksimalne preporučene doze za ljude.

U dodatnim studijama embriofetalnog razvoja sprovedenim na pacovima i kunićima, dapagliflozin je primenjivan u intervalima koji su se podudarali sa glavnim periodima organogeneze kod svake od ovih vrsta. Nije uočena maternalna kao ni razvojna toksičnost kunića pri primeni bilo koje testirane doze; najveća testirana doza povezana je sa višestrukom sistemskom izloženošću koja je bila približno 1191 put veća od izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi kod ljudi. U studijama sprovedenim na pacovima dapagliflozin nije bio ni embrioletalan ni teratogen pri izloženostima koje su bile do 1441 put veće od izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

Makrogol (Poliglikol 2000 P (PEG 20 000)

Celuloza, mikrokristalna PH 101

Celuloza, mikrokristalna PH 102

Kroskarmeloza natrijum

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Magnezijum-stearat

Film obloga tablete

Opadry 03F220114 Yellow Powder, sastava:

HPMC 2910/Hipromeloza (E464)

Titan-dioksid (E171)

Makrogol/PEG (E1521)

Gvožđe (II)-oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Ne postoje podaci o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Jaglif, 5 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je Opa/PE/Al-Aluminijumski blister sa 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

Jaglif, 10 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je Opa/PE/Al-Aluminijumski blister sa 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 28 film tableta) i Uputstvo za lek.

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

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO NOBEL ILAC SANAYII VE TICARET AS BEOGRAD (VRAČAR)

Brane Crnčevića 5, Beograd

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

Broj dozvole:

Jaglif, 5 mg, film tablete: 000461733 2023

Jaglif, 10 mg, film tablete: 000461734 2023

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

Datum prve dozvole: 10.06.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2026.