

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **1. IME LEKA**

Dapira, 5 mg, film tablete  
Dapira, 10 mg, film tablete

INN: dapagliflozin

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

*Dapira, 5 mg, film tablete:*

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

*Dapira, 10 mg, film tablete:*

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Film tableta.

*Dapira, 5 mg, film tablete:*

Žuta, okrugla, bikonveksna, glatka film tableta, dijametra 7 mm.

*Dapira, 10 mg, film tablete:*

Žuta, okrugla, bikonveksna, glatka film tableta, dijametra 9 mm.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

##### Dijabetes melitus tip 2

Lek Dapira je indikovano kod odraslih i dece uzrasta 10 godina i više u terapiji neadekvatno 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 studija koje 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 Dapira je indikovano kod odraslih osoba za terapiju simptomatske hronične srčane insuficijencije.

##### Hronična bolest bubrega

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

### Srčana insuficijencija

Preporučena doza je 10 mg dapagliflozina, jednom dnevno.

### Hronična bolest bubrega

Preporučena doza je 10 mg dapagliflozina, jednom dnevno.

### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovu funkcije bubrega.

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 najverovatnije izostaje. 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 kod kojih je potrebna dodatna regulacija glikemije (videti odeljke 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije neophodno prilagođavanje doze 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 ( $\geq 65$ godina)*

Ne preporučuje se prilagođavanje doze na osnovu godina starosti.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nije potrebno prilagođavanje doze pri lečenju dijabetes melitusa tip 2 kod dece starije od 10 godina (videti odeljke 5.1 i 5.2). Nema dostupnih podataka za decu mlađu od 10 godina.

Bezbednost i efikasnost dapagliflozina u terapiji srčane insuficijencije ili hronične bolesti bubrega kod dece mlađe od 18 godina još nisu utvrđeni. Nema dostupnih podataka.

### Način primene

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

### **4.3. Kontraindikacije**

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

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Opšte napomene

Dapagliflozin ne treba primenjivati kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 1 (videti „Dijabetesna ketoacidoza” u odeljku 4.4).

#### Oštećenje funkcije bubrega

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

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).

U jednoj studiji sprovedenoj na pacijentima sa dijabetes melitusom tip 2 i 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 sa povećanim rizikom od smanjenja zapremine cirkulišuće 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). Ovo sniženje može biti izraženije 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 pacijenti na antihipertenzivnoj terapiji koji u anamnezi imaju hipotenziju ili stariji pacijenti.

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

### Dijabetesna ketoacidoza

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

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 jave, potrebno je odmah proveriti da li se kod pacijenta javila ketoacidoza, nezavisno od koncentracije glukoze u krvi.

Kod pacijenata sa suspektom ili potvrđenom DKA, terapiju dapagliflozinom treba odmah prekinuti.

Lečenje treba privremeno prekinuti kod pacijenata koji su hospitalizovani zbog velikih hirurških zahvata ili ozbiljnih akutnih bolesti. Kod ovih pacijenata se preporučuje 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 normalizuju i stanje pacijenta stabilizuje.

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

Pacijenti koji mogu biti pod većim rizikom od DKA obuhvataju pacijente sa niskom rezervom funkcije beta-ćelija pankreasa (npr. pacijenti sa dijabetesom tip 2 i niskim vrednostima C-peptida, 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 usled akutne bolesti, hirurškog zahvata 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 studijama 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 (Fournier-ova gangrena)

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

Pacijente 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. Treba imati na umu da nekrotizirajućem fasciitisu mogu prethoditi urogenitalna infekcija ili perinealni apsces. Ukoliko se sumnja na *Fournier*-ovu gangrenu, treba obustaviti uzimanje dapagliflozina i hitno započeti lečenje (uključujući antibiotike i hirurško uklanjanje nekrotičnog tkiva).

#### Infekcije urinarnog trakta

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

#### 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 je veća verovatnoća postojanja oštećenja funkcije bubrega i/ili terapije 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 terapiji hronične bolesti bubrega kod pacijenata bez dijabetes melitusa, koji nemaju albuminuriju. Pacijenti sa albuminurijom mogu imati veću korist od terapije dapagliflozinom.

#### Amputacije donjih ekstremiteta

U dugotrajnim kliničkim studijama primene SGLT2 inhibitora kod dijabetes melitusa tip 2, zabeleženo je povećanje broja amputacija 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

Usled mehanizma dejstva leka, pacijenti koji uzimaju lek Dapira će imati pozitivan nalaz testa glukoze u urinu.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### Farmakodinamske interakcije

##### Diuretici

Dapagliflozin može da poveća diuretično dejstvo tiazida i diuretika Henleove petlje, kao i rizik od dehidratacije i hipotenzije (videti odeljak 4.4).

##### Insulin i sekretariozi insulina

Insulin i sekretariozi insulina, poput sulfoniluree, izazivaju hipoglikemiju. Stoga mogu biti potrebne niže doze insulina ili sekretagoga insulina, kako bi se smanjio rizik od 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 se primarno odvija putem glukuronidacije posredovane 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.

#### Efekat drugih lekova na dapagliflozin

Studije interakcija sprovedene na zdravim ispitanicima, uglavnom primenom jedne doze, ukazuju na to da metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, vogliboza, 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 (vrednost AUC) dapagliflozinu od 22%, ali bez klinički značajnog efekta 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 efekta na 24-časovno izlučivanje glukoze urinom. Ne preporučuje se prilagođavanje doze.

#### Uticaj dapagliflozina na druge lekove

Dapagliflozin može da poveća izlučivanje litijuma putem bubrega i smanji koncentraciju litijuma u krvi. Koncentraciju litijuma u serumu treba češće pratiti nakon započinjanja terapije dapagliflozinom i promena doze. Pacijenta treba uputiti lekaru koji je propisao litijum, kako bi se pratila koncentracija litijuma u serumu.

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

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

Ne preporučuje se praćenje kontrole glikemije sa 1,5-AG testom, pošto 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

Studije interakcije su sprovedene samo kod odraslih.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

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

Kada se utvrdi trudnoća, terapiju dapagliflozinom treba obustaviti.

#### Dojenje

Nije poznato da li se dapagliflozin i/ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci dobijeni iz studija sprovedenih na životinjama su pokazali da se dapagliflozin/metaboliti izlučuju u mleko, kao i da ispoljavaju farmakološke efekte kod mladunaca koji sisaju (videti odeljak 5.3). Rizik za novorođenčad/odojčad se ne može isključiti. Dapagliflozin ne treba uzimati tokom dojenja.

## Plodnost

Nisu ispitivani efekti dapagliflozina na plodnost kod ljudi. Kod mužjaka i ženki pacova, dapagliflozin nije imao uticaj na plodnost pri bilo kojoj ispitivanoj dozi.

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek Dapira 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 tip 2*

U kliničkim studijama kod dijabetesa tip 2, dapagliflozinom je lečeno više od 15000 pacijenata.

Primarna procena bezbednosti i podnošljivosti je sprovedena u sklopu unapred definisane zbirne analize podataka iz 13 kratkotrajnih (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 primene dapagliflozina u terapiji dijabetes melitusa tip 2 (DECLARE studija, videti odeljak 5.1), 8574 pacijenta je primilo dapagliflozin u dozi od 10 mg, a 8569 placebo tokom medijane izloženosti od 48 meseci. Ukupna izloženost dapagliflozinu je iznosila 30623 pacijent-godina.

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

##### *Srčana insuficijencija*

U studiji kardiovaskularnih ishoda primene dapagliflozina sprovedenoj kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i smanjenom ejekcionom frakcijom (DAPA-HF studija) 2368 pacijenta je lečeno dapagliflozinom u dozi od 10 mg, dok je 2368 pacijenata primilo placebo, tokom medijane izloženosti od 18 meseci. Populaciju pacijenata su činili pacijenti sa dijabetes melitusom tip 2, pacijenti bez dijabetesa, kao i pacijenti sa procenjenom brzinom glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR)  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. U studiji kardiovaskularnih ishoda primene dapagliflozina kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i ejekcionom frakcijom leve komore  $> 40\%$  (DELIVER) 3126 pacijenata je primilo terapiju dapagliflozinom u dozi od 10 mg, a 3127 pacijenata placebo, tokom medijane izloženosti od 27 meseci. Populacija pacijenata je obuhvatila pacijente sa dijabetes melitusom tip 2, pacijente bez dijabetesa, kao i pacijente kod kojih je eGFR bio  $\geq 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

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 primene dapagliflozina kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega (DAPA-CKD), 2149 pacijenata je lečeno dapagliflozinom u dozi od 10 mg, dok je 2149 pacijenata primilo placebo, tokom medijane izloženosti od 27 meseci. Populacija pacijenata je obuhvatila pacijente sa dijabetes melitusom tip 2, kao i pacijente bez dijabetesa, a koji su imali eGFR  $\geq 25$  do  $\leq 75$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i albuminurijom (odnos albumina i kreatinina u urinu (engl. *urine albumin creatinine ratio*, UACR)  $\geq 200$  i  $\leq 5000$  mg/g). Terapija je nastavljena ukoliko je vrednost eGFR pala ispod 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

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 su zabeležene u placebo kontrolisanim kliničkim studijama i postmarketinškom praćenju leka. Nijedna od njih nije bila dozno-zavisna. Neželjene reakcije koje se navode u nastavku teksta su klasifikovane 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  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

**Tabela 1. Neželjene reakcije u placebo kontrolisanim kliničkim studijama<sup>a</sup> i postmarketinškom praćenju**

| Klasa sistema organa                                        | Veoma često                                                                  | Često*                                                                                                                 | Povremeno*                                                                | Retko                                                                                      | Veoma retko                                                                           |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infekcije i infestacije</i>                              |                                                                              | vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije <sup>*,b,c</sup><br>infekcije urinarnog trakta <sup>*,b,d</sup> | gljivična infekcija <sup>**</sup>                                         |                                                                                            | nekrotizirajući fasciitis peritoneuma ( <i>Fournier-ova gangrena</i> ) <sup>b,i</sup> |
| <i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>                     | hipoglikemija (prilikom primene sa sulfonilureom ili insulinom) <sup>b</sup> |                                                                                                                        | deplecija volumena <sup>b,e</sup><br>žed <sup>**</sup>                    | dijabetesna ketoacidoza (kada se primenjuje kod dijabetes melitusa tip 2) <sup>b,i,k</sup> |                                                                                       |
| <i>Poremećaji nervnog sistema</i>                           |                                                                              | vertoglavica                                                                                                           |                                                                           |                                                                                            |                                                                                       |
| <i>Gastrointestinalni poremećaji</i>                        |                                                                              |                                                                                                                        | konstipacija <sup>**</sup><br>suva usta <sup>**</sup>                     |                                                                                            |                                                                                       |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>                    |                                                                              | osip <sup>i</sup>                                                                                                      |                                                                           |                                                                                            | angioedem                                                                             |
| <i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i> |                                                                              | bol u leđima <sup>*</sup>                                                                                              |                                                                           |                                                                                            |                                                                                       |
| <i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>               |                                                                              | dizurija<br>poliurija <sup>*,f</sup>                                                                                   | nokturija <sup>**</sup>                                                   |                                                                                            | Tubulointersticijalni nefritis                                                        |
| <i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>            |                                                                              |                                                                                                                        | vulvovaginalni pruritus <sup>**</sup><br>genitalni pruritus <sup>**</sup> |                                                                                            |                                                                                       |
| <i>Ispitivanja</i>                                          |                                                                              | povećanje vrednosti hematokrita <sup>g</sup>                                                                           | povećanje vrednosti kreatinina u krvi                                     |                                                                                            |                                                                                       |

|  |  |                                                                                                                    |                                                                                                                                                       |  |  |
|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
|  |  | smanjenje<br>bubrežnog<br>klirensa<br>kreatinina na<br>početku terapije <sup>b</sup><br>dislipidemija <sup>h</sup> | tokom inicijalne<br>terapije <sup>*,b</sup><br><br>povećanje<br>vrednosti uree u<br>krvi <sup>**</sup><br><br>smanjenje<br>telesne mase <sup>**</sup> |  |  |
|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|

<sup>a</sup>Tabela prikazuje podatke do 24. nedelje lečenja (kratkoročni podaci) nezavisno od primene terapije za hitnu regulaciju glikemije.

<sup>b</sup>Za dodatne informacije videti odgovarajući pododeljak u nastavku teksta.

<sup>c</sup>Vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije obuhvataju npr. unapred 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.

<sup>d</sup>Infekcije urinarnog trakta obuhvataju 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.

<sup>e</sup>Smanjenje volumena obuhvata, npr. unapred definisane preporučene termine: dehidracija, hipovolemija, hipotenzija.

<sup>f</sup>Poliurija obuhvata preporučene termine: polakiurija, poliurija, povećano izlučivanje urina.

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

<sup>h</sup>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%.

<sup>i</sup>Videti odeljak 4.4.

<sup>j</sup>Neželjena reakcija je zabeležena tokom postmarketinškog praćenja. Osip uključuje sledeće preporučene termine, navedene prema učestalosti u kliničkim studijama: osip, generalizovani osip, osip sa pruritisom, makularni osip, makulopapularni osip, pustularni osip, vezikularni osip i eritematozni osip. U kliničkim studijama sa aktivnom kontrolom i placebom (dapagliflozin, N=5936, sve kontrole, N=3403), učestalost osipa je bila slična za dapagliflozin (1,4%) i sve kontrole (1,4%).

<sup>k</sup>Prijavljeno u ispitivanju kardiovaskularnih ishoda kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 (DECLARE). Učestalost se zasniva na godišnjoj stopi.

<sup>\*</sup>Prijavljeno kod  $\geq 2\%$  ispitanika koji su primenjivali 10 mg dapagliflozina i  $\geq 1\%$  češće, odnosno kod najmanje 3 ispitanika više nego kod primene placebo.

<sup>\*\*</sup>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 placebom.

### Opis odabranih neželjenih reakcija

#### *Vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije*

U objedinjenim podacima bezbednosti iz 13 studija, vulvovaginitis, balanitis i srodne genitalne infekcije zabeležene su kod 5,5% ispitanika koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg i 0,6% ispitanika koji su primali placebo. Infekcije su uglavnom bile blage do umerene, ispitanici su odgovorili na inicijalni ciklus standardne terapije i retko je bila potrebna obustava terapije dapagliflozinom. Navedene infekcije su bile češće kod žena (8,4% na terapiji dapagliflozinom i 1,2% na placebo), dok je kod ispitanika sa infekcijom u anamnezi postojala veća verovatnoća rekurentne infekcije.

U DECLARE studiji, broj pacijenata sa ozbiljnim genitalnim infekcijama je bio 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 ozbiljnu genitalnu infekciju u grupi na terapiji dapagliflozinom, dok je u placebo grupi jedan pacijent prijavio ovu neželjenu reakciju. 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, 3 (0,1%) pacijenta na terapiji dapagliflozinom je imalo ozbiljnu genitalnu infekciju, dok se u placebo grupi ovo neželjeno dejstvo nije javilo. Kod pacijenata lečenih dapagliflozinom, 3 (0,1%) pacijenta je usled genitalne infekcije obustavilo terapiju, dok u placebo grupi nije bilo obustave terapije usled ove neželjene reakcije. Kod pacijenata bez dijabetes melitusa nisu prijavljene ozbiljne genitalne infekcije, niti slučajevi obustave terapije usled genitalnih infekcija.

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

#### *Nekrotizirajući fasciitis perineuma (Fournier-ova gangrena)*

U postmarketinškom praćenju su prijavljeni slučajevi *Fournier*-ove gangrene kod pacijenata koji su koristili SGLT2 inhibitore, uključujući dapagliflozin (videti odeljak 4.4).

U DECLARE studiji, koja je obuhvatila 17160 pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 sa medijanom izloženosti leku od 48 meseci, prijavljeno je ukupno 6 slučajeva *Fournier*-ove gangrene, jedan u grupi koja je lečena dapagliflozinom i pet slučajeva u grupi koji je primala placebo.

#### *Hipoglikemija*

Učestalost hipoglikemije zavisila je od vrste osnovne terapije koja se primenjivala u kliničkim studijama kod dijabetes melitusa.

U studijama u kojima je dapagliflozin primenjen kao monoterapija, kao dodatak terapiji metforminom ili 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 gde su na ispitivanu terapiju dodati sulfonilurea, odnosno insulin, zabeležene su veće stope hipoglikemije (videti odeljak 4.5).

U studiji gde je ispitivan lek dodat glimepiridu, u 24. i 48. nedelji, blaže epizode hipoglikemije su češće zabeležene u grupi koja je primala dapagliflozina 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 dodat insulinu, u 24. i 104. nedelji su zabeležene epizode ozbiljne hipoglikemije kod 0,5%, odnosno 1,0% ispitanika na terapiji dapagliflozinom u dozi od 10 mg i insulinom, kao i kod 0,5% ispitanika lečenih placebom i insulinom 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, dok su kod ispitanika koji su primali placebo i insulin, blaže epizode hipoglikemije prijavljene kod 34,0% ispitanika u 24. nedelji i 41,6% ispitanika u 104. nedelji.

U studiji gde je ispitivan lek dodat metforminu i sulfonilurei, do 24. nedelje nisu prijavljene epizode ozbiljne hipoglikemije. Blaže epizode hipoglikemije su zabeležene kod 12,8% ispitanika na terapiji dapagliflozinom u dozi od 10 mg u kombinaciji sa metforminom i sulfonilureom, kao i kod 3,7% ispitanika lečenih placebom u kombinaciji sa metforminom i sulfonilureom.

U DECLARE studiji nije zabeležen povećan rizik od ozbiljne hipoglikemije tokom terapije dapagliflozinom u poređenju sa placebom. Ozbiljna hipoglikemija je prijavljena 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 u grupi na terapiji dapagliflozinom i u placebo terapijskoj grupi. U DELIVER studiji, ozbiljni događaji hipoglikemije su zabeleženi kod 6 (0,2%) pacijenata lečenih dapagliflozinom i 7 (0,2%) pacijenata u placebo grupi. Ozbiljna hipoglikemija je zabeležena samo kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2.

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

#### *Smanjenje volumena*

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

U DECLARE studiji, broj pacijenata sa događajima koji ukazuju na smanjenje volumena bio je ujednačen u terapijskim grupama: 213 (2,5%) u grupi na dapagliflozinu i 207 (2,4%) u placebo grupi. Ozbiljni neželjeni događaji su prijavljeni kod 81 (0,9%) pacijenta u grupi na dapagliflozinu i 70 (0,8%) pacijenata u placebo grupi. Događaji su generalno bili ujednačeni u terapijskim grupama prema uzrastu, primeni diuretika, krvnom pritisku i primeni inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACEI)/blokatora angiotenzin II receptora tipa 1 (ARB). Kod pacijenata koji su na početku studije imali eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, zabeleženo je 19 ozbiljnih neželjenih događaja koji ukazuju na smanjenje volumena u grupi na dapagliflozinu i 13 događaja u placebo grupi.

U DAPA-HF studiji, broj pacijenata sa događajima koji ukazuju na smanjenje volumena iznosio je 170 (7,2%) u grupi na dapagliflozinu i 153 (6,5%) u placebo grupi. Broj pacijenata sa ozbiljnim simptomima koji ukazuju na smanjenje volumena je bio manji u grupi koja je primala dapagliflozin (23 [1,0%]), u poređenju sa placebom (38 [1,6%]). Rezultati su bili slični, nezavisno od prisustva dijabetesa na početku studije i početne vrednosti eGFR. U DELIVER studiji, broj pacijenata sa ozbiljnim simptomima koji ukazuju na smanjenje volumena bio je 35 (1,1%) u grupi na dapagliflozinu i 31 (1,0%) u placebo grupi.

U DAPA-CKD studiji, broj pacijenata sa događajima koji ukazuju na smanjenje volumena iznosio je 120 (5,6%) u grupi na dapagliflozinu i 84 (3,9%) u placebo grupi. U grupi na terapiji dapagliflozinom je bilo 16 (0,7%) pacijenata sa ozbiljnim simptomima koji ukazuju na smanjenje volumena, dok ih je u placebo grupi bilo 15 (0,7%).

#### Dijabetesna ketoacidoza kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2

U DECLARE studiji, tokom medijane izloženosti leku od 48 meseci, DKA je prijavljena kod 27 pacijenata u grupi na terapiji dapagliflozinom u dozi od 10 mg i 12 pacijenata u grupi koja je primala placebo. Ovi događaji su bili ravnomerno raspoređeni tokom celokupnog trajanja studije. Od 27 pacijenata sa DKA u grupi na dapagliflozinu, njih 22 je u trenutku nastupanja događaja istovremeno primalo insulinsku terapiju. Precipitirajući faktori za razvoj DKA bili su u skladu sa očekivanjima za populaciju pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 (videti odeljak 4.4).

U DAPA-HF studiji, DKA je uočena kod 3 pacijenta sa dijabetes melitusom tip 2 u grupi na dapagliflozinu, dok u placebo grupi nije zabeležena. U DELIVER studiji, DKA je prijavljena kod 2 pacijenta sa dijabetes melitusom tip 2 u grupi na dapagliflozinu, a u placebo grupi nije zabeležena.

U DAPA-CKD studiji, DKA nije prijavljena ni kod jednog pacijenta u grupi na dapagliflozinu, dok je u placebo grupi zabeležena kod 2 pacijenta sa dijabetes melitusom tip 2.

#### Infekcije urinarnog trakta

U objedinjenim podacima o bezbednosti iz 13 studija, infekcije urinarnog trakta su češće prijavljene 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 standardne terapije i retko su prekidali lečenje dapagliflozinom. Navedene infekcije su bile češće kod žena, dok je kod ispitanika sa infekcijom u anamnezi postojala veća verovatnoća rekurentne infekcije.

U DECLARE studiji, zabeležena je manja učestalost ozbiljnih infekcija urinarnog trakta pri primeni dapagliflozina u dozi od 10 mg (79 događaja, odnosno 0,9%) u poređenju sa placebom (109 događaja, odnosno 1,3%).

U DAPA-HF studiji, broj pacijenata sa ozbiljnim infekcijama urinarnog trakta iznosio je 14 (0,6%) u grupi na dapagliflozinu i 17 (0,7%) u placebo grupi. U svakoj grupi je bilo po 5 (0,2%) pacijenata sa neželjenim događajima koji su doveli do obustave terapije usled infekcija urinarnog trakta. U DELIVER studiji, broj pacijenata sa ozbiljnim infekcijama urinarnog trakta bio je 41 (1,3%) u grupi na dapagliflozinu i 37 (1,2%) u placebo grupi. U grupi na terapiji dapagliflozinu je bilo 13 (0,4%) pacijenata sa neželjenim događajima koji su doveli do obustave terapije usled infekcija urinarnog trakta, dok ih je u placebo grupi bilo 9 (0,3%).

U DAPA-CKD studiji, broj pacijenata sa ozbiljnim infekcijama urinarnog trakta iznosio je 29 (1,3%) u grupi na dapagliflozinu i 18 (0,8%) u placebo grupi. Do obustave terapije usled infekcija urinarnog trakta je došlo kod 8 (0,4%) pacijenata lečenih dapagliflozinom, odnosno 3 (0,1%) pacijenta u placebo grupi. Broj pacijenata bez dijabetesa koji su prijavili ozbiljne infekcije urinarnog trakta (ozbiljne neželjene događaje) ili obustavu terapije usled infekcija urinarnog trakta je bio sličan između terapijskih grupa (6 [0,9%] u grupi lečenoj dapagliflozinom u odnosu na 4 [0,6%] u placebo grupi za ozbiljne neželjene događaje i 1 [0,1%] u grupi na dapagliflozinu u odnosu na 0 u placebo grupi za neželjene događaje koji su doveli do obustave terapije).

#### Povećanje vrednosti kreatinina

Neželjene reakcije povezane sa povećanjem vrednosti kreatinina su grupisane (npr. smanjen bubrežni klirens kreatinina, oštećenje funkcije bubrega, povećanje vrednosti kreatinina u krvi i smanjenja brzina glomerularne filtracije). U 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 1,8% pacijenata koji su primali placebo. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega ili blagim oštećenjem funkcije bubrega (početna vrednost eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ovako grupisane reakcije prijavljene su kod 1,3% pacijenata koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg, odnosno 0,8% pacijenata koji su primali placebo. Navedene reakcije su bile češće kod pacijenata sa početnom vrednošću eGFR  $\geq 30$  i  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (18,5% za dapagliflozin u dozi od 10 mg u odnosu na 9,3% za placebo).

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

U DECLARE studiji, koja je obuhvatila starije pacijente i pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega (eGFR manji od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 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 grupi na dapagliflozinu u poređenju sa placebo grupom.

U DAPA-HF i DELIVER studijama, eGFR se smanjivala tokom vremena u grupi na dapagliflozinu, kao i u placebo grupi. U DAPA-HF studiji, početno smanjenje srednje vrednosti eGFR iznosilo je -4,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u grupi na dapagliflozinu, odnosno -1,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u placebo grupi. Nakon 20 meseci, promena eGFR od početka studije bila je slična u obe terapijske grupe: -5,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u grupi lečenoj dapagliflozinom i -4,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u placebo grupi. U DELIVER studiji, smanjenje srednje vrednosti eGFR nakon mesec dana iznosilo je -3,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u grupi na dapagliflozinu i -0,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u placebo grupi. Nakon 24 meseca, promena eGFR od početka studije bila je slična u obe terapijske grupe: -4,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u grupi na terapiji dapagliflozinom i -3,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u placebo grupi.

U DAPA-CKD studiji, eGFR se smanjivala tokom vremena u grupi lečenoj dapagliflozinom, kao i u placebo grupi. Početno (14. dan) smanjenje srednje vrednosti eGFR iznosilo je -4,0 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u grupi lečenoj dapagliflozinom, odnosno -0,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u placebo grupi. Nakon 28 meseci, promena eGFR u odnosu na početne vrednosti je iznosila -7,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u grupi na terapiji dapagliflozinom i -8,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> u placebo grupi.

#### Pedijatrijska populacija

Bezbednosni profil dapagliflozina zabeležen u kliničkoj studiji kod dece uzrasta 10 godina i više sa dijabetes melitusom tip 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

#### 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 tokom vremenskog perioda koji je zavisio od doze (najmanje 5 dana za dozu od 500 mg), bez prijava dehidracije, hipotenzije ili disbalansa elektrolita, kao i bez klinički značajnog efekta na QTc interval. Učestalost hipoglikemije je bila slična kao kod placeba. U kliničkim studijama 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 tip 2, učestalost hipoglikemije je bila nešto veća nego kod onih koji su primali placebo i nije bila dozno-zavisna. Stope neželjenih događaja, uključujući dehidraciju ili hipotenziju, bile su slične kao kod ispitanika koji su primali placebo i nisu primećene klinički značajne dozno-zavisne promene laboratorijskih parametara povezanih sa dozom, uključujući vrednosti elektrolita u serumu i biohemijske markere funkcije bubrega.

U slučaju predoziranja, treba započeti odgovarajuću suportivnu terapiju, u skladu sa kliničkim statusom pacijenta. Uklanjanje dapagliflozina hemodijalizom nije ispitano.

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu, inhibitori natrijum-glukoznog kotransportera 2 (SGLT2)

**ATC šifra:** A10BK01

#### Mehanizam dejstva

Dapagliflozin je visokopotentan ( $K_i$  0,55 nM), selektivan i reverzibilan inhibitor SGLT2.

Inhibicija SGLT2 od strane dapagliflozina smanjuje reapsorpciju glukoze iz glomerularnog filtrata u proksimalnim tubulima bubrega, uz istovremeno smanjenje reapsorpcije natrijuma, koje dovodi do izlučivanja glukoze urinom i osmotske diureze. Dapagliflozin povećava količinu natrijuma koja pristize 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, natašte i postprandijalno, smanjenjem reapsorpcije glukoze u bubrežima, što dovodi do izlučivanja glukoze urinom. Ovakvo izlučivanje glukoze (glikozurično dejstvo) je vidljivo nakon prve doze, traje tokom 24-časovnog doznog intervala i održava se tokom trajanja terapije. Količina glukoze koja se uklanja putem bubrega ovim mehanizmom zavisi od koncentracije glukoze u krvi i GFR. Zbog toga, kod osoba sa normalnom vrednosti glukoze u krvi, dapagliflozin ima malu sposobnost izazivanja hipoglikemije. Dapagliflozin ne narušava normalnu endogenu proizvodnju glukoze u okviru odgovora na hipoglikemiju. Dapagliflozin deluje nezavisno od sekrecije i dejstva insulina. U kliničkim studijama sa dapagliflozinom je zabeleženo poboljšanje procene modela homeostaze za funkciju beta-ćelija (HOMA *beta-cell*).

SGLT2 je selektivno eksprimiran u bubregu. Dapagliflozin ne inhibira druge transportere glukoze koji su od značaja za transport glukoze u periferna tkiva i on je > 1400 puta selektivniji za SGLT2 u odnosu na SGLT1, glavni transporter u crevima koji je odgovoran za resorpciju glukoze.

#### Farmakodinamski efekti

Kod zdravih ispitanika i pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2, nakon primene dapagliflozina, primećeno je povećanje količine glukoze izlučene urinom. Kod ispitanika sa dijabetes melitusom tip 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 pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 koji su primali dapagliflozin u dozi od 10 mg dnevno u trajanju do 2 godine.

Ovo izlučivanje glukoze urinom podstaknuto dapagliflozinom, takođe dovodi do osmotske diureze i povećanja zapremine urina kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2. Povećanje zapremine izlučenog urina kod ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2 na terapiji dapagliflozinom u dozi od 10 mg se održavalo tokom 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) i praćeno održivim 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 tip 2

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

Sprovedeno je četrnaest dvostruko slepih, randomizovanih, kontrolisanih kliničkih studija, koje su obuhvatile 7056 odraslih ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2, od kojih je 4737 ispitanika lečeno dapagliflozinom, u cilju procene glikemijske efikasnosti i bezbednosti dapagliflozina. Dvanaest studija je obuhvatilo period lečenja od 24 nedelje, 8 je bilo sa dugotrajnim 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 dugotrajnim 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%) je imalo blago oštećenje funkcije bubrega, a 11% umereno oštećenje funkcije bubrega. Pedeset i jedan procenat (51%) ispitanika je bilo muškog pola, 84% pripadnika bele rase, 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)  $\geq 27$ . Dodatno, dve 12-nedeljne, placebo kontrolisane studije sprovedene su kod pacijenata sa neadekvatno kontrolisanim dijabetes melitusom tip 2 i hipertenzijom.

U studiji kardiovaskularnih ishoda (DECLARE), primena dapagliflozina u dozi od 10 mg poređena je sa placebom kod 17160 pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i 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 dapagliflozinom, sprovedena je dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija u trajanju od 24 nedelje (uz dodatni period produžetka studije) kod pacijenata sa neadekvatno kontrolisanim dijabetes melitusom tip 2. Terapija dapagliflozinom jednom dnevno je dovela do statistički značajnih ( $p < 0,0001$ ) smanjenja HbA1c u poređenju sa placebom (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<sup>a</sup>) placebom kontrolisane studije dapagliflozina kao monoterapije**

|                                                   | Monoterapija           |         |
|---------------------------------------------------|------------------------|---------|
|                                                   | Dapagliflozin<br>10 mg | Placebo |
| N <sup>b</sup>                                    | 70                     | 75      |
| HbA1c (%)                                         |                        |         |
| Početna vrednost (srednja)                        | 8,01                   | 7,79    |
| Promena u odnosu na početnu vrednost <sup>c</sup> | -0,89                  | -0,23   |

|                                                                        |                          |       |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------|
| Razlika u odnosu na placebo <sup>c</sup><br>(95% interval pouzdanosti) | -0,66*<br>(-0,96; -0,36) |       |
| <b>Ispitanici (%) kod kojih je postignut: HbA1c &lt; 7%</b>            |                          |       |
| Prilagođeno u odnosu na početnu vrednost                               | 50,8 <sup>s</sup>        | 31,6  |
| <b>Telesna masa (kg)</b>                                               |                          |       |
| Početna vrednost (srednja)                                             | 94,13                    | 88,77 |
| Promena u odnosu na početnu vrednost <sup>c</sup>                      | -3,16                    | -2,19 |
| Razlika u odnosu na placebo <sup>c</sup><br>(95% interval pouzdanosti) | -0,97<br>(-2,20; 0,25)   |       |

<sup>a</sup> LOCF: (engl. *Last Observation Carried Forward*) prenos poslednjih zabeleženih vrednosti (pre primene terapije za hitnu korekciju neregulisane glikemije kod ispitanika kod kojih je ista primenjena)

<sup>b</sup> Svi randomizovani ispitanici koji su primenili najmanje jednu dozu leka iz dvostruko slepe studije tokom kratkotrajnog dvostruko slepog perioda

<sup>c</sup> Srednja vrednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrednost

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

<sup>s</sup> Nije procenjena statistička značajnosti zbog sekvencijalnog testiranja za sekundarne parametre praćenja

#### *Dodatak terapiji (kombinovana terapija)*

U 52-nedeljnoj studiji neinferiornosti sa aktivnom kontrolom (sa periodima produžetka od 52 i 104 nedelje), dapagliflozin je ispitan kao dodatak terapiji metforminom u poređenju sa sulfonilureom (glipizidom) kao dodatnom terapijom metforminu, kod ispitanika sa neadekvatnom kontrolom glikemije (HbA1c > 6,5% i ≤ 10%). Rezultati su pokazali slično srednje smanjenje HbA1c u odnosu na početnu vrednost do 52. nedelje, u poređenju sa glipizidom, čime je pokazana neinferiornost (tabela 3). U 104. nedelji korigovana srednja promena HbA1c u odnosu na početnu vrednost iznosila je -0,32% za dapagliflozin i -0,14% za glipizid. U 208. nedelji, korigovana 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 na terapiji 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 na terapiji glipizidom.

**Tabela 3. Rezultati u 52. nedelji (LOCF<sup>a</sup>) u aktivno kontrolisanoj studiji koja je poredila dapagliflozin i glipizid kao dodatak terapiji metforminom**

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

<sup>a</sup> LOCF (engl. *Last Observation Carried Forward*): prenos poslednjih zabeleženih vrednosti

<sup>b</sup> Randomizovani i lečeni ispitanici kod kojih je sprovedeno merenje efikasnosti na početku studije i najmanje jedno merenje nakon početka studije

<sup>c</sup> Srednja vrednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrednost

<sup>d</sup> Neinferiornost 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 nakon 24 nedelje, u poređenju sa ispitanicima koji su primali placebo ( $p < 0,0001$ ; tabele 4, 5 i 6).

Smanjenja HbA1c zabeležena u 24. nedelji održavala su se u studijama koje su ispitivale lek u okviru kombinovane terapije (glimepirid i insulin) tokom 48 nedelja (glimepirid) i 104 nedelje (insulin). Nakon dodavanja terapiji sitagliptinom (sa metforminom ili bez njega), korigovana srednja promena u 48. nedelji, u odnosu na početnu vrednost je iznosila -0,30% za dapagliflozin u dozi od 10 mg, odnosno 0,38% za placebo. U studiji koja je ispitala lek kao dodatak 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). Kao dodatak terapiji insulinom (sa dodatnim oralnim hipoglikemicima ili bez njih), u 104. nedelji, korigovana srednja promena HbA1c u odnosu na početnu vrednost, iznosila je -0,71% za dapagliflozin u dozi od 10 mg, odnosno -0,06% za placebo. Kod ispitanika koji su bili na terapiji dapagliflozinom u dozi od 10 mg, u 48. i 104. nedelji doza insulina ostala je stabilna u poređenju sa početnom, uz prosečnu dozu od 76 IU/dan. U grupi koja je primala placebo u 48. nedelji zabeleženo je srednje povećanje doze insulina od 10,5 IU/dan u poređenju sa početnom (srednja vrednost prosečne doze 84 IU/dan), dok je u 104. nedelji zabeleženo srednje povećanje od 18,3 IU/dan u poređenju sa početnom (srednja vrednost prosečne doze 92 IU/dan). Udeo ispitanika koji je ostao u studiji u 104. nedelji iznosio je 72,4% u grupi koja je lečena dapagliflozinom u dozi od 10 mg i 54,8% u grupi koja je primala placebo.

**Tabela 4. Rezultati 24-nedeljne (LOCF<sup>a</sup>) placebom kontrolisane studije dapagliflozina kao dodatka kombinovanoj terapiji metforminom ili sitagliptinom (sa metforminom ili bez njega)**

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

<sup>1</sup>Metformin ≥ 1500 mg dnevno

<sup>2</sup>Sitagliptin 100 mg dnevno

<sup>a</sup>LOCF (engl. *Last Observation Carried Forward*): Prenos poslednjih zabeleženih vrednosti (pre primene terapije za hitnu regulaciju glikemije kod ispitanika kod kojih je ista primenjena)

<sup>b</sup>Svi randomizovani ispitanici koji su uzeli najmanje jednu dozu leka iz dvostruko slepe studije tokom kratkotrajnog dvostruko slepog perioda

<sup>c</sup>Srednja 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 kombinovanu terapiji sulfonilureom (glimepiridom) ili metforminom i sulfonilureom**

|  | Dodatak u kombinovanoj terapiji            |         |                                      |         |
|--|--------------------------------------------|---------|--------------------------------------|---------|
|  | Sulfonilurea<br>(glimepirid <sup>1</sup> ) |         | Sulfonilurea+ metformin <sup>2</sup> |         |
|  | Dapagliflozin                              | Placebo | Dapagliflozin                        | Placebo |

|                                                   | 10 mg          |       | 10 mg          |       |
|---------------------------------------------------|----------------|-------|----------------|-------|
| N <sup>a</sup>                                    | 151            | 145   | 108            | 108   |
| <b>HbA1c (%)</b>                                  |                |       |                |       |
| Početna vrednost (srednja)                        | 8,07           | 8,15  | 8,08           | 8,24  |
| Promena u odnosu na početnu vrednost <sup>c</sup> | -0,82          | -0,13 | -0,86          | -0,17 |
| Razlika u odnosu na placebo <sup>c</sup>          | -0,68*         |       | -0,69*         |       |
| (95% interval pouzdanosti)                        | (-0,86; -0,51) |       | (-0,89; -0,49) |       |
| <b>Ispitanici (%) kod kojih je postignut:</b>     |                |       |                |       |
| <b>HbA1c &lt; 7% (LOCF)<sup>d</sup></b>           |                |       |                |       |
| Korigovano u odnosu na početnu vrednost           | 31,7*          | 13,0  | 31,8*          | 11,1  |
| <b>Telesna masa (kg) (LOCF)<sup>d</sup></b>       |                |       |                |       |
| Početna vrednost (srednja)                        | 80,56          | 80,94 | 88,57          | 90,07 |
| Promena u odnosu na početnu vrednost <sup>c</sup> | -2,26          | -0,72 | -2,65          | -0,58 |
| Razlika u odnosu na placebo <sup>c</sup>          | -1,54*         |       | -2,07*         |       |
| (95% interval pouzdanosti)                        | (-2,17; -0,92) |       | (-2,79; -1,35) |       |

<sup>1</sup>Glimepirid 4 mg/dan

<sup>2</sup>Metformin (formulacije sa trenutnim ili produženim dejstvom) ≥1500 mg dnevno u kombinaciji sa maksimalnom podnošljivom dozom sulfoniluree, koja mora biti najmanje polovina maksimalne doze, tokom najmanje 8 nedelja pre uključivanja

<sup>a</sup>Randomizovani i lečeni ispitanici kod kojih je sprovedeno merenje efikasnosti na početku studije i najmanje jedno merenje nakon početka studije

<sup>b</sup>Kolone 1 i 2, HbA1c analiziran pomoću LOCF (videti fusnotu d); kolone 3 i 4, HbA1c analiziran pomoću LRM (videti fusnotu e)

<sup>c</sup>Srednja vrednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrednost

<sup>d</sup>LOCF (engl. *Last Observation Carried Forward*): prenos poslednjih zabeleženih vrednosti (pre primene terapije za hitnu regulaciju glikemije kod ispitanika kod kojih je ista primenjena)

<sup>e</sup>LRM (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 24-nedeljne (LOCF<sup>a</sup>) placebom kontrolisane studije dapagliflozina u kombinaciji sa insulinom (samostalno ili sa oralnim lekovima za smanjenje koncentracije glukoze)**

|                                                                              | Dapagliflozin 10 mg + insulin ±<br>oralni lekovi za smanjivanje<br>koncentracije glukoze <sup>2</sup> | Placebo + insulin ±<br>oralni lekovi za<br>smanjivanje<br>koncentracije glukoze <sup>2</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Parametar                                                                    |                                                                                                       |                                                                                              |
| N <sup>b</sup>                                                               | 194                                                                                                   | 193                                                                                          |
| HbA1c (%)                                                                    |                                                                                                       |                                                                                              |
| Početna vrednost (srednja)                                                   | 8,58                                                                                                  | 8,46                                                                                         |
| Promena u odnosu na početnu vrednost <sup>c</sup>                            | -0,90                                                                                                 | -0,30                                                                                        |
| Razlika u odnosu na placebo <sup>c</sup>                                     | -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 <sup>c</sup>                            | -1,67                                                                                                 | 0,02                                                                                         |
| Razlika u odnosu na placebo <sup>c</sup>                                     | -1,68*                                                                                                |                                                                                              |
| (95% interval pouzdanosti)                                                   | (-2,19; -1,18)                                                                                        |                                                                                              |
| Srednja dnevna doza insulina (IU) <sup>1</sup>                               |                                                                                                       |                                                                                              |
| Početna vrednost (srednja)                                                   | 77,96                                                                                                 | 73,96                                                                                        |
| Promena u odnosu na početnu vrednost <sup>c</sup>                            | -1,16                                                                                                 | 5,08                                                                                         |
| Razlika u odnosu na placebo <sup>c</sup>                                     | -6,23*                                                                                                |                                                                                              |
| (95% interval pouzdanosti)                                                   | (-8,84; -3,63)                                                                                        |                                                                                              |
| Ispitanici sa redukcijom srednje dnevne<br>doze insulina od najmanje 10% (%) | 19,7**                                                                                                | 11,0                                                                                         |

<sup>a</sup>LOCF (engl. *Last Observation Carried Forward*): Prenos poslednjih zabeleženih vrednosti (pre ili na dan prvog povećanja doze insulina, ukoliko je potrebno)

<sup>b</sup>Svi randomizovani ispitanici koji su uzeli najmanje jednu dozu leka iz dvostruko slepe studije tokom kratkotrajnog dvostruko slepog perioda

<sup>c</sup>Srednja vrednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrednost i prisustvo oralnog leka za smanjenje koncentracije glukoze

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

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

<sup>1</sup>Povećanje doze insulina (uključujući kratkodjelujući, srednjedugodjelujući i bazalni insulin) bilo je dozvoljeno samo ukoliko su ispitanici ispunili prethodno definisane kriterijume za glukozu u plazmi natašte

<sup>2</sup>Pedeset procenata ispitanika je na početku primalo monoterapiju insulinom; 50% ih je uz insulin primalo 1 ili 2 oralna leka za smanjenje koncentracije glukoze: u poslednje navedenoj grupi 80% ispitanika je primalo samo metformin, njih 12% je koristilo metformin u kombinaciji sa sulfonilureom, dok su ostali primali druge oralne lekove za smanjenje koncentracije glukoze.

#### *Kombinovana terapija sa metforminom kod pacijenata koji prethodno nisu lečeni*

Ukupno 1236 pacijenata sa neadekvatno kontrolisanim dijabetes melitusom tip 2 ( $HbA1c \geq 7,5\%$  i  $\leq 12\%$ ), koji ranije nisu primali terapiju učestvovalo je u dve aktivno kontrolisane studije u trajanju od 24 nedelje, u cilju procene efikasnosti i bezbednosti dapagliflozina (5 mg ili 10 mg) u kombinaciji sa metforminom kod pacijenata koji prethodno nisu primali terapiju, u poređenju sa terapijom pojedinačnim komponentama.

Terapija dapagliflozinom u dozi od 10 mg u kombinaciji sa metforminom (do 2000 mg dnevno) dovela je do značajnih 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 pojedinačnim komponentama) i telesne mase (u poređenju sa metforminom).

**Tabela 7. Rezultati 24-nedeljne (LOCF<sup>a</sup>) u aktivno kontrolisanoj studiji kombinovane terapije dapagliflozina i metformina kod pacijenata koji ranije nisu primali terapiju**

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

<sup>a</sup>LOCF (engl. *Last Observation Carried Forward*): prenos poslednjih zabeleženih vrednosti (pre primene terapije za hitnu regulaciju glikemije ispitanika kod kojih je ista primenjena).

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

<sup>c</sup>Srednja vrednost najmanjih kvadrata korigovana za početnu vrednost.

<sup>\*</sup>p-vrednost < 0,0001

#### *Kombinovana terapija sa eksenatidom sa produženim oslobađanjem*

U 28-nedeljnoj, dvostruko slepoj studiji sa aktivnim komparatorom kao kontrolom, kombinacija dapagliflozina i eksenatida sa produženim oslobađanjem (agonist GLP-1 receptora) je poređena sa monoterapijom dapagliflozinom i monoterapijom eksenatidom sa produženim oslobađanjem kod ispitanika sa neadekvatnom kontrolom glikemije tokom monoterapije metforminom ( $HbA1c \geq 8\%$  i  $\leq 12\%$ ). Kod svih terapijskih grupa je zabeleženo smanjenje HbA1c u odnosu na početne vrednosti. U grupi koja je primala kombinovanu terapiju dapagliflozinom u dozi od 10 mg i eksenatidom sa produženim oslobađanjem su zabeležena superiorna smanjenja HbA1c u odnosu na početne vrednosti, u poređenju sa monoterapijom dapagliflozinom i monoterapijom eksenatidom sa produženim oslobađanjem (tabela 8).

**Tabela 8. Rezultati 28-nedeljne studije dapagliflozina i eksenatida sa produženim oslobađanjem u poređenju sa primenom pojedinačnih komponenti u kombinaciji sa metforminom (intent to treat pacijenti)**

| Parametar        | Dapagliflozin 10 mg<br>QD + eksenatid sa<br>produženim<br>oslobađanjem 2 mg<br>jednom nedeljno | Dapagliflozin 10 mg<br>QD +<br>placebo jednom<br>nedeljno | Eksenatid sa<br>produženim<br>oslobađanjem<br>2 mg jednom<br>nedeljno +<br>placebo<br>jednom<br>dnevno |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| N                | 228                                                                                            | 230                                                       | 227                                                                                                    |
| <b>HbA1c (%)</b> |                                                                                                |                                                           |                                                                                                        |

|                                                                                                   |             |                          |                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------------------|---------------------------|
| Početna vrednost (srednja)                                                                        | 9,29        | 9,25                     | 9,26                      |
| Promena u odnosu na početnu vrednost <sup>a</sup>                                                 | -1,98       | -1,39                    | -1,60                     |
| Srednja razlika u promeni u odnosu na početnu vrednost između kombinacije i monoterapije (95% CI) |             | -0,59*<br>(-0,84; -0,34) | -0,38**<br>(-0,63; -0,13) |
| <b>Ispitanici (%) kod kojih je postignut HbA1c &lt; 7%</b>                                        | <b>44,7</b> | <b>19,1</b>              | <b>26,9</b>               |
| <b>Telesna masa (kg)</b>                                                                          |             |                          |                           |
| Početna vrednost (srednja)                                                                        | 92,13       | 90,87                    | 89,12                     |
| Promena u odnosu na početnu vrednost <sup>a</sup>                                                 | -3,55       | -2,22                    | -1,56                     |
| Srednja razlika u promeni u odnosu na početnu vrednost između kombinacije i monoterapije (95% CI) |             | -1,33*<br>(-2,12; -0,55) | -2,00*<br>(-2,79; -1,20)  |

QD=jednom dnevno, QW=jednom nedeljno, N=broj pacijenata, CI=interval pouzdanosti.

<sup>a</sup>Prilagođena srednja vrednost dobijena metodom najmanjih kvadrata i razlika između terapijskih grupa u promeni od početnih vrednosti u 28. nedelji dobijene su primenom mešovitog modela sa ponovljenim merenjima (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 glikemije i nakon prevremenog prekida primene ispitivanog leka.

### Glukoza u plazmi natašte

Dapagliflozin u dozi od 10 mg kao monoterapija ili dodatak terapiji metforminom, glimepiridom, metforminom i sulfonilureom, sitagliptinom (sa metforminom ili bez njega) ili insulinom je doveo 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 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 dapagliflozinom (p < 0,001) i -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) za monoterapiju eksenatidom (p < 0,001).

U posebnoj studiji kod pacijenata sa dijabetes melitusom koji su imali eGFR ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, primena dapagliflozina je dovela 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

Primena dapagliflozina u dozi od 10 mg, kao dodatak terapiji glimepiridom, nakon 24 nedelje je dovela do statistički značajnih smanjenja koncentracije glukoze 2 sata nakon obroka, koja su se održala do 48. nedelje.

Primena dapagliflozina u dozi od 10 mg, kao dodatak terapiji sitagliptinom (sa metforminom ili bez njega), nakon 24 nedelje je dovela do smanjenja koncentracije glukoze 2 sata nakon obroka, koja su se održala 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 dodatak terapiji metforminom, glimepiridom, metforminom i sulfonilureom, sitagliptinom (sa metforminom ili bez njega) ili insulinom, nakon 24 nedelje, dovela je do statistički značajnog smanjenja telesne mase (p < 0,0001, tabele 4 i 5). Ovi efekti su se održali u dugotrajnim studijama. Nakon 48 nedelja, razlika između dapagliflozina, kao dodatka sitagliptinu (sa metforminom ili bez njega), i placeba je iznosila -2,22 kg. Nakon 102 nedelje, razlika između dapagliflozina, kao dodatka metforminu u poređenju sa placebom je bila -2,14 kg, a razlika između dapagliflozina, kao dodatka insulinu, i placeba bila je -2,88 kg.

Kao dodatak terapiji metforminom u aktivno kontrolisanoj studiji neinferiornosti, nakon 52 nedelje, primena dapagliflozina je dovela do statistički značajnog smanjenja telesne mase, u poređenju sa glipizidom, od -4,65 kg ( $p < 0,0001$ ; 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), je pokazala da primena dapagliflozina u dozi od 10 mg i metformina, u poređenju sa placebo i metforminom, dovodi do smanjenja telesne mase i mase masnog tkiva izmerenog primenom DXA, a ne do smanjenja mase nemasnog tkiva ili gubitka težnosti. U podstudiji koja je obuhvatila snimanje magnetnom rezonancom, terapija dapagliflozinom i metforminom dovela je do smanjenja brojčane vrednosti visceralnog masnog tkiva, u odnosu na terapiju placebo i metforminom.

#### Krvni pritisak

U unapred definisanoj analizi objedinjenih podataka iz 13 placebo kontrolisanih studija, u 24. nedelji, terapija dapagliflozinom u dozi od 10 mg je dovela do smanjenja sistolnog krvnog pritiska od -3,7 mmHg, u odnosu na početnu vrednost, a dijastolnog od -1,8 mmHg u poređenju sa odnosu na početne vrednosti, dok je primena placebo dovela do promena od -0,5 mmHg za sistolni i -0,5 mmHg za dijastolni krvni pritisak. 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, placebo kontrolisane studije, 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 dodatni antihipertenziv u drugoj studiji) je primilo dapagliflozin u dozi od 10 mg ili placebo. U obe studije, u 12. nedelji, primena dapagliflozina u dozi od 10 mg i standardne 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 m<sup>2</sup>, 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 m<sup>2</sup>)

Efikasnost dapagliflozina je procenjena u posebnoj studiji kod pacijenata sa dijabetesom, koji su imali  $eGFR \geq 45$  do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i neadekvatnom kontrolom glikemije u okviru standardne zdravstvene nege. Terapija dapagliflozinom dovela je do smanjenja HbA1c i telesne mase, u poređenju sa placebo (tabela 9).

**Tabela 9. Rezultati u 24. nedelji placebo kontrolisane studije dapagliflozina kod pacijenata sa dijabetesom koji su imali  $eGFR \geq 45$  do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**

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

<sup>a</sup>Metformin ili metformin-hidroklorid bili su deo standardne zdravstvene nege kod 69,4% pacijenata u grupi koja je primala dapagliflozin i 64,0% pacijenata u grupi koja je primala placebo

<sup>b</sup>Srednja vrednost najmanjih kvadrata prilagođena za početnu vrednost

<sup>c</sup>Izvedeno iz srednje vrednosti najmanjih kvadrata prilagođene za početnu vrednost

\*  $p < 0,001$

### Pacijenti sa početnim HbA1c $\geq 9\%$

U unapred definisanoj analizi ispitanika sa početnim HbA1c  $\geq 9,0\%$ , primena dapagliflozinom u dozi od 10 mg dovela je do statistički značajnih smanjenja HbA1c u 24. nedelji, u vidu monoterapije (korigovana srednja promena u odnosu na početnu vrednost: -2,04% za dapagliflozin u dozi od 10 mg i 0,19% za placebo) i kao dodatak terapiji metforminom (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 internacionalna, multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana klinička studija, sprovedena u cilju procene efekata dapagliflozina, u odnosu sa placebo, kao dodatka osnovnoj terapiji, na kardiovaskularne ishode, kada se primenjuje kao dodatak postojećoj osnovnoj studiji. Svi pacijenti su imali dijabetes melitus tip 2 i najmanje dva dodatna kardiovaskularna faktora rizika (starost  $\geq 55$  kod muškaraca ili  $\geq 60$  godina kod žena i jedan ili više od sledećih faktora: 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. 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 ispitane populacije je bila 63,9 godina, a 37,4% pacijenata je bilo ženskog pola. Ukupno 22,4% ispitanika je imalo dijabetes  $\leq 5$  godina, a prosečno trajanje dijabetesa bilo je 11,9 godina. Srednja vrednost HbA1c bila je 8,3%, a srednja vrednost BMI 32,1 kg/m<sup>2</sup>.

Na početku studije, 10,0% pacijenata je imalo srčanu insuficijenciju u anamnezi. Srednja vrednost eGFR iznosila je 85,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, 7,4% pacijenata je imalo eGFR  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, a 30,3% pacijenata mikro- ili makroalbuminuriju (UACR  $\geq 30$  do  $\leq 300$  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), koji čine smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda ili ishemijski moždani udar, kao i vreme do prve pojave događaja koga čine hospitalizacija zbog srčane insuficijencije ili smrt zbog kardiovaskularnog uzroka. Sekundarni parametri praćenja bili su renalni zbirni parametar praćenja i smrtnost zbog bilo kog uzroka.

### Veliki kardiovaskularni neželjeni događaji

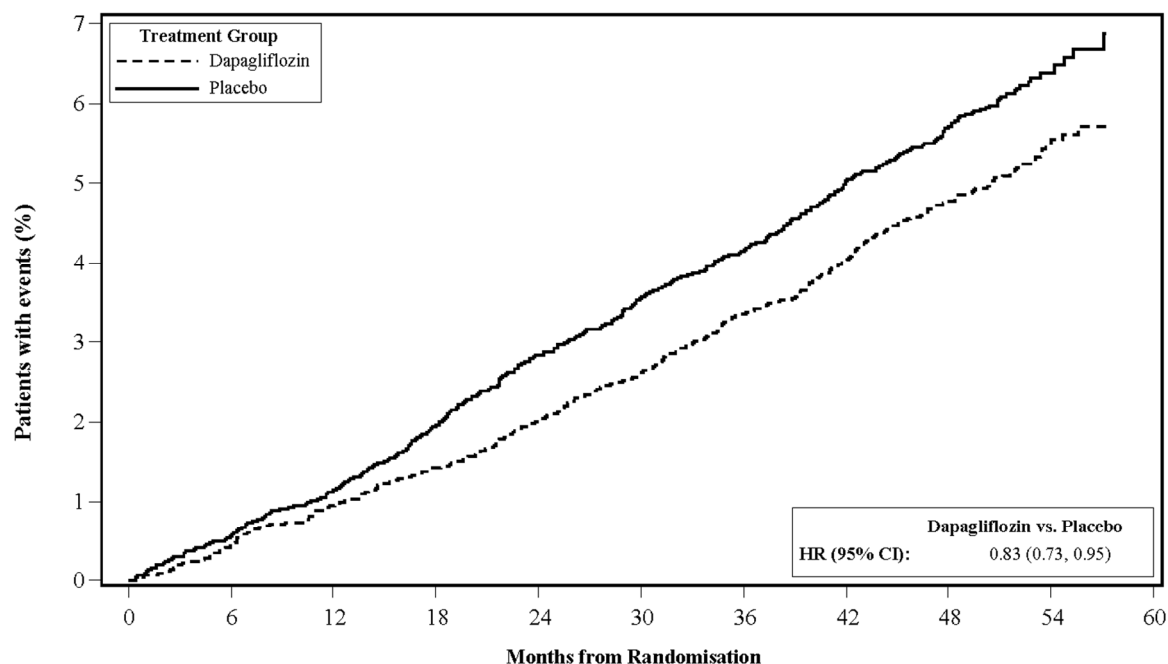
Dapagliflozin u dozi od 10 mg pokazao je neinferiornost u odnosu na placebo u pogledu događaja koji se sastojao od smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda ili ishemijskog moždanog udara (jednostrani  $p < 0,001$ ).

### 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 u pogledu smrti zbog kardiovaskularnog uzroka nije bilo razlike (slika 2).

Terapijska korist dapagliflozina u odnosu na placebo zabeležena 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**



#### Patients at risk

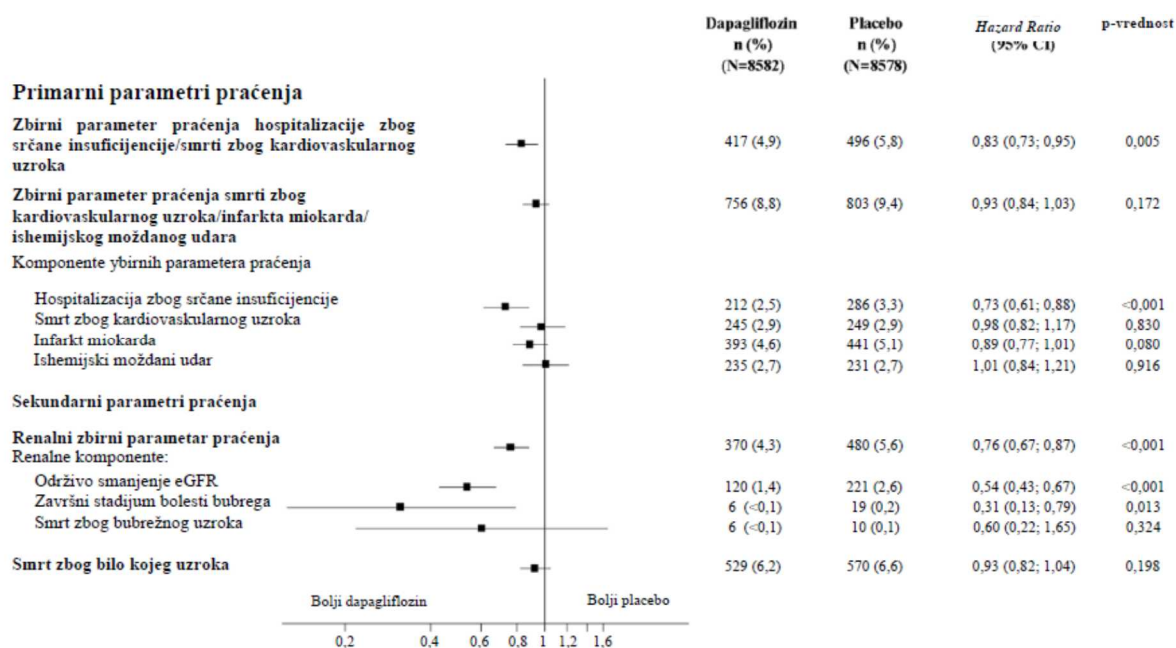
|                |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|----------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Dapagliflozin: | 8582 | 8517 | 8415 | 8322 | 8224 | 8110 | 7970 | 7497 | 5445 | 1626 |
| Placebo:       | 8578 | 8485 | 8387 | 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 u odnosu na placebo nije pokazana za MACE ( $p = 0,172$ ). Zbog toga renalni zbirni parametar praćenja i smrtnost zbog bilo kog uzroka nisu testirani u okviru postupka potvrdnog testiranja.

**Slika 2: Terapijski efekti za primarne zbirne parametre praćenja i njihove komponente, kao i sekundarne parametre praćenja i komponente**



Renalni zbirni parametar praćenja definisan je kao: održivo potvrđeno smanjenje eGFR za  $\geq 40\%$  na eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i/ili završni stadijum bolesti bubrega (dijaliza  $\geq 90$  dana ili transplantacija bubrega, održivi potvrđeni eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i/ili smrt zbog bubrežnog ili kardiovaskularnog uzroka.

p-vrednosti su dvostrane. p-vrednosti za sekundarne parametre praćenja i pojedinačne komponente su nominalne. Vreme do prvog događaja analizirano je primenom 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 zbirnom parametru praćenja.

CI = interval pouzdanosti.

### *Nefropatija*

Dapagliflozin je smanjio učestalost događaja zbirnog parametra praćenja koji je obuhvatio 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) iznosio je 0,53 (95% CI 0,43; 0,66) za dapagliflozin u odnosu na placebo.

Dodatno, 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*) je 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]  $\leq 40\%$ ), u cilju procene efekta dodavanja dapagliflozina na postojeću standardnu terapiju, u odnosu na placebo, na učestalost 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.

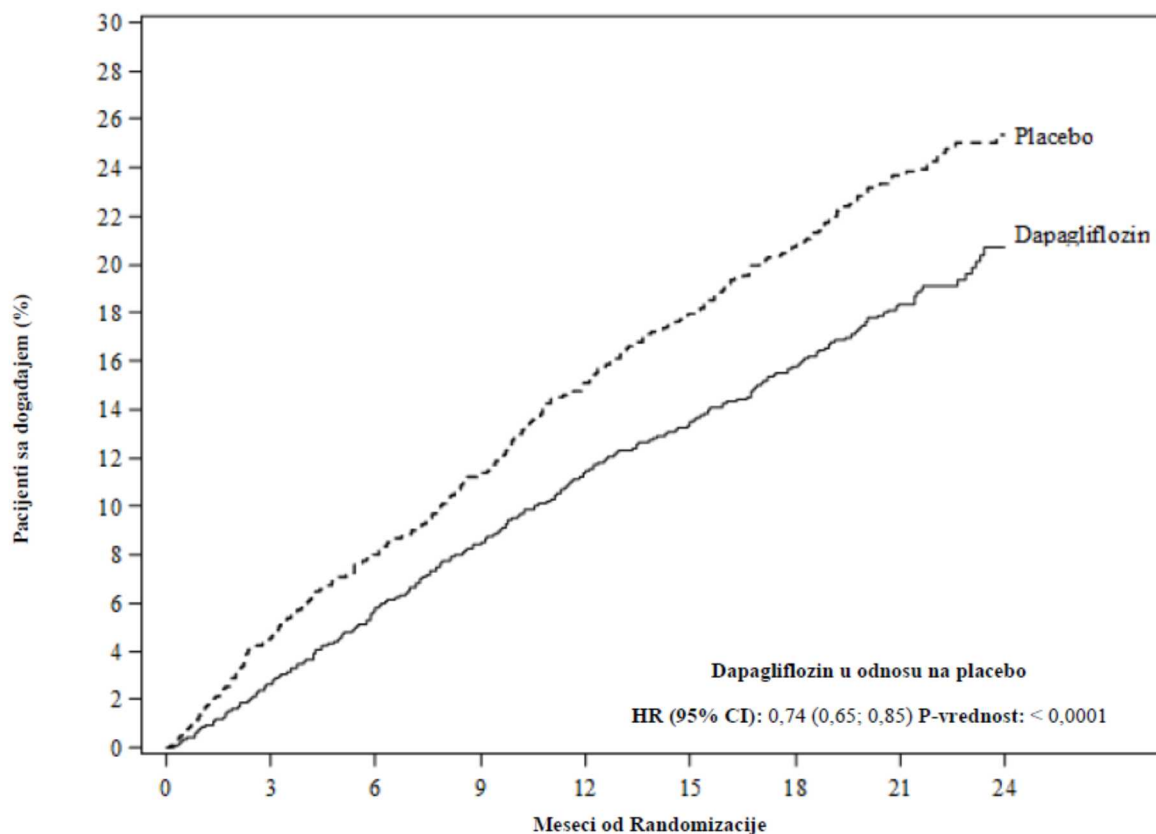
Na početku studije, 67,5% pacijenata je klasifikovano u NYHA klasu II, 31,6% klasu III i 0,9% klasu IV, medijana vrednosti LVEF je iznosila 32%; 56% srčanih insuficijencija je bilo ishemijske etiologije, 36% neishemijske, a 8% nepoznate. U svakoj terapijskoj grupi 42% pacijenata je imalo dijabetes melitus tip 2 u anamnezi, a dodatnih 3% pacijenata u svakoj grupi je klasifikovano kao obolelo od dijabetes melitusa tip 2, na osnovu HbA1c  $\geq 6,5\%$  prilikom uključivanja u studiju i 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 sa eGFR u trenutku uključivanja  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Srednja vrednost eGFR je iznosila 66 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 41% pacijenata je imalo eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a 15% eGFR  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### *Smrt zbog kardiovaskularnog uzroka i pogoršanje srčane insuficijencije*

Dapagliflozin je bio superioran u odnosu na placebo u prevenciji primarnog zbirnog 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 zabeležen rano i održao se tokom trajanja studije (slika 3).

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



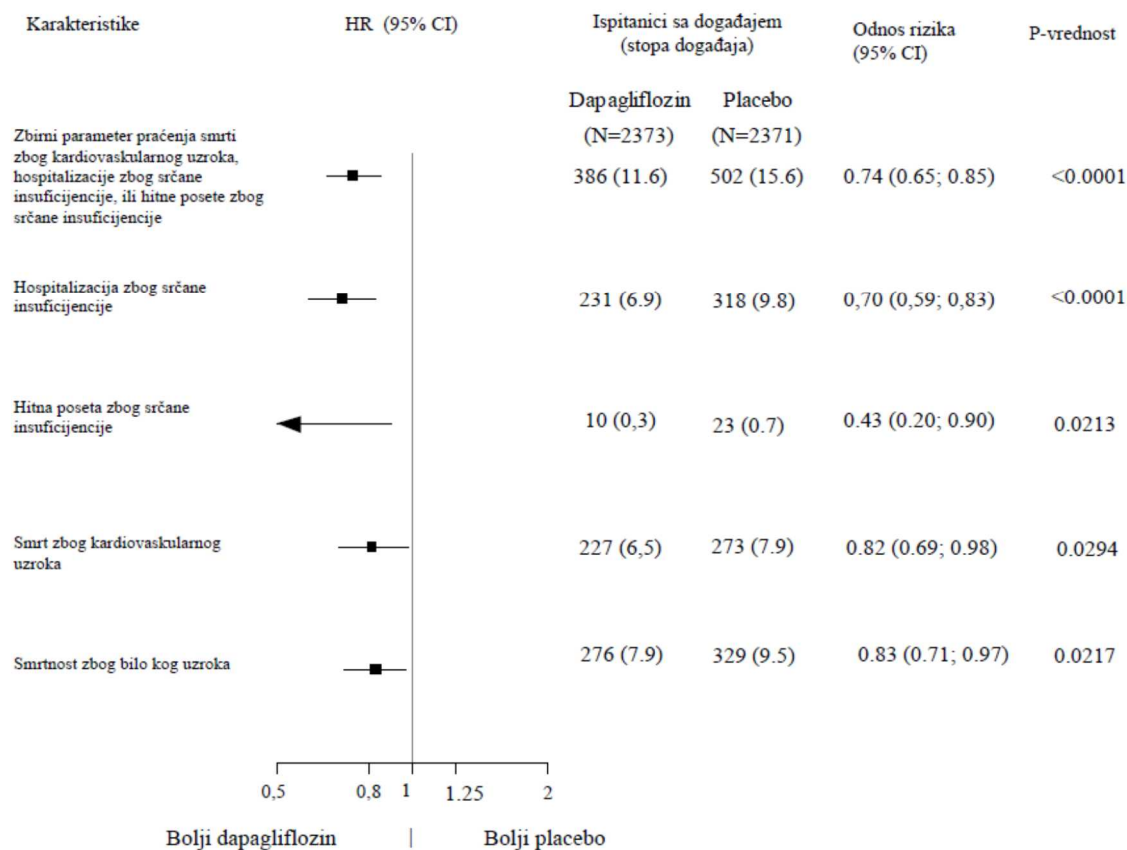
#### Pacijenti pod rizikom

|                |      |      |      |      |      |      |      |     |     |
|----------------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|
| 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, koji je zahtevao lečenje zbog pogoršanja srčane insuficijencije (osim lečenja koje uključuje samo povećanje doze oralnih diuretika). Pacijenti pod rizikom predstavljaju broj pacijenata pod rizikom na početku perioda.

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

**Slika 4: Efekti terapije na primarni zbirni 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, koji je zahtevao lečenje zbog pogoršanja srčane insuficijencije (osim lečenja koje uključuje samo 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 zbirnog 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 hospitalizacija zbog srčane insuficijencije (prve i rekurentne) i smrti zbog kardiovaskularnog uzroka; zabeleženo je 567 događaja u grupi na terapiji dapagliflozinom u odnosu na 742 događaja u placebo grupi (odnos stopa 0,75 [95% CI 0,65; 0,88]; p=0,0002).

Terapijska korist dapagliflozina je uočena kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i dijabetes melitusom tip 2, kao i kod onih bez dijabetesa. Dapagliflozin je smanjio primarni zbirni parametar 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 istovremenu terapiju za srčanu insuficijenciju, funkciju bubrega (eGFR), starost, pol i region.

#### *Ishodi prema prijavama pacijenata – simptomi srčane insuficijencije*

Terapijski efekti dapagliflozina na simptome srčane insuficijencije su procenjeni 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 koji su odgovorili na primenjeni tretman, 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 placebo. Udeo pacijenata sa klinički značajnim pogoršanjem (definisano kao 5 ili više poena) je bio manji u grupi koja je primala dapagliflozin u poređenju sa placebo. Koristi uočene sa dapagliflozinom su se održale 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 odnosu na početne vrednosti u 8. mesecu: | Dapagliflozin 10 mg<br>n <sup>a</sup> =2086 | Placebo<br>n <sup>a</sup> =2062    |                                            |                         |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------|
| <i>Poboljšanje</i>                                 | n (%) sa poboljšanjem <sup>b</sup>          | n (%) sa poboljšanjem <sup>b</sup> | <i>Odds ratio</i> <sup>c</sup><br>(95% CI) | p-vrednost <sup>f</sup> |
| ≥ 5 poena                                          | 933 (44,7)                                  | 794 (38,5)                         | 1,14<br>(1,06; 1,22)                       | 0,0002                  |
| ≥ 10 poena                                         | 689 (33,0)                                  | 579 (28,1)                         | 1,13<br>(1,05; 1,22)                       | 0,0018                  |
| ≥ 15 poena                                         | 474 (22,7)                                  | 406 (19,7)                         | 1,10<br>(1,01; 1,19)                       | 0,0300                  |
| <i>Pogoršanje</i>                                  | n (%) sa pogoršanjem <sup>d</sup>           | n (%) sa pogoršanjem <sup>d</sup>  | Odnos rizika <sup>c</sup><br>(95% CI)      | p-vrednost <sup>f</sup> |
| ≥ 5 poena                                          | 537 (25,7)                                  | 693 (33,6)                         | 0,84<br>(0,78; 0,89)                       | < 0,0001                |
| ≥ 10 poena                                         | 395 (18,9)                                  | 506 (24,5)                         | 0,85<br>(0,79; 0,92)                       | < 0,0001                |

<sup>a</sup> Broj pacijenata sa određenim KCCQ-TSS ili koji su preminuli pre 8. meseca.

<sup>b</sup> Broj pacijenata kod kojih je zabeleženo poboljšanje od najmanje 5, 10 ili 15 poena u odnosu na početne vrednosti. Pacijenti koji su preminuli pre određenog trenutka preseka se računaju kao pacijenti bez poboljšanja.

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

<sup>d</sup> 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 računaju kao pacijenti sa pogoršanjem.

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

<sup>f</sup> p-vrednosti su nominalne.

### Nefropatija

Bilo je nekoliko događaja renalnog zbirnog parametra praćenja (potvrđeno održivo smanjenje vrednosti eGFR ≥ 50%, završni stadijum bolesti bubrega ili smrt zbog bubrežnog uzroka); incidenca je iznosila 1,2% u grupi na dapagliflozinu 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 internacionalna, multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija kod pacijenata starosti ≥ 40 godina sa srčanom insuficijencijom (NYHA klase II – IV), LVEF > 40% i dokazom strukturne bolesti srca, u cilju procene efekta dapagliflozina u poređenju sa placebo na učestalost smrti zbog kardiovaskularnog uzroka i pogoršanja srčane insuficijencije.

Od 6263 pacijenta, 3131 je randomizacijom raspoređeno u grupu na terapiji dapagliflozinom u dozi od 10 mg i 3132 u placebo grupu, 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). Prosečna starost ispitivane populacije je bila 72 godine, a 56% pacijenata je bilo muškog pola.

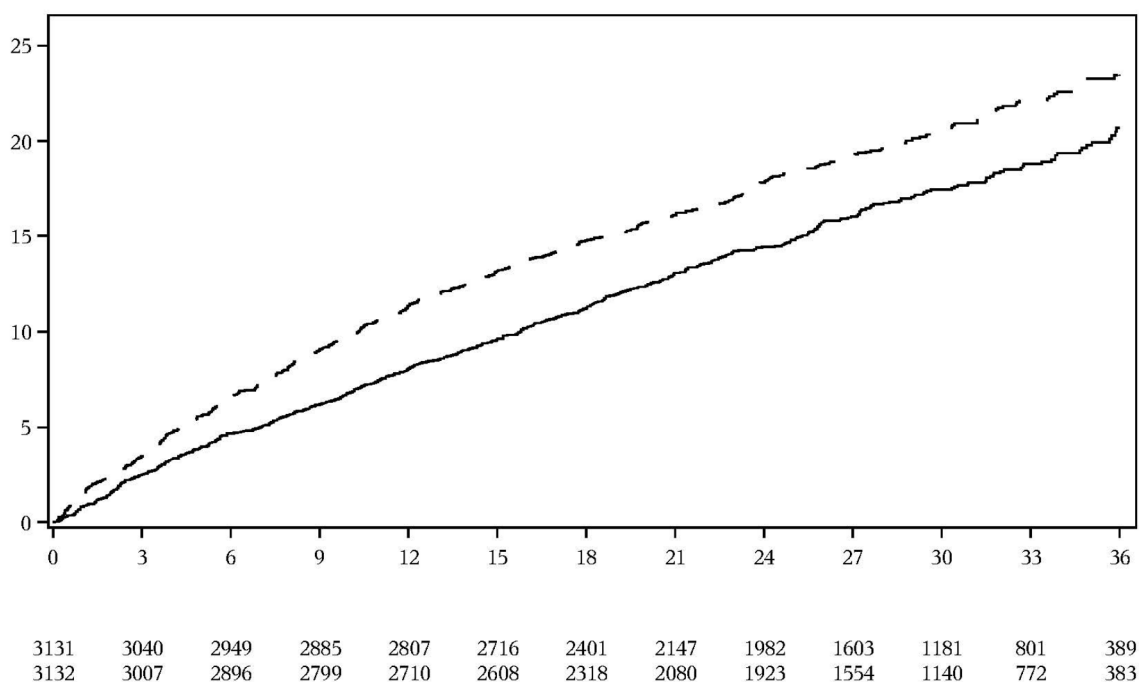
Na početku studije, 75% pacijenata je klasifikovano u NYHA klasu II, 24% klasu III i 0,3% klasu IV. Medijana LVEF je bila 54%, 34% pacijenata je imalo LVEF ≤ 49%, 36% pacijenata LVEF 50-59%, a 30% pacijenata LVEF ≥ 60%. U svakoj terapijskoj grupi, 45% pacijenata je imalo dijabetes melitus tip 2 u

anamnezi. Osnovna terapija je uključivala ACE-inhibitore/ARB/ARNI (77%), beta-blokatore (83%), diuretike (98%) i MRA (43%).

Prosečna vrednost eGFR je bila 61 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 49% pacijenata je imalo eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 23% eGFR < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a 3% eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Dapagliflozin je pokazao superiornost u odnosu na placebo u smanjenju učestalosti primarnog zbirnog 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).

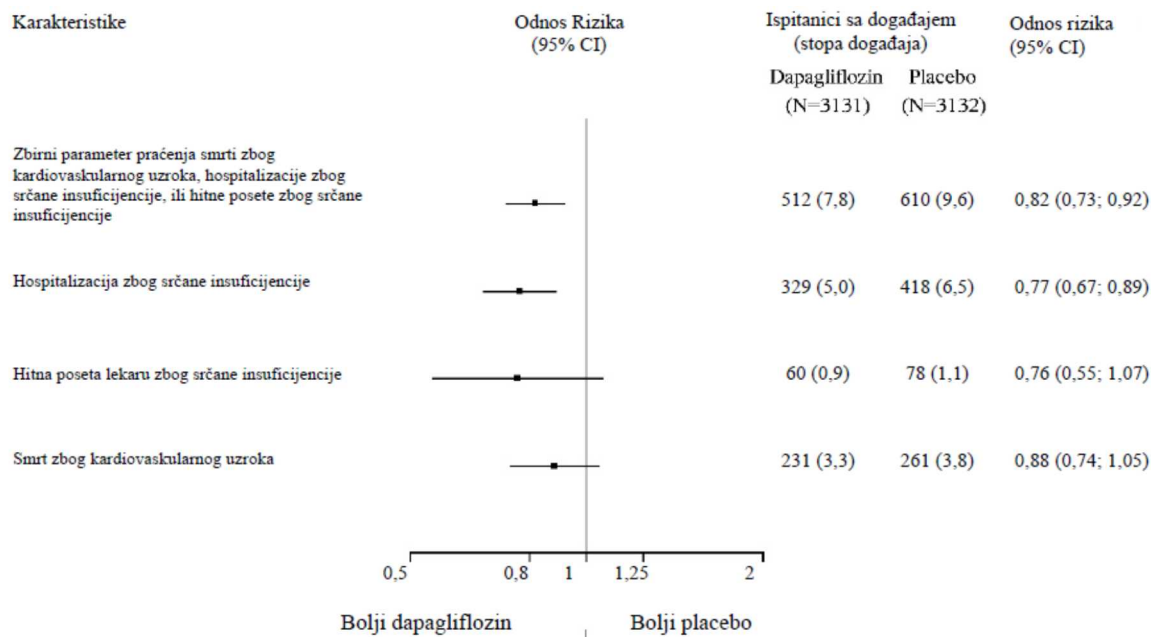
**Slika 5: Vreme do prve pojave zbirnog parametra praćenja smrti zbog kardiovaskularnog uzroka, hospitalizacije zbog srčane insuficijencije ili hitne posete zbog srčane insuficijencije**



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

Slika 6 predstavlja doprinos sve tri komponente primarnom zbirnom parametru praćenja terapijskog efekta.

**Slika 6: Terapijski efekti za primarni zbirni parametar praćenja i njegove komponente**



Hitna poseta zbog srčane insuficijencije je definisana kao hitan, neplaniran pregled od strane lekara, npr. u hitnoj službi, koji je zahtevao lečenje zbog pogoršanja srčane insuficijencije (osim lečenja koje uključuje samo 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 zbirnog 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 I.

Dapagliflozin je pokazao superiornost u odnosu na placebo u smanjenju ukupnog broja događaja srčane insuficijencije (definisanih kao prva i rekurentna hospitalizacija zbog srčane insuficijencije ili hitna poseta zbog srčane insuficijencije) i smrti zbog kardiovaskularnog uzroka; bilo je 815 događaja u grupi na terapiji dapagliflozinom, 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 zabeležena je u podgrupama pacijenata sa LVEF  $\leq 49\%$ , 50–59% i  $\geq 60\%$ . Efekti su takođe bili konzistentni u drugim ključnim podgrupama 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

Terapija dapagliflozinom je dovela do statistički značajnog poboljšanja, u odnosu na placebo, simptoma srčane insuficijencije, izmerenog promenom vrednosti KCCQ-TSS u 8. mesecu u odnosu na početne vrednosti (*Win Ratio* 1,11 [95% CI 1,03; 1,21];  $p=0,0086$ ). Dobijenim rezultatima su doprineli učestalost simptoma kao i opterećenje simptomima.

U analizama pacijenata koji su odgovorili na primenjenu terapiju, udeo pacijenata sa umerenim ( $\geq 5$  poena) ili velikim ( $\geq 14$  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 ( $\geq 13$  poena) ili velikim poboljšanjem ( $\geq 17$  poena) nije se razlikovao između terapijskih grupa.

#### Srčana insuficijencija u DAPA-HF i DELIVER studijama

U objedinjenoj analizi DAPA-HF i DELIVER studija, HR za dapagliflozin u odnosu na placebo za zbirni 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 placebo, 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

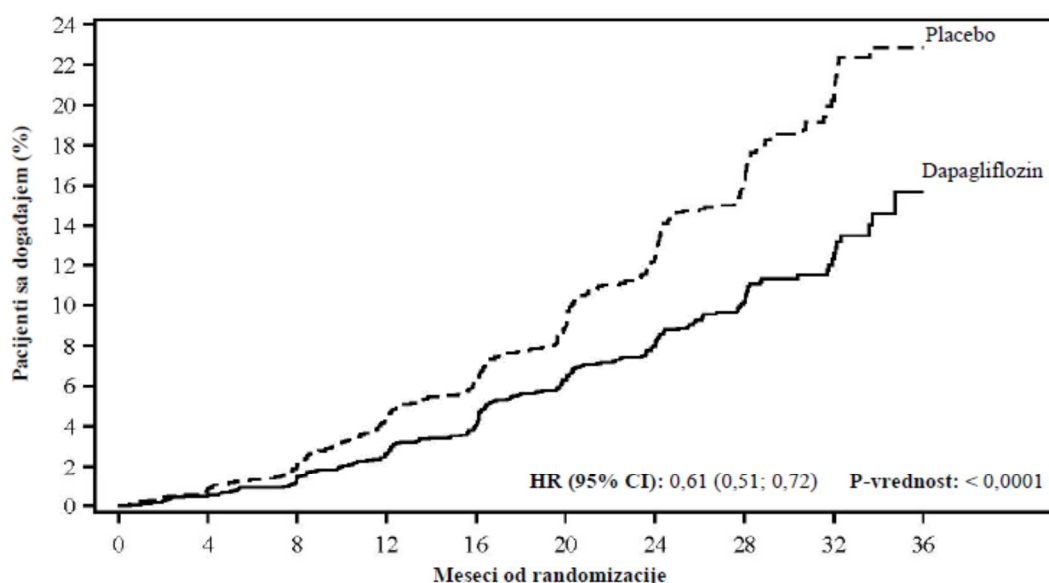
Studija procene efekata dapagliflozina na bubrežne ishode i mortalitet zbog kardiovaskularnog uzroka kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega (engl. *The Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease*, DAPA-CKD) je internacionalna, multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija sprovedena kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega (engl. *Chronic Kidney Disease*, CKD), eGFR  $\geq 25$  do  $\leq 75$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i albuminurijom (UACR  $\geq 200$  i  $\leq 5000$  mg/g), u cilju procene efekta dodavanja dapagliflozina na postojeću standardnu terapiju u odnosu na placebo, na učestalost zbirnog parametra praćenja, koji je obuhvatao održivo smanjenje vrednosti eGFR za  $\geq 50$  %, završni stadijum bolesti bubrega (definisan kao održiva eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, hronična dijaliza ili transplantacija bubrega) i smrt zbog kardiovaskularnog ili bubrežnog uzroka.

Od 4304 pacijenta, 2152 je randomizacijom raspoređeno u grupu na terapiji dapagliflozinom u dozi od 10 mg i 2152 u placebo grupu, a medijana praćenja iznosila je 28,5 meseci. Terapija je nastavljena ukoliko je tokom studije vrednost eGFR pala ispod 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i mogla se nastaviti u slučajevima kada je bila potrebna dijaliza.

Srednja vrednost starosno 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 m<sup>2</sup>, a medijana vrednosti UACR 949,3 mg/g; 44,1% pacijenata je imalo eGFR 30 do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a njih 14,5% eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. 67,5% pacijenata je imalo dijabetes melitus tip 2. Pacijeni su primali standardnu terapiju (engl. *standard of care*, SOC); 97,0% pacijenata je lečeno inhibitorom angiotensin-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 pokazao superiornost u odnosu na placebo u prevenciji primarnog zbirnog 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 zbirnog parametra praćenja, terapijski efekat je bio vidljiv počev od 4. meseca i održao se do kraja studije (slika 7).

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



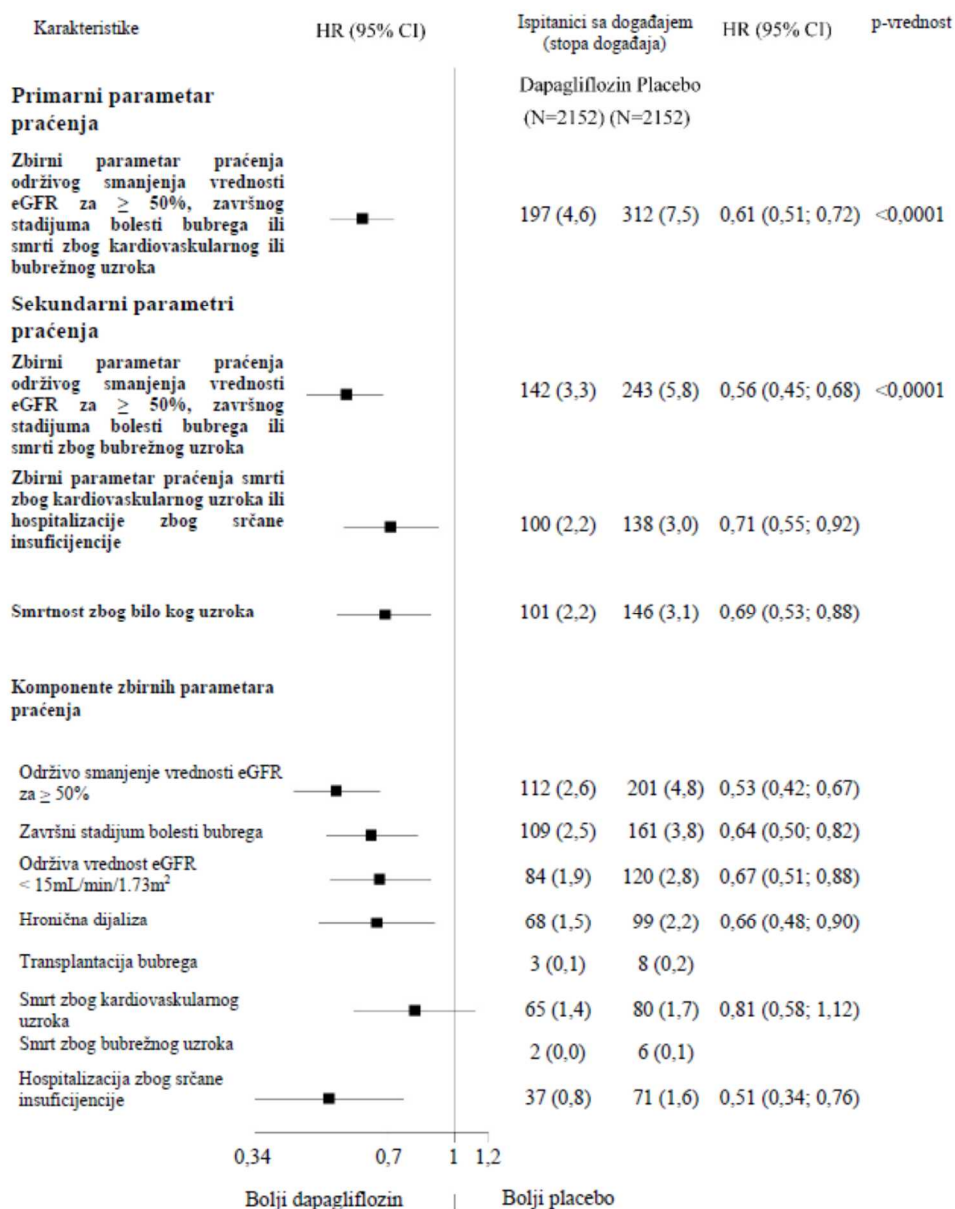
#### **Pacijenti pod rizikom**

|                |      |      |      |      |      |      |      |     |     |    |
|----------------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|----|
| 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 zbirnog parametra praćenja su pojedinačno doprinele efektu terapije. Dapagliflozin je takođe smanjio učestalost zbirnog parametra praćenja, održivog smanjenja eGFR za  $\geq 50\%$ , završnog stadijuma bolesti bubrega ili smrti zbog bubrežnog uzroka, kao i zbirnog parametara 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 primarni i sekundarne zbirne parametre praćenja, njihove pojedinačne komponente i smrtnost zbog bilo kog uzroka**



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

Terapijska korist dapagliflozina je bila konzistentna kod pacijenata sa hroničnom bolešću bubrega i dijabetes melitusom tip 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 10 do 24 godine sa dijabetes melitusom tip 2, 39 pacijenata 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 je izuzela od obaveze podnošenja rezultata studija sa dapagliflozinom u svim podgrupama pedijatrijske populacije u prevenciji kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom i 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  $AUC_{\tau}$  dapagliflozina u stanju dinamičke ravnoteže, nakon primene doza 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 velikim 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-a 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 vezuje 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, prvenstveno do dapagliflozin 3-O-glukuronida, koji je neaktivan metabolit. Ni dapagliflozin 3-O-glukuronid ni drugi metaboliti, ne doprinose hipoglikemijskom efektu. Formiranje 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 intravenski primenjenog dapagliflozina 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 [<sup>14</sup>C]-dapagliflozina u dozi od 50 mg, izlučeno je 96% leka, od čega 75% urinom i 21% fecesom. Približno 15% primenjene doze je izlučeno fecesom u neizmenjenom obliku.

#### 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 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 ravnoteže tokom 24 sata je u velikoj meri zavisilo od funkcije bubrega, pa se kod ispitanika sa dijabetes melitusom tip 2 izlučivalo 85, 52, 18 i 11 g glukoze/dan kod normalne funkcije, blagog, umerenog, odnosno teškog oštećenja funkcije bubrega. Nije poznat uticaj hemodijalize na izloženost dapagliflozinu. Efekat smanjene funkcije bubrega na sistemsku izloženost procenjen je u populacionom farmakokinetičkom modelu. U skladu sa prethodnim rezultatima, modelom predviđena vrednost AUC 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 sa ili bez dijabetes melitusa tip 2.

##### Oštećenje funkcije jetre

Kod ispitanika sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase A i B), srednja vrednost C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 usled 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 (glikozurija) kod dece sa dijabetes mellitusom tip 2 uzrasta 10-17 godina su bile slične onima koje su zapažene kod odraslih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2.

##### Pol

Procenjeno je da je srednja vrednost AUC<sub>ss</sub> dapagliflozina kod žena oko 22% veća nego kod osoba muškog pola.

##### Rasa

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

##### Telesna masa

Utvrđeno je da se izloženost dapagliflozinu smanjuje sa povećanjem telesne mase. Posledično, 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 iz 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 ispitanoj 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.

U okviru studije juvenilne toksičnosti, prilikom direktne primene dapagliflozina mladim pacovima od 21. do 90. postnatalnog dana, prijavljena su proširenja bubrežne karlice i tubula za sve nivoe doze; izloženosti mladunaca pri najmanjoj ispitanoj dozi bile su  $\geq 15$  puta veće od izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi kod ljudi. Ovi nalazi su povezani sa dozno-zavisnim povećanjem mase i makroskopskim uvećanjem bubrega, koji su zabeleženi kod svih doza. Dilatacije bubrežne karlice i tubula zabeležene kod juvenilnih životinja nisu se u potpunosti povukle tokom perioda oporavka od približno mesec dana.

U zasebnoj studiji prenatalnog i postnatalnog razvoja, majke 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 satelitska studija kako bi se procenile izloženosti dapagliflozinu u mleku i kod mladunaca.) Povećana učestalost ili težina dilatacije bubrežne karlice uočena je kod odraslih mladunaca lečenih ženki, mada samo pri najvećoj testiranoj dozi (povezane izloženosti majki i 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 dozno-zavisno smanjenje telesne mase mladunaca i ona je uočena samo pri primeni doza  $\geq 15$  mg/kg/dan (povezana sa izloženošću mladunaca koja je bila  $\geq 29$  puta veća od vrednosti kod ljudi pri primeni maksimalne preporučene doze za ljude). Toksičnost po majku je bila vidljiva 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 uočeni neželjeni efekti (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) za razvojnu toksičnost, najmanja testirana doza, povezan je sa višestrukom sistemskom izloženošću majke 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 primenjen u intervalima koji su se podudarali sa glavnim periodima organogeneze kod svake od ovih vrsta. Nije uočena toksičnost po majku niti razvojna toksičnost kunića pri primeni bilo koje testirane doze; najveća testirana doza povezana je sa višestrukom sistemskom izloženošću približno 1191 puta većom od izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi kod ljudi. Kod pacova dapagliflozin nije bio embrioletalan niti teratogen pri izloženostima koje su bile do 1441 puta većim od izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi kod ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*Jezgro tablete:*

Celuloza, mikrokristalna;  
Manitol (E421);  
Krospovidon;  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;  
Magnezijum-stearat.

*Film obloga tablete:*

Opadry White YS sastava:

- Hipromeloza;
- Makrogol
- Titan-dioksid (E171)
- Polisorbat 80

Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

2 godine

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je Al/Al blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 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**

GALENICA AD BEOGRAD

Batajnički drum b.b., Beograd

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

*Dapira, 5 mg, film tableta:* 000476413 2023

*Dapira, 10 mg, film tableta:* 000476414 2023

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

*Dapira, 5 mg, film tableta:* 17.03.2026.

*Dapira, 10 mg, film tableta:* 17.03.2026.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Mart, 2026.