POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Dapagliflozin Krka 5 mg filmsko obložene tablete
Dapagliflozin Krka 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Dapagliflozin Krka 5 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg dapagliflozina (ki je nastal iz dapagliflozin propandiol monohidrata).

Dapagliflozin Krka 10 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg dapagliflozina (ki je nastal iz dapagliflozin propandiol monohidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom:
Dapagliflozin Krka 5 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 48,7 mg laktoze.

Dapagliflozin Krka 10 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 97,4 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Dapagliflozin Krka 5 mg filmsko obložene tablete:
Svetlo rjavkasto rumene, okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete, z oznako "5" na eni strani. Velikost tablete: premer približno 7 mm.

Dapagliflozin Krka 10 mg filmsko obložene tablete:
Svetlo rjavkasto rumene, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani. Na eni strani razdelilne zareze je oznaka 1, na drugi pa 0. Tableta se lahko deli na enaka odmerka. Velikost tablete: približno 13 mm x 6,5 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Sladkorna bolezen tipa 2

Zdravilo Dapagliflozin Krka je indicirano pri odraslih in otrocih starih 10 let in več za zdravljenje nezadostno urejene sladkorne bolezni tipa 2 kot dodatek dieti in telesni dejavnosti:
- kot samostojno zdravljenje (monoterapija), če metformin zaradi intolerance ni primeren,
- kot dodatek drugim zdravilom za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2.

Za rezultate študij o kombinacijah zdravil, učinkih na urejenost glikemije, srčno-žilnih in ledvičnih dogodkih ter proučevanih populacijah glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1.

Srčno popuščanje

Zdravilo Dapagliflozin Krka je indicirano pri odraslih za zdravljenje simptomatskega kroničnega srčnega popuščanja.

Kronična ledvična bolezen

Zdravilo Dapagliflozin Krka je indicirano pri odraslih za zdravljenje kronične ledvične bolezni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Sladkorna bolezen tipa 2
Priporočeni odmerek je 10 mg dapagliflozina enkrat na dan.

Kadar se dapagliflozin uporablja v kombinaciji z insulinom ali z zdravili, ki spodbujajo izločanje insulina, kot so sulfonilsečnine, je za zmanjšanje tveganja za pojav hipoglikemije treba razmisliti o manjšem odmerku insulina oziroma zdravila, ki spodbuja izločanje insulina (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Srčno popuščanje
Priporočeni odmerek je 10 mg dapagliflozina enkrat na dan.

Kronična ledvična bolezen
Priporočeni odmerek je 10 mg dapagliflozina enkrat na dan.

Posebne skupine bolnikov
Okvara ledvic
Prilagoditev odmerka glede na delovanje ledvic ni potrebna.

Zaradi malo izkušenj zdravljenja z dapagliflozinom ni priporočljivo uvesti pri bolnikih z GFR < 25 ml/min.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in hitrostjo glomerulne filtracije (GFR – Glomerular Filtration Rate) < 45 ml/min se učinkovitost dapagliflozina pri zniževanju ravni glukoze zmanjša, pri bolnikih s hudo ledvično okvaro pa verjetno ni učinkovit. Če torej GFR pade pod 45 ml/min in je potreben nadaljnji nadzor glikemije, je treba pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 razmisliti o dodatnem zdravljenju za zniževanje ravni glukoze (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2).

Okvara jeter
Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je priporočljiva uporaba začetnega odmerka 5 mg. Če bolnik odmerek dobro prenaša, se lahko ta poveča na 10 mg (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starejši (≥ 65 let)
Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna.

Pediatrična populacija
Za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 pri otrocih, starih 10 let in več, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Za otroke mlajše od 10 let podatkov ni na voljo.
Varnost in učinkovitost dapagliflozina za zdravljenje srčnega popuščanja ali za zdravljenje kronične ledvične bolezni pri otrocih, starih < 18 let še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Dapagliflozin se jemlje peroralno, enkrat na dan, lahko kadar koli tekom dneva, s hrano ali brez nje. Tablete je treba zaužiti s pol kozarca vode. Tableta po 10 mg se lahko deli, in sicer na dva enaka odmerka ali za lažje požiranje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Dapagliflozin se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 (glejte "Diabetična ketoacidoza" v poglavju 4.4).

Okvara ledvic

Zaradi malo izkušenj zdravljenja z dapagliflozinom ni priporočljivo uvesti pri bolnikih z GFR < 25 ml/min.

Učinkovitost dapagliflozina pri zniževanju ravni glukoze je odvisna od delovanja ledvic in je pri bolnikih z GFR < 45 ml/min zmanjšana, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa je učinkovitost verjetno odsotna (glejte poglavja 4.2, 5.1 in 5.2).

V eni študiji pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in zmerno okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min) je v primerjavi s placebom pri večjem deležu bolnikov, zdravljenih z dapagliflozinom, prišlo do pojava neželenih učinkov, in sicer do povišanja ravni kreatinina, fosforja ter parathormona (PTH – ParaThyroid Hormone) in hipotenzije.

Okvara jeter

Izkušenj iz kliničnih študij pri bolnikih z okvaro jeter je malo. Izpostavljenost dapagliflozinu je povečana pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Uporaba pri bolnikih s tveganjem za zmanjšanje volumna in/ali hipotenzijo

Dapagliflozin, zaradi mehanizma delovanja, poveča diurezo; to lahko povzroči zmerno znižanje krvnega tlaka, opaženo v kliničnih študijah (glejte poglavje 5.1). To je lahko bolj izraženo pri bolnikih z zelo velikimi koncentracijami glukoze v krvi.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, pri katerih bi z dapagliflozinom povzročen padec krvnega tlaka lahko pomenil tveganje, npr. pri bolnikih, ki se zdravijo z antihipertenzivi in imajo hipotenzijo v anamnezi ali pri starejših bolnikih.

V primeru sočasno prisotnih stanj, ki lahko povzročijo zmanjšanje volumna (npr. bolezen prebavil), je priporočljivo skrbno spremljanje statusa volumna (npr. fizični pregled, meritve krvnega tlaka, laboratorijske preiskave, vključno s preverjanjem vrednosti hematokrita in elektrolitov). Če se pri bolniku pojavi zmanjšanje volumna, je priporočljivo začasno prekiniti zdravljenje z dapagliflozinom, dokler zmanjšanje ni odpravljeno (glejte poglavje 4.8).

Diabetična ketoacidoza

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2 – Sodium-GLucose

coTransporter 2), tudi z dapagliflozinom, so poročali o redkih primerih diabetične ketoacidoze (DKA), vključno s smrtno nevarnimi primeri in primeri s smrtnim izidom. V številnih primerih je bila klinična slika te motnje neznačilna, koncentracija glukoze v krvi pa je bila le zmerno zvišana, pod 14 mmol/l (250 mg/dl/).
Če se pojavijo nespecifični simptomi, npr. navzea, bruhanje, anoreksija, bolečine v trebuhu, prekomerna žeja, težko dihanje, zmedenost, neobičajna utrujenost ali zaspanost, je treba upoštevati možnost, da gre za diabetično ketoacidozo. Če se pojavijo ti simptomi, je treba takoj preveriti, ali gre za ketoacidozo, in sicer ne glede na koncentracijo glukoze v krvi.

V primeru suma na DKA ali diagnosticirane DKA je treba z zdravljenjem z dapagliflozinom takoj prenehati.

Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih, sprejetih v bolnišnico zaradi večjega kirurškega posega ali akutne resne bolezni. Pri teh bolnikih se priporoča spremljanje ravni ketonov. Ravni ketonov je bolj priporočljivo meriti v krvi kot urinu. Zdravljenje z dapagliflozinom je mogoče znova uvesti, ko so vrednosti ketonov normalne in se bolnikovo stanje stabilizira.

Pred uvedbo dapagliflozina je treba v bolnikovi anamnezi oceniti dejavnike, ki bi lahko povečevali nagnjenost h ketoacidozi.

Med bolniki, ki imajo lahko večje tveganje za DKA, so bolniki z majhno funkcijsko rezervo celic beta (npr. bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z nizko ravnjo C-peptida ali latentno avtoimunsko sladkorno boleznijo odraslih (LADA – Latent Autoimmune Diabetes in Adults) ali bolniki po prebolelem pankreatitisu), bolniki z boleznimi, ki zmanjšajo uživanje hrane ali povzročijo hudo dehidracijo, bolniki po zmanjšanju odmerka insulina in bolniki, ki imajo povečano potrebo po insulinu zaradi akutnih internističnih bolezni, operacije ali zlorabe alkohola. Zaviralce SGLT2 je treba pri teh bolnikih uporabljati previdno.

Bolnikom, ki so kdaj imeli DKA med zdravljenjem z zaviralcem SGLT2, zaviralca SGLT2 ni priporočljivo znova uvesti, razen če je ugotovljen in odpravljen kakšen drug nedvomen sprožilni dejavnik.

V študijah z dapagliflozinom pri sladkorni bolezni tipa 1 so o DKA poročali s pogostnostjo "pogosto". Dapagliflozin se ne sme uporabljati za zdravljenje bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1.

Nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena)

Po začetku trženja so poročali o primerih nekrotizirajočega fasciitisa presredka (znan tudi kot Fournierjeva gangrena) pri bolnikih in bolnicah, ki so jemali zaviralce SGLT2 (glejte poglavje 4.8). To je redek, vendar resen zaplet, ki je lahko življenjsko nevaren ter zahteva nujen kirurški poseg in zdravljenje z antibiotiki.

Bolnikom s simptomi, ki vključujejo bolečino, občutljivost, eritem ali otekanje v genitalnem predelu ali predelu presredka, skupaj s povišano telesno temperaturo in slabim počutjem, je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč. Zavedajte se, da se pred nekrotizirajočim fasciitisom lahko pojavi urogenitalna infekcija ali perinealni absces. Če obstaja sum na Fournierjevo gangreno, je treba dapagliflozin ukiniti in uvesti takojšnje zdravljenje (vključno z antibiotiki in kirurško odstranitvijo prizadetega tkiva).

Okužbe sečil

Izločanje glukoze z urinom je lahko povezano s povečanjem tveganja za okužbe sečil, zato je med zdravljenjem pielonefritisa ali urosepse treba razmisliti o začasnem prenehanju uporabe dapagliflozina.

Starejši (≥ 65 let)

Pri starejših bolnikih obstaja večje tveganje za zmanjšanje volumna in večja verjetnost, da se zdravijo z diuretiki.

Pri starejših bolnikih obstaja večja verjetnost prisotnosti poslabšanega delovanja ledvic in/ali, zdravljenja z antihipertenzivnimi zdravili, ki lahko povzročijo spremembe v delovanju ledvic, kot so zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE-I – Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) in blokatorji receptorjev za angiotenzin II tipa 1 (ARBs – Angiotensin II type 1 Receptor Blockers). Za starejše bolnike veljajo enaka priporočila glede delovanja ledvic kot za ostale bolnike (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.8 in 5.1).

Srčno popuščanje

Izkušenj z uporabo dapagliflozina pri bolnikih v razredu IV po klasifikaciji newyorškega združenja za srce (NYHA - New York Heart Association) je malo.

Infiltrativna kardiomiopatija

Bolnikov z infiltrativno kardiomiopatijo niso preučevali.

Kronična ledvična bolezen

Izkušenj z uporabo dapagliflozina za zdravljenje kronične ledvične bolezni pri bolnikih brez sladkorne bolezni, ki nimajo albuminurije, ni. Bolniki z albuminurijo bodo morda imeli več koristi od zdravljenja z dapagliflozinom.

Zvišane vrednosti hematokrita

Pri zdravljenju z dapagliflozinom so opazili zvišane vrednosti hematokrita (glejte poglavje 4.8). Bolnike z izrazito zvišanimi vrednostmi hematokrita je treba spremljati in jih preiskati glede osnovne hematološke bolezni.

Amputacije na spodnjih okončinah

V dolgoročnih kliničnih študijah pri sladkorni bolezni z zaviralci SGLT2 so opazili povečano število primerov amputacij na spodnjih okončinah (predvsem prstov na nogah). Ni znano, ali gre za učinek, ki je značilen za celo skupino zdravil. Pomembno je, da bolnike s sladkorno boleznijo podučimo o rutinski preventivni negi stopal.

Laboratorijske preiskave urina

Bolniki, ki jemljejo dapagliflozin, bodo zaradi njegovega mehanizma delovanja pozitivni na preiskavi za prisotnost glukoze v urinu.

Pomožne snovi

Zdravilo Dapagliflozin Krka vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamična medsebojna delovanja

Diuretiki
Dapagliflozin lahko prispeva k diuretičnemu učinku tiazidnih diuretikov ter diuretikov zanke in lahko poveča tveganje za pojav dehidracije ter hipotenzije (glejte poglavje 4.4).

Insulin in zdravila, ki spodbujajo izločanje insulina
Insulin in zdravila, ki spodbujajo izločanje insulina, kot so sulfonilsečnine, povzročajo hipoglikemijo. Zato bo pri uporabi v kombinaciji z dapagliflozinom morda potreben manjši odmerek insulina ali zdravila, ki spodbuja izločanje insulina, da bi zmanjšali tveganje za pojav hipoglikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Farmakokinetična medsebojna delovanja

Presnova dapagliflozina poteka predvsem z glukuronidno konjugacijo preko UDP-glukuronoziltransferaze 1A9 (UGT1A9).

V študijah *in vitro* dapagliflozin ni niti zaviral citokroma P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, niti induciral CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4. Zato ni pričakovati, da bi dapagliflozin spremenil presnovni očistek sočasno uporabljenih zdravil, ki jih presnavljajo ti encimi.

Vpliv drugih zdravil na dapagliflozin

Izvedene študije medsebojnega delovanja pri zdravih osebah, ki so bile v glavnem izvedene po raziskovalnem načrtu z uporabo enkratnega odmerka, ne kažejo, da bi metformin, pioglitazon, sitagliptin, glimepirid, vogliboza, hidroklorotiazid, bumetanid, valsartan ali simvastatin spremenili farmakokinetiko dapagliflozina.

Po sočasnem dajanju dapagliflozina in rifampicina (induktorja različnih aktivnih prenašalcev in encimov za presnovo zdravil), so zabeležili 22-odstotno zmanjšanje sistemske izpostavljenosti (AUC) dapagliflozinu, vendar brez klinično pomembnega vpliva na 24-urno izločanje glukoze z urinom. Prilagoditev odmerjanja ni priporočljiva. Klinično pomembnega učinka pri uporabi z drugimi induktorji (npr. karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom) ni pričakovati.

Po sočasnem dajanju dapagliflozina in mefenaminske kisline (zaviralca UGT1A9), so zabeležili 55-odstotno povečanje sistemske izpostavljenosti dapagliflozinu, vendar brez klinično pomembnega učinka na 24-urno izločanje glukoze z urinom. Prilagoditev odmerjanja ni priporočljiva.

Vpliv dapagliflozina na druga zdravila

Dapagliflozin lahko poveča izločanje litija skozi ledvice, zato se lahko koncentracija litija v krvi zmanjša. Po uvedbi dapagliflozina in spremembi njegovega odmerka je treba koncentracijo litija v serumu pogosteje spremljati. Bolnika napotite k zdravniku, ki mu predpisuje litij, za spremljanje koncentracije litija v serumu.

V študijah medsebojnega delovanja pri zdravih preiskovancih, ki so bile v glavnem izvedene po raziskovalnem načrtu z uporabo enkratnega odmerka, dapagliflozin ni spremenil farmakokinetike metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroklorotiazida, bumetanida, valsartana, digoksina (ki je substrat P-gp) ali varfarina (S-varfarina, ki je substrat CYP2C9); prav tako ni spremenil antikoagulantnih učinkov varfarina, merjenih z INR. Kombinacija enkratnega odmerka 20 mg dapagliflozina in simvastatina (substrata CYP3A4) je povzročila 19-odstotno povečanje AUC simvastatina in 31-odstotno povečanje AUC simvastatinske kisline. Povečanje izpostavljenosti simvastatinu in simvastatinski kislini ne velja za klinično pomembno.

Motenje preiskave z 1,5-anhidroglucitolom (1,5-AG)

Spremljanje urejenosti glikemije s preiskavo z določanjem ravni 1,5-anhidroglucitola (1,5-AG) v plazmi ni priporočeno, saj pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce SGLT2, z merjenjem vrednosti 1,5-AG ni mogoče zanesljivo spremljati urejenosti glikemije. Pri teh bolnikih je priporočena uporaba drugih metod za spremljanje urejenosti glikemije.

Pediatrična populacija
Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi dapagliflozina pri nosečnicah ni podatkov. Študije na podganah so pokazale toksične učinke na razvijajoče se ledvice v obdobju, ki ustreza drugemu in tretjemu trimesečju nosečnosti pri človeku (glejte poglavje 5.3). Zato dapagliflozina ni priporočljivo uporabljati v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti.

Ko je ugotovljena nosečnost, je treba zdravljenje z dapagliflozinom prekiniti.

Dojenje

Ni znano, ali se dapagliflozin in/ali njegovi presnovki pri človeku izločajo v materino mleko. Farmakodinamični in toksikološki podatki za živali, ki so na voljo, kažejo izločanje dapagliflozina/presnovkov v mleko kakor tudi farmakološke učinke pri dojenih mladičih (glejte poglavje 5.3). Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Dapagliflozina se v obdobju dojenja ne sme uporabljati.

Plodnost

Vpliv dapagliflozina na plodnost pri človeku ni bil raziskan. Pri podganjih samcih in samicah dapagliflozin ni pokazal učinkov na plodnost pri nobenem od preskušanih odmerkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Dapagliflozin Krka nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti na tveganje za hipoglikemijo, če se dapagliflozin uporablja skupaj s sulfonilsečnino ali insulinom.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Sladkorna bolezen tipa 2
V kliničnih študijah pri sladkorni bolezni tipa 2 je bilo z dapagliflozinom zdravljenih več kot 15 000 bolnikov.

Primarno oceno varnosti in prenašanja so izvedli v vnaprej specificirani kumulativni analizi 13 kratkotrajnih (do 24 tednov trajajočih), s placebom primerjanih študij, v katere je bilo vključenih 2360 preiskovancev, ki so prejemali 10 mg dapagliflozina, in 2295 preiskovancev, ki so prejemali placebo.

V študiji srčno-žilnih izidov z dapagliflozinom pri sladkorni bolezni tipa 2 (študija DECLARE, glejte poglavje 5.1) je 8574 bolnikov prejemalo 10 mg dapagliflozina in 8569 placebo; mediani čas izpostavljenosti je bil 48 tednov. V celoti je bila izpostavljenost dapagliflozinu 30 623 bolnik-let.

Najpogosteje zabeleženi neželeni učinki v kliničnih študijah so bile okužbe spolovil.

Srčno popuščanje
V študiji srčno-žilnih izidov pri bolnikih s srčnim popuščanjem in zmanjšanim iztisnim deležem (študija DAPA-HF) je 2368 bolnikov prejemalo 10 mg dapagliflozina in 2368 bolnikov placebo; mediani čas izpostavljenosti je bil 18 mesecev. Populacija bolnikov je vključevala bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in brez sladkorne bolezni ter bolnike z eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2. V študiji srčno-žilnih izidov z dapagliflozinom pri bolnikih s srčnim popuščanjem in iztisnim deležem levega prekata > 40 % (DELIVER) je 10 mg dapagliflozina prejemalo 3126 bolnikov, placebo pa 3127 bolnikov. Mediani čas izpostavljenosti je bil 27 mesecev. Populacija bolnikov je vključevala bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2, bolnike brez sladkorne bolezni in bolnike z eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m^2.

Gledano v celoti je bil varnostni profil dapagliflozina pri bolnikih s srčnim popuščanjem skladen z znanim varnostnim profilom dapagliflozina.

Kronična ledvična bolezen
V študiji ledvičnih izidov pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo (DAPA-CKD) je bilo 2149 bolnikov zdravljenih z 10 mg dapagliflozina, 2149 bolnikov pa je prejemalo placebo; mediani čas izpostavljenosti je bil 27 mesecev. Populacija bolnikov je vključevala bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in brez sladkorne bolezni, z eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m^2 do ≤ 75 ml/min/1,73 m^2 in albuminurijo (razmerje albumin kreatinin v urinu [UACR – Urine Albumin Creatinine Ratio] ≥ 200 mg/g in ≤ 5000 mg/g). Zdravljenje se je nadaljevalo, če je eGFR padla na raven pod 25 ml/min/1,73 m^2.

Gledano v celoti je bil varnostni profil dapagliflozina pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo skladen z znanim varnostnim profilom dapagliflozina.

Seznam neželenih učinkov

V s placebom primerjanih kliničnih študij in iz spremljanja v obdobju trženja so ugotovili naslednje neželene učinke. Za nobenega ni bila ugotovljena povezanost z odmerkom. Spodaj našteti neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti in organskem sistemu (SOC – System Organ Class). Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1000 do < 1/100), redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000), zelo redki (< 1/10 000) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1. Neželeni učinki v s placebom primerjanih kliničnih študijah[a] in iz izkušenj v obdobju trženja

Organski sistem	**Zelo pogosti**	**Pogosti***	**Občasni****	**Redki**	**Zelo redki**
Infekcijske in parazitske bolezni		vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil [*,b,c] okužba sečil[*,b,d]	glivična okužba**		nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena)[b,i]

Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija (pri sočasni uporabi s sulfonilsečnino ali z insulinom)[b]		zmanjšanje volumna[b,e] žeja[**]	diabetična ketocidoza (v primeru uporabe pri sladkorni bolezni tipa 2)[b,i,k]	
Bolezni živčevja		omotica			
Bolezni prebavil			zaprtost[**] suha usta[**]		
Bolezni kože in podkožja		izpuščaji[j]			angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu[*]			
Bolezni sečil		disurija poliurija[*,f]	nikturija[**]		tubulointersti-cijski nefritis
Motnje reprodukcije in dojk			vulvovaginalno srbenje[**] srbenje spolovil[**]		
Preiskave		povišana vrednost hematokrita[g] zmanjšan ledvični očistek kreatinina med uvodnim zdravljenjem[b] dislipidemija[h]	povišanje ravni kreatinina v krvi med uvodnim zdravljenjem[**,b] povišanje ravni sečnine v krvi[**] zmanjšanje telesne mase[**]		

[a] Preglednica prikazuje 24-tedenske (kratkoročne) podatke, ne glede na glikemično reševanje.
[b] Za dodatne informacije glejte ustrezno podpoglavje v nadaljevanju.
[c] Vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil vključujejo, npr. vnaprej definirane prednostne izraze: vulvovaginalna glivična okužba, vaginalna okužba, balanitis, glivična okužba spolovil, vulvovaginalna kandidoza, vulvovaginitis, balanitis kandida, genitalna kandidoza, okužba spolovil, okužba spolovil pri moškem, okužba spolnega uda, vulvitis, bakterijski vaginitis, absces vulve.
[d] Okužbe sečil obsegajo naslednje prednostne izraze, naštete v zaporedju opisanih pogostnosti: okužba sečil, cistitis, okužba sečil z Escherichio, okužba genitourinarnega trakta, pielonefritis, trigonitis, uretritis, okužba ledvic in prostatitis.
[e] Zmanjšanje volumna vključuje, npr. vnaprej definirane prednostne izraze: dehidracija, hipovolemija, hipotenzija.
[f] Poliurija vključuje prednostne izraze: polakisurija, poliurija, povečano izločanje urina.
[g] Povprečni odstotek spremembe hematokrita od izhodišča je bil 2,30 % z 10 mg dapagliflozina in -0,33 % s placebom. Vrednosti hematokrita > 55 % so bile zabeležene pri 1,3 % preiskovancev, zdravljenih z 10 mg dapagliflozina, in pri 0,4 % tistih, ki so prejemali placebo.
[h] Povprečni odstotek spremembe od izhodišča za 10 mg dapagliflozina v primerjavi s placebom, je bil za: celokupni holesterol 2,5 % v primerjavi z 0,0 %; holesterol HDL 6,0 % v primerjavi z 2,7 %; holesterol LDL 2,9 % v primerjavi z -1,0 %; trigliceridi -2,7 % v primerjavi z -0,7 %.
[i] Glejte poglavje 4.4.
[j] Neželeni učinek je bil ugotovljen med spremljanjem v obdobju trženja. Izpuščaj vključuje naslednje prednostne izraze, naštete v zaporedju po pogostnosti v kliničnih študijah: izpuščaj, generaliziran izpuščaj, srbeč izpuščaj, makularen izpuščaj,

makulo-papularen izpuščaj, pustularen izpuščaj, vezikularen izpuščaj in eritematozen izpuščaj. V kliničnih študijah, primerjanih z uporabo drugih učinkovin in s placebom (dapagliflozin: n = 5936; osebe v vseh primerjanih skupinah: n = 3403) je bila pogostnost izpuščaja ob uporabi dapagliflozina (1,4 %) podobna kot v vseh primerjanih skupinah (1,4 %).

[k] O tem so poročali v študiji srčno-žilnih izidov pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (DECLARE). Pogostnost na podlagi letnega deleža.

[*] Opisano pri ≥ 2 % preiskovancev ter pri ≥ 1 % več in pri vsaj 3 preiskovancih več med uporabo 10 mg dapagliflozina kot med uporabo placeba.

[**] Po navedbi raziskovalca morda povezano, verjetno povezano ali povezano s preizkušanim zdravilom ter opisano pri ≥ 0,2 % preiskovancev ter pri ≥ 0,1 % več in pri vsaj 3 preiskovancih več med uporabo 10 mg dapagliflozina kot med uporabo placeba.

Opis izbranih neželenih učinkov

Vulvovaginitis, balanitis in sorodne okužbe spolovil
V kumulativni obravnavi 13 študij o varnosti so o vulvovaginitisu, balanitisu in sorodnih okužbah spolovil poročali pri 5,5 % oseb, ki so prejemale 10 mg dapagliflozina, in 0,6 % oseb, ki so prejemale placebo. Večina okužb je bila blagih do zmernih, preiskovanci so se odzvali na začetno standardno zdravljenje in okužbe so le redko povzročile prekinitev zdravljenja z dapagliflozinom. O teh okužbah so pogosteje poročali pri ženskah (8,4 % za dapagliflozin in 1,2 % za placebo) ter pri preiskovancih s predhodno anamnezo in torej večjo verjetnostjo za pojav ponovne okužbe.

V študiji DECLARE je bilo število bolnikov z okužbo spolovil kot resnim neželenim učinkov majhno in uravnoteženo: po 2 bolnika v skupini z dapagliflozinom in v skupini s placebom.

V študiji DAPA-HF niso poročali o resnem neželenem učinku "okužba spolovil" pri nobenem bolniku v skupini z dapagliflozinom, v skupini s placebom pa so o njem poročali pri enem bolniku. V skupini z dapagliflozinom so neželeni učinki okužb spolovil povzročili prenehanje zdravljenja pri 7 (0,3 %) bolnikih, v skupini s placebom pa pri nobenem bolniku.
V študiji DELIVER je o okužbi spolovil kot resnem neželenem učinku poročal po 1 (< 0,1 %) bolnik v vsaki terapevtski skupini. Neželeni učinki, ki so zaradi okužbe spolovil povzročili prenehanje zdravljenja, so se pojavili pri 3 (0,1 %) bolnikih v skupini z dapagliflozinom in pri nobenem bolniku v skupini s placebom.

V študiji DAPA-CKD so bili v skupini z dapagliflozinom 3 (0,1 %) bolniki z resnimi neželenimi učinki okužb spolovil, nihče pa v skupini s placebom. V skupini, ki je prejemala dapagliflozin, so bili 3 (0,1 %) bolniki z neželenimi učinki, ki so povzročili prekinitev zdravljenja zaradi okužb spolovil, nihče pa v skupini s placebom. O resnih neželenih učinkih okužb spolovil ali neželenih učinkih, ki bi povzročili prekinitev zdravljenja zaradi okužb spolovil, niso poročali pri nobenem bolniku brez sladkorne bolezni.

Sočasno z okužbami spolovil so pri uporabi dapaglifozina poročali o primerih fimoze/pridobljene fimoze, v nekaterih primerih je bila potrebna cirkumcizija.

Nekrotizirajoči fasciitis presredka (Fournierjeva gangrena)
Med obdobjem trženja so poročali o primerih Fournierjeve gangrene pri bolnikih, ki so jemali zaviralce SGLT2, vključno z dapagliflozinom (glejte poglavje 4.4).

V študiji DECLARE, v katero je bilo vključenih 17 160 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in v kateri je bil mediani čas izpostavljenosti 48 mesecev, so skupno poročali o 6 primerih Fournierjeve gangrene: o 1 v skupini, zdravljeni z dapagliflozinom, in o 5 v skupini, ki je prejemala placebo.

Hipoglikemija
Pogostnost pojavljanja hipoglikemij je bila odvisna od vrste osnovnega zdravljenja v kliničnih študijah pri sladkorni bolezni.

V študijah dapagliflozina v monoterapiji, kot dodatek metforminu ali kot dodatek sitagliptinu (z metforminom ali brez njega), je bila pogostnost blagih hipoglikemij med terapevtskimi skupinami, vključno s placebom, do 102 tednov zdravljenja podobna (< 5 %). V vseh študijah je bilo hudih hipoglikemij malo, njihova pogostnost pa je bila med skupinami, zdravljenimi z dapagliflozinom oziroma s placebom, primerljiva. V študijah dodatka k zdravljenju s sulfonilsečnino in dodatka k insulinu je bil delež hipoglikemij večji (glejte poglavje 4.5).
V študiji dodatka h glimepiridu (24. in 48. teden) so o blagih hipoglikemijah pogosteje poročali v skupini, ki je prejemala 10 mg dapagliflozina in glimepirid (6,0 % in 7,9 %) kot v skupini, ki je prejemala placebo in glimepirid (2,1 % in 2,1 %).

V študiji dodatka k insulinu so hude hipoglikemije do 24. oziroma 104. tedna zabeležili pri 0,5 % oziroma 1,0 % prejemnikov kombinacije 10 mg dapagliflozina in insulina ter pri 0,5 % prejemnikov kombinacije placeba in insulina. Do 24. oziroma 104. tedna so blage hipoglikemije zabeležili pri 40,3 % oziroma 53,1 % prejemnikov kombinacije 10 mg dapagliflozina in insulina ter pri 34,0 % oziroma 41,6 % prejemnikov kombinacije placeba in insulina.

V študiji dodatka metforminu in sulfonilsečnini v obdobju do 24 tednov niso zabeležili hudih hipoglikemij. Blage hipoglikemije so zabeležili pri 12,8 % bolnikov, ki so prejemali 10 mg dapagliflozina ter metformin in sulfonilsečnino, in pri 3,7 % bolnikov, ki so prejemali placebo ter metformin in sulfonilsečnino.

V študiji DECLARE med uporabo dapagliflozina niso opazili večjega tveganja za hude hipoglikemije v primerjavi s placebom. O hudih hipoglikemijah so poročali pri 58 (0,7 %) bolnikih, ki so prejemali dapagliflozin, in pri 83 (1,0 %) bolnikih, ki so prejemali placebo.

V študiji DAPA-HF so o hudih hipoglikemijah poročali pri 4 (0,2 %) bolnikih tako v skupini z dapagliflozinom kot v skupini s placebom.
V študiji DELIVER so o hudih hipoglikemijah poročali pri 6 (0,2 %) bolnikih v skupini z dapagliflozinom in pri 7 (0,2 %) bolnikih v skupini s placebom. Hude hipoglikemije pa so se pojavile samo pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

V študiji DAPA-CKD so o hudih hipoglikemijah poročali pri 14 (0,7 %) bolnikih v skupini, ki je prejemala dapagliflozin, in 28 (1,3 %) bolnikih v skupini, ki je prejemala placebo, in to le pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Zmanjšanje volumna
V kumulativni obravnavi 13 študij o varnosti so o učinkih, ki so nakazovali zmanjšanje volumna (vključno s poročili o dehidraciji, hipovolemiji ali hipotenziji) poročali pri 1,1 % oseb, ki so prejemale 10 mg dapagliflozina, in 0,7 % oseb, ki so prejemale placebo. Resni neželeni učinki so se pojavili pri < 0,2 % oseb in so bili uravnoteženi med 10 mg dapagliflozina in placebom (glejte poglavje 4.4).

V študiji DECLARE je bilo število bolnikov z dogodki, ki so nakazovali pomanjkanje volumna, med terapevtskima skupinama uravnoteženo: 213 (2,5 %) v skupini z dapagliflozinom in 207 (2,4 %) v skupini s placebom. O resnih neželenih učinkih so poročali pri 81 (0,9 %) bolnikih v skupini z dapagliflozinom in pri 70 (0,8 %) v skupini s placebom. Učinki so bili med terapevtskima skupinama na splošno uravnoteženi glede na podskupine po starosti, uporabi diuretikov, krvnem tlaku in uporabi zaviralcev ACE/blokatorjev receptorjev za angiotenzin II tipa 1 (ARBs – Angiotensin II type 1 Receptor Blockers). Med bolniki, ki so imeli izhodiščno eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2, je bilo v skupini z dapagliflozinom 19 primerov resnih neželenih učinkov, ki so nakazovali pomanjkanje volumna, v skupini s placebom pa 13.

V študiji DAPA-HF je imelo dogodke, ki so nakazovali pomanjkanje volumna, 170 (7,2 %) bolnikov v skupini z dapagliflozinom in 153 (6,5 %) bolnikov v skupini s placebom. Resne dogodke s simptomi, ki so nakazovali pomanjkanje volumna, je imelo v skupini z dapagliflozinom manj bolnikov (23

[1,0 %]) kot v skupini s placebom (38 [1,6 %]). Rezultati so bili podobni ne glede na izhodiščno prisotnost sladkorne bolezni in izhodiščno eGFR.
V študiji DELIVER so se resni dogodki s simptomi, ki so nakazovali pomanjkanje volumna pojavili pri 35 (1,1 %) bolnikih v skupini z dapagliflozinom in pri 31 (1,0 %) v skupini s placebom.

V študiji DAPA-CKD je imelo dogodke, ki so nakazovali pomanjkanje volumna, 120 (5,6 %) bolnikov v skupini z dapagliflozinom in 84 (3,9 %) bolnikov v skupini s placebom. Resne dogodke s simptomi, ki so nakazovali pomanjkanje volumna, je imelo v skupini z dapagliflozinom 16 (0,7 %) bolnikov in 15 (0,7 %) v skupini s placebom.

Diabetična ketoacidoza pri sladkorni bolezni tipa 2
V študiji DECLARE so v mediano 48 mesecih izpostavljenosti poročali o diabetični ketoacidozi (DKA) pri 27 bolnikih v skupini z 10 mg dapagliflozina in pri 12 bolnikih v skupini s placebom. Primeri so bili enakomerno porazdeljeni skozi obdobje študije. Od 27 bolnikov, ki se jim je DKA pojavila v skupini z dapagliflozinom, jih je v času dogodka 22 sočasno prejemalo insulin. Sprožilni dejavniki za DKA so bili takšni, kot so pričakovani v populaciji s sladkorno boleznijo tipa 2 (glejte poglavje 4.4).

V študiji DAPA-HF so o diabetični ketoacidozi poročali pri 3 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 v skupini z dapagliflozinom in pri nobenem bolniku v skupini s placebom.
V študiji DELIVER so o diabetični ketoacidozi poročali pri 2 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 v skupini z dapagliflozinom in pri nobenem v skupini s placebom.

V študiji DAPA-CKD o diabetični ketoacidozi niso poročali pri nobenem bolniku v skupini z dapagliflozinom in pri 2 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 v skupini s placebom.

Okužbe sečil
V kumulativni obravnavi 13 študij o varnosti so o okužbah sečil pogosteje poročali v povezavi z 10 mg dapagliflozina v primerjavi s placebom (4,7 % v primerjavi s 3,5 %; glejte poglavje 4.4). Večina okužb je bila blagih do zmernih in preiskovanci so se odzvali na začetno standardno zdravljenje in okužbe so le redko povzročile prekinitev zdravljenja z dapagliflozinom. O teh okužbah so pogosteje poročali pri ženskah ter pri preiskovancih s predhodno anamnezo in torej večjo verjetnostjo za pojav ponovne okužbe.

V študiji DECLARE so o resnih primerih okužb sečil redkeje poročali v skupini z 10 mg dapagliflozina (79 primerov, 0,9 %) v primerjavi s skupino s placebom (109 primerov, 1,3 %).

V študiji DAPA-HF je imelo resne neželene učinke okužbe sečil 14 (0,6 %) bolnikov v skupini z dapagliflozinom in 17 (0,7 %) v skupini s placebom. Tako v skupini z dapagliflozinom kot v skupini s placebom je bilo 5 (0,2 %) bolnikov, pri katerih so neželeni učinki povzročili prenehanje zdravljenja zaradi okužb sečil.

V študiji DELIVER so se okužbe sečil kot resen neželen učinek pojavile pri 41 (1,3 %) bolnikih v skupini z dapagliflozinom in pri 37 (1,2 %) v skupini s placebom. Neželeni učinki, ki so zaradi okužbe sečil povzročili prenehanje zdravljenja, so se pojavili pri 13 (0,4 %) bolnikih v skupini z dapagliflozinom in pri 9 (0,3 %) v skupini s placebom.

V študiji DAPA-CKD je imelo resne neželene učinke okužbe sečil 29 (1,3 %) bolnikov v skupini z dapagliflozinom in 18 (0,8 %) v skupini s placebom. V skupini, ki je prejemala dapagliflozin, je bilo 8 (0,4 %) bolnikov z neželenimi učinki, ki so povzročili prekinitev zdravljenja zaradi okužb sečil, in 3 (0,1 %) v skupini s placebom. Število bolnikov brez sladkorne bolezni, ki so poročali o resnih neželenih učinkih okužbe sečil ali neželenih učinkih, ki so povzročili prekinitev zdravljenja zaradi okužb sečil, je bilo med skupinama podobno (6 [0,9 %] v skupini z dapagliflozinom v primerjavi s 4

[0,6 %] v skupini s placebom za resne neželene učinke in 1 [0,1 %] v skupini z dapagliflozinom v primerjavi z 0 v skupini s placebom za neželene učinke, ki so privedli do prekinitve zdravljenja).

Zvišane ravni kreatinina
Neželene učinke, povezane z zvišanjem ravni kreatinina, so združili v skupino (npr. zmanjšan ledvični očistek kreatinina, okvara ledvic, zvišana raven kreatinina v krvi in zmanjšana hitrost glomerularne filtracije). V kumulativni obravnavi 13 študij o varnosti so o tej skupini učinkov poročali pri 3,2 % bolnikov, ki so prejemali 10 mg dapagliflozina, in pri 1,8 % tistih, ki so prejemali placebo. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali blago okvaro ledvic (izhodiščna ocenjena hitrost glomerularne filtracije [eGFR] ≥ 60 ml/min/1,73 m^2) so o tej skupini učinkov poročali pri 1,3 % bolnikov, ki so prejemali 10 mg dapagliflozina, in pri 0,8 % tistih, ki so prejemali placebo. Ti učinki so bili pogostejši pri bolnikih z izhodiščno ocenjeno hitrostjo glomerularne filtracije [eGFR] ≥ 30 in < 60 ml/min/1,73 m^2 (18,5 % z 10 mg dapagliflozina in 9,3 % s placebom).

Dodatne ocene bolnikov, ki so imeli z ledvicami povezane neželene učinke, so pokazale, da se je večini raven kreatinina v serumu spremenila za ≤ 44 mikromolov/l (≤ 0,5 mg/dl) v primerjavi z izhodiščem. Zvišanja ravni kreatinina so bila med stalnim zdravljenjem na splošno prehodna in po prenehanju zdravljenja reverzibilna.

V študiji DECLARE, ki je zajela starejše bolnike in bolnike z okvaro ledvic (eGFR manj kot 60 ml/min/1,73 m^2), se je eGFR sčasoma zmanjšala v obeh terapevtskih skupinah. Po 1 letu je bila eGFR v skupini z dapagliflozinom rahlo manjša, po 4 letih pa rahlo večja v primerjavi s skupino s placebom.

V študijah DAPA-HF in DELIVER se je eGFR sčasoma zmanjševala tako v skupini z dapagliflozinom kot v skupini s placebom. V študiji DAPA-HF je bilo začetno zmanjšanje povprečne eGFR -4,3 ml/min/1,73 m^2 v skupini z dapagliflozinom in -1,1 ml/min/1,73 m^2 v skupini s placebom. Po 20 mesecih je bila sprememba eGFR v primerjavi z izhodiščem med terapevtskima skupinama podobna: -5,3 ml/min/1,73 m^2 v skupini z dapagliflozinom in -4,5 ml/min/1,73 m^2 v skupini s placebom. V študiji DELIVER se je povprečna eGFR po enem mesecu v skupini z dapagliflozinom zmanjšala za -3,7 ml/min/1,73 m^2 in v skupini s placebom za -0,4 ml/min/1,73 m^2. Po 24 mesecih je bila sprememba eGFR od izhodišča med terapevtskima skupinama podobna: v skupini z dapagliflozinom 4,2 ml/min/1,73 m^2 in v skupini s placebom -3,2 ml/min/1,73 m^2.

V študiji DAPA-CKD se je eGFR sčasoma zmanjševala tako v skupini z dapagliflozinom kot v skupini s placebom. Začetno (14. dan) zmanjšanje povprečne eGFR je bilo -4,0 ml/min/1,73 m^2 v skupini z dapagliflozinom in -0,8 ml/min/1,73 m^2 v skupini s placebom. Po 28 mesecih je bila sprememba eGFR v primerjavi z izhodiščem -7,4 ml/min/1,73 m^2 v skupini z dapagliflozinom in -8,6 ml/min/1,73 m^2 v skupini s placebom.

Pediatrična populacija

Varnostni profil dapagliflozina, opažen v klinični študiji pri otrocih starih 10 let in več s sladkorno boleznijo tipa 2 (glejte poglavje 5.1), je bil podoben kot v študijah pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi
Enkratni peroralni odmerki dapagliflozina do 500 mg (tj. 50-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka) pri zdravih preiskovancih niso povzročili toksičnih učinkov. Ti preiskovanci so imeli v obdobju, ki je bilo odvisno od odmerka (vsaj 5 dni po odmerku 500 mg), zaznavno glukozo v urinu, brez poročil o dehidraciji, hipotenziji ali neravnovesju elektrolitov in brez klinično pomembnega vpliva na interval Q-Tc. Pojavnost hipoglikemij je bila podobna kot pri placebu. V kliničnih študijah, v katerih so zdravim osebam in osebam s sladkorno boleznijo tipa 2 dajali odmerke do 100 mg enkrat na dan (tj. 10-kratnik največjega priporočenega odmerka za človeka), 2 tedna, je bila pojavnost hipoglikemij rahlo večja kot s placebom in ni bila povezana z odmerkom. Deleži neželenih dogodkov, vključujoč dehidracijo ali hipotenzijo, so bili podobni kot pri placebu, klinično pomembnih, z odmerkom povezanih sprememb laboratorijskih parametrov, vključno z elektroliti v serumu in biološkimi označevalci delovanja ledvic, pa niso ugotovili.

Zdravljenje
V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti ustrezno podporno zdravljenje kot ga narekuje bolnikovo klinično stanje. Odstranjevanje dapagliflozina s hemodializo ni bilo raziskano.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2), oznaka ATC: A10BK01

Mehanizem delovanja

Dapagliflozin je zelo močan (Ki: 0,55 nM), selektivni in reverzibilni zaviralec SGLT2.

Zavrtje SGLT2 z dapagliflozinom zmanjša reabsorpcijo glukoze iz glomerularnega filtrata v proksimalnem ledvičnem tubulu; to ob sočasnem zmanjšanju reabsorpcije natrija povzroči izločanje glukoze v urin in osmotsko diurezo. Dapagliflozin torej poveča dostavo natrija v distalni tubul kar zveča tubuloglomerularno biološko povratno zvezo in zniža intraglomerularni tlak. V povezavi z osmotsko diurezo to povzroči zmanjšanje volumske preobremenitve, zniža krvni tlak ter zmanjša predobremenitev ("preload") in sistolično breme ("afterload"), kar lahko ugodno vpliva na remodeliranje srca ter diastolično funkcijo in ohranja delovanje ledvic. Ugodni vplivi dapagliflozina na srce in ledvice niso odvisni samo od njegovega učinka na znižanje ravni glukoze v krvi in tudi niso omejeni le na bolnike s sladkorno boleznijo, kot so pokazale študije DAPA-HF, DELIVER in DAPA-CKD. Med drugimi učinki sta povišanje ravni hematokrita in zmanjšanje telesne mase.

Dapagliflozin izboljša koncentracijo glukoze v plazmi na tešče in po obroku, tako da zmanjša ledvično reabsorpcijo glukoze in tako povzroči njeno izločanje z urinom. To izločanje glukoze (glukuretični učinek) je opazno že po prvem odmerku, je neprekinjeno v 24-urnem intervalu odmerjanja in se med obdobjem zdravljenja ohrani. Količina glukoze, ki se s tem mehanizmom odstrani skozi ledvice, je odvisna od koncentracije glukoze v krvi in od GFR. Zato ima dapagliflozin pri osebah z normalno ravnjo glukoze v krvi majhno nagnjenost k povzročanju hipoglikemije. Dapagliflozin ne poslabša normalnega endogenega nastajanja glukoze kot odziva na hipoglikemijo. Dapagliflozin deluje

neodvisno od izločanja in delovanja insulina. V kliničnih študijah dapagliflozina so ugotovili izboljšanje homeostatske modelne ocene delovanja celic beta (HOMA celic beta).

SGLT2 je selektivno izražen v ledvicah. Dapagliflozin ne zavira drugih prenašalcev glukoze, pomembnih za prenos glukoze v periferna tkiva, in je > 1400-krat bolj selektiven za SGLT2 kot za SGLT1, tj. glavnega prenašalca, odgovornega za absorpcijo glukoze v črevesu.

Farmakodinamični učinki

Pri zdravih osebah in osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 se je po uporabi dapagliflozina povečala količina glukoze, izločene z urinom. Med 12-tedensko uporabo dapagliflozina v odmerku 10 mg na dan, se je pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 izločilo z urinom približno 70 g glukoze na dan (to ustreza 280 kcal/dan). Pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so prejemale 10 mg dapagliflozina na dan, do 2 leti, so ugotovili ohranjeno izločanje glukoze.

To izločanje glukoze z urinom zaradi dapagliflozina pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 prav tako povzroči osmotsko diurezo in povečanje količine urina. Pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 se je med zdravljenjem z 10 mg dapagliflozina ohranila večja količina urina 12 tednov in je znašala približno 375 ml/dan. Povečana količina urina je bila povezana z majhnim in prehodnim povečanjem izločanja natrija z urinom, ki pa ga niso spremljale spremembe koncentracije natrija v serumu.

Prehodno se je povečalo tudi izločanje sečne kisline z urinom (za 3 do 7 dni), spremljalo pa ga je trajno zmanjšanje koncentracije sečne kisline v serumu. Po 24 tednih je zmanjšanje koncentracije sečne kisline v serumu segalo od -48,3 do -18,3 mikromolov/l (-0,87 do -0,33 mg/dl).

Klinična učinkovitost in varnost

Sladkorna bolezen tipa 2

Izboljšanje urejenosti glikemije ter zmanjšanje srčno-žilne in ledvične obolevnosti ter umrljivosti sta integralna dela zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2.

Za oceno glikemične učinkovitosti in varnosti dapagliflozina so izvedli štirinajst dvojno slepih, randomiziranih, nadzorovanih kliničnih študij, ki so zajele 7056 odraslih oseb s sladkorno boleznijo tipa 2; 4737 oseb je v teh študijah prejemalo dapagliflozin. V dvanajstih študijah je zdravljenje trajalo 24 tednov in 8 od teh študij je imelo dolgoročna podaljšanja, ki so trajala od 24 do 80 tednov (do celotnega trajanja študije 104 tedne); v eni študiji je zdravljenje trajalo 28 tednov in ena študija je trajala 52 tednov z dolgoročnima podaljšanjema 52 tednov in 104 tedne (celotno trajanje študije 208 tednov). Povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo od 1,4 do 16,9 let. Petdeset odstotkov (50 %) preiskovancev je imelo blago, 11 % pa zmerno okvaro ledvic. Enainpetdeset odstotkov (51 %) preiskovancev je bilo moških, 84 % belcev, 8 % Azijcev, 4 % črncev in 4 % drugih rasnih skupin. Enainosemdeset odstotkov (81 %) preiskovancev je imelo indeks telesne mase (ITM) ≥ 27. Poleg tega sta bili pri bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 in hipertenzijo opravljeni dve 12-tedenski, s placebom primerjani študiji.
Izvedli so študijo srčno-žilnih izidov (DECLARE), v kateri so primerjali 10 mg dapagliflozina s placebom pri 17 160 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (z že razvito srčno-žilno boleznijo ali brez nje) za oceno vpliva na srčno-žilne in ledvične dogodke.

Urejenost glikemije
Monoterapija
Za oceno varnosti in učinkovitosti monoterapije z dapagliflozinom pri osebah z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 so izvedli 24-tedensko, dvojno slepo, s placebom primerjano študijo (z dodatnim obdobjem podaljšanja). Zdravljenje z dapagliflozinom enkrat na dan je statistično značilno

(p < 0,0001) zmanjšalo koncentracijo glikiranega hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) v primerjavi s placebom (preglednica 2).

V obdobju podaljšanja se je zmanjšanje koncentracije HbA_{1c} ohranilo do 102. tedna (prilagojena povprečna sprememba od izhodišča -0,61 % z 10 mg dapagliflozina in -0,17 % s placebom).

Preglednica 2. Rezultati s placebom primerjane študije uporabe dapagliflozina kot monoterapije po 24 tednih (LOCF[a])

	Monoterapija	
	dapagliflozin 10 mg	**placebo**
N[b]	70	75
HbA_{1c} (%)		
Izhodišče (povprečje)	8,01	7,79
Sprememba od izhodišča[c]	-0,89	-0,23
Razlika glede na placebo[c]	-0,66*	
(95 % IZ)	(-0,96; -0,36)	
Preiskovanci (%), ki so dosegli:		
HbA_{1c} < 7 %		
Prilagojeno za izhodišče	50,8[§]	31,6
Telesna masa (kg)		
Izhodišče (povprečje)	94,13	88,77
Sprememba od izhodišča[c]	-3,16	-2,19
Razlika glede na placebo[c]	-0,97	
(95 % IZ)	(-2,20; 0,25)	

[a] LOCF: Prenos zadnjega opažanja (pred rešilnim zdravljenjem za rešene preiskovance) [Last Observation Carried Forward].
[b] Vsi randomizirani preiskovanci, ki so prejeli vsaj en odmerek preiskovanega zdravila, ki je bilo uporabljeno v dvojno slepi študiji, v kratkoročnem dvojno slepem obdobju.
[c] Povprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost.
[*] Vrednost p < 0,0001 v primerjavi s placebom.
[§] Ni ocenjeno za statistično značilnost zaradi postopka zaporednega preskušanja za sekundarne opazovane dogodke.

Dodatek h kombiniranemu zdravljenju
V 52-tedenski, z drugo učinkovino primerjani študiji neinferiornosti (z 52-tedenskim in 104-tedenskim obdobjem podaljšanja), so dapagliflozin ocenjevali kot dodatek k zdravljenju z metforminom v primerjavi s sulfonilsečnino (glipizid) kot dodatkom k zdravljenju z metforminom pri osebah z neustrezno urejenostjo glikemije (HbA_{1c} > 6,5 % in ≤ 10 %). Rezultati so pokazali podobno povprečno zmanjšanje HbA_{1c} od izhodišča do 52. tedna v primerjavi z glipizidom, s čimer je bila dokazana neinferiornost (preglednica 3). 104. teden je bila prilagojena povprečna sprememba HbA_{1c} od izhodišča pri dapagliflozinu -0,32 % in pri glipizidu -0,14 %. 208. teden je bila prilagojena povprečna sprememba HbA_{1c} od izhodišča pri dapagliflozinu -0,10 % in pri glipizidu 0,20 %. 52., 104. in 208. teden je imel vsaj eno hipoglikemijo značilno manjši delež oseb, ki so prejemale dapagliflozin (3,5 %, 4,3 % in 5,0 %) v primerjavi s skupino, zdravljeno z glipizidom (40,8 %, 47,0 % in 50,0 %). Delež preiskovancev, ki so 104. teden in 208. teden še ostali v študiji, je bil v skupini z dapagliflozinom 56,2 % in 39,7 % ter v skupini z glipizidom 50,0 % in 34,6 %.

Preglednica 3. Rezultati z uporabo drugih učinkovin primerjane študije, ki je primerjala uporabo dapagliflozina z uporabo glipizida kot dodatkoma k metforminu po 52 tednih (LOCF[a])

Parameter	**dapagliflozin + metformin**	**glipizid+ metformin**
N[b]	400	401
HbA_{1c} (%)		
Izhodišče (povprečje)	7,69	7,74

Sprememba od izhodišča[c]	-0,52	-0,52
Razlika glede na glipizid + metformin[c]	-0,00[d]	
(95 % IZ)	(-0,11; 0,11)	
Telesna masa (kg)		
Izhodišče (povprečje)	88,44	87,60
Sprememba od izhodišča[c]	-3,22	1,44
Razlika glede na glipizid + metformin[c]	-4,65*	
(95 % IZ)	(-5,14; -4,17)	

[a] LOCF: Prenos zadnjega opažanja [Last Observation Carried Forward].
[b] Randomizirane in zdravljene osebe z izhodiščno in vsaj še eno poizhodiščno meritvijo učinkovitosti.
[c] Povprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost.
[d] Neinferiorno glede na glipizid + metformin.
* Vrednost p < 0,0001.

Dapagliflozin je kot dodatek bodisi k metforminu, glimepiridu, metforminu in sulfonilsečnini-sitagliptinu (z metforminom ali brez njega) ali insulinu po 24 tednih statistično značilno zmanjšal koncentracijo HbA_{1c} v primerjavi z osebami, ki so prejemale placebo (p < 0,0001; preglednice 4, 5 in 6).

Zmanjšanje HbA_{1c}, ugotovljeno 24. teden, v študijah dodatka h kombiniranemu zdravljenju (z glimepiridom in insulinom), se je ohranilo do 48. tedna (glimepirid) in do 104. tedna (insulin). V 48. tednu študije dodatka k sitagliptinu (z metforminom ali brez njega) je bila prilagojena povprečna sprememba od izhodišča -0,30 % z 10 mg dapagliflozina in 0,38 % s placebom. V študiji dodatka k metforminu se je zmanjšanje koncentracije HbA_{1c} ohranilo do 102. tedna (prilagojena povprečna sprememba od izhodišča -0,78 % z 10 mg dapagliflozina in 0,02 % s placebom). 104. teden je bilo z insulinom povzročeno (z dodatnim peroralnim antidiabetikom ali brez njega) znižanje vrednosti HbA_{1c} -0,71 % oziroma -0,06 % prilagojene povprečne spremembe od izhodišča z 10 mg dapagliflozina oziroma s placebom. Pri preiskovancih, zdravljenih z 10 mg dapagliflozina je ostal odmerek insulina 48. in 104. teden v primerjavi z izhodiščem stabilen, povprečni odmerek je bil 76 i.e./dan. V skupini s placebom so 48. teden ugotovili povprečno povečanje za 10,5 i.e./dan (povprečni odmerek 84 i.e./dan) in 104. teden povečanje za 18,3 i.e./dan (povprečni odmerek 92 i.e./dan) v primerjavi z izhodiščem. Delež preiskovancev, ki so 104. teden še ostali v študiji, je bil v skupini z 10 mg dapagliflozina 72,4 % in v skupini s placebom 54,8 %.

Preglednica 4. Rezultati 24-tedenskih (LOCF[a]), s placebom primerjanih študij dapagliflozina kot dodatka h kombinaciji z metforminom ali sitagliptinom (z metforminom ali brez njega)

	Dodatek h kombinaciji			
	metformin[1]		**zaviralec dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4) (sitagliptin[2]) ± metformin[1]**	
	dapagliflozin 10 mg	**placebo**	**dapagliflozin 10 mg**	**placebo**
N[b]	135	137	223	224
HbA_{1c} (%)				
Izhodišče (povprečje)	7,92	8,11	7,90	7,97
Sprememba od izhodišča[c]	-0,84	-0,30	-0,45	0,04
Razlika glede na placebo[c]	-0,54*		-0,48*	
(95 % IZ)	(-0,74; -0,34)		(-0,62; -0,34)	
Preiskovanci (%), ki so dosegli: HbA_{1c} < 7%				
Prilagojeno za izhodišče	40,6**	25,9		
Telesna masa (kg)				
Izhodišče (povprečje)	86,28	87,74	91,02	89,23

Sprememba od izhodišča[c]	-2,86	-0,89	-2,14	-0,26
Razlika glede na placebo[c]	-1,97*		-1,89*	
(95 % IZ)	(-2,63; -1,31)		(-2,37; -1,40)	

[1] metformin ≥ 1500 mg/dan
[2] sitagliptin 100 mg/dan
[a] LOCF: Prenos zadnjega opažanja (pred rešilnim zdravljenjem za rešene preiskovance).
[b] Vsi randomizirani preiskovanci, ki so vzeli vsaj en odmerek v dvojno slepi študiji preiskovanega zdravila, med kratkoročnim dvojno slepim obdobjem.
[c] Povprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost.
* Vrednost p < 0,0001 v primerjavi s kombinacijo placebo + peroralni antidiabetik.
** Vrednost p < 0,05 v primerjavi s kombinacijo placebo + peroralni antidiabetik.

Preglednica 5. Rezultati 24-tedenskih s placebom primerjanih študij dapagliflozina kot dodatka h kombinaciji s sulfonilsečnino (glimepirid) ali h kombinaciji z metforminom in sulfonilsečnino

	Dodatek h kombinaciji			
	sulfonilsečnina (glimepirid[1])		**sulfonilsečnina + metformin[2]**	
	dapagliflozin 10 mg	**placebo**	**dapagliflozin 10 mg**	**placebo**
N[a]	151	145	108	108
HbA_{1c} (%)[b]				
Izhodišče (povprečje)	8,07	8,15	8,08	8,24
Sprememba od izhodišča[c]	-0,82	-0,13	-0,86	-0,17
Razlika glede na placebo[c]	-0,68*		-0,69*	
(95 % IZ)	(-0,86; -0,51)		(-0,89; -0,49)	
Preiskovanci (%), ki so dosegli: HbA_{1c} < 7% (LOCF)[d]				
Prilagojeno za izhodišče	31,7*	13,0	31,8*	11,1
Telesna masa (kg) (LOCF)[d]				
Izhodišče (povprečje)	80,56	80,94	88,57	90,07
Sprememba od izhodišča[c]	-2,26	-0,72	-2,65	-0,58
Razlika glede na placebo[c]	-1,54*		-2,07*	
(95 % IZ)	(-2,17; -0,92)		(-2,79; -1,35)	

[1] glimepirid 4 mg/dan
[2] Metformin (oblike s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem) ≥ 1500 mg/dan ter največji tolerirani odmerek (ki mora biti vsaj polovičen maksimalni odmerek) sulfonilsečnine vsaj 8 tednov pred vključitvijo v študijo.
[a] Randomizirani in zdravljeni bolniki z izhodiščno in vsaj še eno poizhodiščno meritvijo učinkovitosti.
[b] Stolpca 1 in 2, HbA_{1c} analiziran po metodi LOCF (glejte opombo d), stolpca 3 in 4, HbA_{1c} analiziran z metodo LRM (glejte opombo e).
[c] Povprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost.
[d] LOCF: Prenos zadnjega opažanja (pred rešilnim zdravljenjem za rešene preiskovance).
[e] LRM (Longitudinal Repeated Measures): longitudinalna analiza s ponovljenimi meritvami.
* Vrednost p < 0,0001 v primerjavi s kombinacijo placebo + peroralni antidiabetik/antidiabetiki.

Preglednica 6. Rezultati s placebom primerjane študije dapagliflozina v kombinaciji z insulinom (samim ali skupaj s peroralnim antidiabetikom) po 24 tednih (LOCF[a])

Parameter	**dapagliflozin 10 mg + insulin ± peroralni antidiabetiki[2]**	**placebo + insulin ± peroralni antidiabetiki[2]**
N[b]	194	193
HbA_{1c} (%)		
Izhodišče (povprečje)	8,58	8,46
Sprememba od izhodišča[c]	-0,90	-0,30

Razlika glede na placebo[c]	-0,60*	
(95 % IZ)	(-0,74; -0,45)	
Telesna masa (kg)		
Izhodišče (povprečje)	94,63	94,21
Sprememba od izhodišča[c]	-1,67	0,02
Razlika glede na placebo[c]	-1,68*	
(95 % IZ)	(-2,19; -1,18)	
Povprečni dnevni odmerek insulina (i.e.)[1]	77,96	73,96
Izhodišče (povprečje)		
Sprememba od izhodišča[c]	-1,16	5,08
Razlika glede na placebo[c]	-6,23*	
(95 % IZ)	(-8,84; -3,63)	
Osebe z zmanjšanjem povprečnega dnevnega odmerka insulina za vsaj 10 % (%)	19,7**	11,0

[a] LOCF (Last Observation Carried Forward): Prenos zadnjega opažanja (pred ali na datum prvega povečanja odmerka insulina, če je bilo potrebno).
[b] Vsi randomizirani preiskovanci, ki so vzeli vsaj en odmerek v dvojno slepi študiji preiskovanega zdravila med kratkoročnim dvojno slepim obdobjem.
[c] Povprečje najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost in prisotnost peroralnega antidiabetika.
* Vrednost $p < 0,0001$ v primerjavi s kombinacijo placeba + insulina ± peroralnega antidiabetika.
** Vrednost $p < 0,05$ v primerjavi s kombinacijo placeba + insulina ± peroralnega antidiabetika.
[1] Povečevanje insulinske sheme (vključno s kratkodelujočim, srednjedolgodelujočim in bazalnim insulinom) je bilo dovoljeno le, če so bolniki izpolnjevali vnaprej določena merila glede glukoze v plazmi na tešče.
[2] Petdeset odstotkov preiskovancev je bilo izhodiščno na monoterapiji z insulinom; 50 % jih je poleg insulina jemalo 1 ali 2 peroralna antidiabetika. Med slednjimi jih je 80 % jemalo samo metformin, 12 % jih je jemalo metformin in sulfonilsečnino, preostali pa so uporabljali druge peroralne antidiabetike.

V kombinaciji z metforminom pri predhodno nezdravljenih bolnikih
Skupno 1236 predhodno še nezdravljenih bolnikov z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 ($HbA_{1c} \geq 7,5$ % in ≤ 12 %) je sodelovalo v dveh študijah, primerjanih z drugo učinkovino; študiji sta trajali 24 tednov in sta bili namenjeni oceni učinkovitosti in varnosti dapagliflozina (5 mg ali 10 mg) v kombinaciji z metforminom v primerjavi z vsako posamezno od obeh učinkovin pri predhodno nezdravljenih bolnikih.

Zdravljenje z 10 mg dapagliflozina v kombinaciji z metforminom (do 2000 mg na dan) je doseglo značilno izboljšanje HbA_{1c} v primerjavi z vsako posamezno od obeh učinkovin (preglednica 7) in je povzročilo večje znižanje ravni glukoze v plazmi na tešče (v primerjavi s posameznima učinkovinama) in večje zmanjšanje telesne mase (v primerjavi z metforminom).

Preglednica 7. Rezultati po 24 tednih (LOCF[a]) v študiji, primerjani z drugo učinkovino, kombiniranega zdravljenja z dapagliflozinom in metforminom, pri predhodno nezdravljenih bolnikih

Parameter	**dapagliflozin 10 mg + metformin**	**dapagliflozin 10 mg**	**metformin**
N[b]	211[b]	219[b]	208[b]
HbA_{1c} (%)			
Izhodišče (povprečje)	9,10	9,03	9,03
Sprememba od izhodišča[c]	-1,98	-1,45	-1,44
Razlika glede na dapagliflozin[c]	-0,53*		
(95 % IZ)	(-0,74; -0,32)		
Razlika glede na metformin[c]	-0,54*	-0,01	
(95 % IZ)	(-0,75; -0,33)	(-0,22; 0,20)	

[a] LOCF: prenos zadnjega opažanja (pred rešilnim zdravljenjem za rešene bolnike).

[b] Vsi randomizirani bolniki, ki so prejeli vsaj en odmerek v dvojno slepi študiji preiskovanega zdravila, med kratkoročnim dvojno slepim obdobjem.
[c] Povprečje po metodi najmanjših kvadratov, prilagojeno za izhodiščno vrednost.
[*] Vrednost p < 0,0001.

Kombinirano zdravljenje z eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem
Pri preiskovancih, ki glikemije niso imeli urejene s samim metforminom (HbA_{1c} ≥ 8 % in ≤ 12 %), so v 28-tedenski, dvojno slepi, z drugo učinkovino primerjani študiji, primerjali kombinacijo dapagliflozina in eksenatida (agonist receptorjev GLP-1; analog glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1)) v obliki s podaljšanim sproščanjem s samim dapagliflozinom in samim eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem. V primerjavi z izhodiščem se je raven HbA_{1c} znižala v vseh zdravljenih skupinah. V primerjavi s samim dapagliflozinom ali samim eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je kombinirano zdravljenje z 10 mg dapagliflozina in eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem bolj znižalo raven HbA_{1c} v primerjavi z izhodiščem (preglednica 8).

Preglednica 8. Rezultati ene 28-tedenske študije kombinacije dapagliflozina in eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem v primerjavi s samim dapagliflozinom in s samim eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem v kombinaciji z metforminom (bolniki z namenom zdravljenja (ITT – Intent To Treat patients))

Parameter	**10 mg dapagliflozina enkrat na dan + 2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem enkrat na teden**	**10 mg dapagliflozina enkrat na dan + placebo enkrat na teden**	**2 mg eksenatida v obliki s podaljšanim sproščanjem enkrat na teden + placebo enkrat na dan**
N	228	230	227
HbA_{1c} (%)			
Izhodišče (povprečje)	9,29	9,25	9,26
Sprememba od izhodišča[1]	-1,98	-1,39	-1,60
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med kombinacijo in samostojnim zdravljenjem z zdravilom		-0,59[*]	-0,38[**]
(95 % IZ)		(-0,84; -0,34)	(-0,63; -0,13)
Preiskovanci (%), ki so dosegli: HbA_{1c} < 7%	44,7	19,1	26,9
Telesna masa (kg)			
Izhodišče (povprečje)	92,13	90,87	89,12
Sprememba od izhodišča[a]	-3,55	-2,22	-1,56
Povprečna razlika v spremembi od izhodišča med kombinacijo in samostojnim zdravljenjem z zdravilom		-1,33[*]	-2,00[*]
(95 % IZ)		(-2,12; -0,55)	(-2,79; -1,20)

N = število bolnikov, IZ = interval zaupanja
[a] Prilagojena povprečja po metodi najmanjših kvadratov (povprečja po LS (Least Squares)) in razlika/razlike sprememb vrednosti od izhodišča po 28 tednih med zdravljenimi skupinami so modelirali z uporabo mešanega modela s ponavljajočimi se meritvami (MMRM – Mixed Model with Repeated Measures), v katerem so bili zdravljenje, regija, izhodiščni stratum HbA_{1c} (< 9,0 % ali ≥ 9,0 %), teden in zdravljenje glede na teden vključeni kot fiksni dejavniki in izhodiščna vrednost kot sospremenljivka.

[*] p < 0,001
[**] p < 0,01
Vse vrednosti p so vrednosti p, prilagojene za večkratno testiranje.
Analize ne vključujejo meritev po rešilnem zdravljenju in po predčasnem prenehanju uporabe raziskovanega zdravila.

Glukoza v plazmi na tešče
Zdravljenje z 10 mg dapagliflozina v monoterapiji ali kot dodatkom bodisi k metforminu, glimepiridu, metforminu in sulfonilsečnini- sitagliptinu (z metforminom ali brez njega), ali insulinu, je statistično značilno zmanjšalo koncentracijo glukoze v plazmi na tešče (-1,90 do -1,20 mmol/l [-34,2 do -21,7 mg/dl]) v primerjavi s placebom (-0,33 do 0,21 mmol/l [-6,0 do 3,8 mg/dl]). Ta učinek je bil opažen 1. teden zdravljenja in se je ohranil v študijah, podaljšanih do 104. tedna.

Pri kombiniranem zdravljenju z 10 mg dapagliflozina in eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je bilo v 28. tednu doseženo značilno večje zmanjšanje koncentracije glukoze v plazmi na tešče: -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl) v primerjavi z -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) za dapagliflozin sam (p < 0,001) in -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) za eksenatid sam (p < 0,001).

V namenski študiji pri sladkornih bolnikih z eGFR od ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m^2 je zdravljenje z dapagliflozinom 24. teden doseglo znižanje ravni glukoze v plazmi na tešče: sprememba je znašala -1,19 mmol/l (-21,46 mg/dl) v primerjavi z -0,27 mmol/l (-4,87 mg/dl) s placebom (p = 0,001).

Postprandialna glukoza
Zdravljenje z 10 mg dapagliflozina kot dodatka h glimepiridu, je 24. teden statistično značilno zmanjšalo postprandialno raven glukoze po 2 urah; ta učinek se je ohranil do 48. tedna.

Zdravljenje z 10 mg dapagliflozina kot dodatka k sitagliptinu (z metforminom ali brez njega) je do 24. tedna zmanjšalo postprandialno raven glukoze po 2 urah; ta učinek se je ohranil do 48. tedna.

Pri kombiniranem zdravljenju z 10 mg dapagliflozina in eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je bilo v 28. tednu doseženo značilno večje znižanje postprandialne ravni glukoze po 2 urah kot pri katerem od obeh zdravil uporabljenih samih.

Telesna masa
10 mg dapagliflozina kot dodatka bodisi metforminu, glimepiridu, metforminu in sulfonilsečnini- sitagliptinu (z metforminom ali brez njega), ali insulinu, je do 24. tedna statistično značilno zmanjšalo telesno maso (p < 0,0001, preglednici 4 in 5). Ti učinki so se ohranili v dolgoročnih študijah. Po 48 tednih je bila razlika z dapagliflozinom kot dodatkom sitagliptinu (z metforminom ali brez njega) v primerjavi s placebom -2,22 kg. Po 102 tednih je bila razlika z dapagliflozinom kot dodatkom metforminu v primerjavi s placebom -2,14 kg in kot dodatkom insulinu v primerjavi s placebom -2,88 kg.

Dapagliflozin je kot dodatek zdravljenju z metforminom v z drugo učinkovino primerjani študiji neinferiornosti, v primerjavi z glipizidom, statistično značilno znižal telesno maso za -4,65 kg po 52 tednih (p < 0,0001, preglednica 3); znižanje se je 104. in 208. teden ohranilo (-5,06 kg po 104 in -4,38 kg po 208 tednih).

Pri kombiniranem zdravljenju z 10 mg dapagliflozina in eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je bilo doseženo značilno večje zmanjšanje telesne mase kot pri katerem od obeh zdravil uporabljenih samih (preglednica 8).

V 24-tedenski študiji so pri 182 osebah s sladkorno boleznijo ocenili telesno sestavo z uporabo dvoenergijske rentgenske absorpciometrije (DXA - Dual energy X-ray Absorptiometry), in sicer je 10 mg dapagliflozina, dodanega metforminu, v primerjavi s kombinacijo placeba in metformina, značilno zmanjšalo telesno maso in maso telesnega maščevja, merjeno z DXA in brez zmanjšanja

mršavega tkiva ali tekočin. Zdravljenje s kombinacijo dapagliflozina in metformina je, v primerjavi s kombinacijo placeba in metformina, v podštudiji z magnetnoresonančnim slikanjem, številčno zmanjšalo količino visceralnega maščevja.

Krvni tlak
V predhodno specificirani združeni analizi 13 s placebom primerjanih študij, je zdravljenje z 10 mg dapagliflozina do 24. tedna spremenilo sistolični krvni tlak v primerjavi z izhodiščem za -3,7 mmHg in diastolični krvi tlak za -1,8 mmHg v primerjavi s skupino s placebom, kjer je bila sprememba sistoličnega krvnega tlaka -0,5 mmHg in diastoličnega -0,5 mmHg. Podobna znižanja so opažali v obdobju do 104 tednov.

Pri kombiniranem zdravljenju z 10 mg dapagliflozina in eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem je bilo v 28. tednu doseženo značilno večje znižanje sistoličnega krvnega tlaka (-4,3 mmHg) v primerjavi z dapagliflozinom samim (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) ali eksenatidom v obliki s podaljšanim sproščanjem samim (-1,2 mmHg, $p < 0,01$).

V dveh 12-tedenskih, s placebom primerjanih študijah so uporabili 10 mg dapagliflozina ali placebo pri skupaj 1062 bolnikih, ki so imeli neustrezno urejeno sladkorno bolezen tipa 2 in hipertenzijo (kljub predhodnemu stabilnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev za angiotenzin II v eni študiji oziroma z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev za angiotenzin II ter dodatnim antihipertenzivom v drugi študiji). Po 12 tednih je 10 mg dapagliflozina skupaj z običajnim antidiabetičnim zdravljenjem v obeh študijah prineslo izboljšanje HbA_{1c} ter znižanje za placebo korigiranega sistoličnega krvnega tlaka za povprečno 3,1 oz. 4,3 mmHg.

V namenski študiji pri sladkornih bolnikih z eGFR od ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m^2 je zdravljenje z dapagliflozinom 24. teden doseglo znižanje sistoličnega krvnega tlaka sede: sprememba je znašala -4,8 mmHg v primerjavi z -1,7 mmHg s placebom ($p < 0,05$).

Urejenost glikemije pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo (CKD) stopnje 3A, ki so imeli zmerno okvaro ledvic (eGFR ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m^2)
Učinkovitost dapagliflozina so ocenili v namenski študiji pri sladkornih bolnikih z eGFR od ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m^2, ki med običajnim zdravljenjem glikemije niso imeli ustrezno urejene. Zdravljenje z dapagliflozinom je v primerjavi s placebom doseglo znižanje HbA_{1c} in telesne mase (preglednica 9).

Preglednica 9. Rezultati s placebom primerjane študije dapagliflozina pri sladkornih bolnikih z eGFR od ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m^2 po 24 tednih

	dapagliflozin 10 mg[a]	**placebo[a]**
N[b]	159	161
HbA_{1c} (%)		
Izhodišče (povprečje)	8,35	8,03
Sprememba od izhodišča[b]	-0,37	-0,03
Razlika glede na placebo[b]	-0,34*	
(95 % IZ)	(-0,53; -0,15)	
Telesna masa (kg)		
Izhodišče (povprečje)	92,51	88,30
Odstotek spremembe od izhodišča[c]	-3,42	-2,02
Razlika v odstotku spremembe v primerjavi s placebom[c]	-1,43*	
(95 % IZ)	(-2,15; -0,69)	

[a] Metformin ali metforminijev klorid je bil del običajnega zdravljenja pri 69,4 % bolnikov v skupini z dapagliflozinom in pri 64,0 % bolnikov v skupini s placebom.
[b] Povprečje po metodi najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost.

[c] Dobljeno iz povprečja po metodi najmanjših kvadratov, korigirano za izhodiščno vrednost.
[*] $p < 0,001$

Bolniki z izhodiščno vrednostjo $HbA_{1c} \geq 9$ %
V predhodno določeni analizi oseb z izhodiščno vrednostjo $HbA_{1c} \geq 9,0$ %, je zdravljenje z 10 mg dapagliflozina povzročilo statistično pomembna zmanjšanja HbA_{1c} po 24 tednih tako v monoterapiji (prilagojena povprečna sprememba od izhodišča: -2,04 % za 10 mg dapagliflozina in 0,19 % za placebo) kot pri zdravljenju z dodatkom k metforminu (prilagojena povprečna sprememba od izhodišča: -1,32 % za dapagliflozin in -0,53 % za placebo).

Srčno-žilni in ledvični izidi
Študija DECLARE (Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events) je bila mednarodna, multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom primerjana klinična študija za ugotavljanje vpliva dapagliflozina v primerjavi s placebom na srčno-žilne izide med uporabo kot dodatka trenutnemu osnovnemu zdravljenju. Vsi bolniki so imeli sladkorno bolezen tipa 2 in bodisi vsaj dva dodatna dejavnika srčno-žilnega tveganja (starost ≥ 55 let za moške in ≥ 60 let za ženske ter – eno ali več – dislipidemijo, hipertenzijo ali trenutno uporabo tobaka) bodisi že razvito srčno-žilno bolezen.

Od 17 160 randomiziranih bolnikov jih je 6974 (40,6 %) imelo razvito srčno-žilno bolezen, 10 186 (59,4 %) pa jih razvite srčno-žilne bolezni ni imelo. 8582 bolnikov je bilo randomiziranih na 10 mg dapagliflozina in 8578 na placebo; bolnike so spremljali mediano 4,2 leta.

Povprečna starost študijske populacije je bila 63,9 leta in 37,4 % je bilo žensk. V celoti jih je 22,4 % imelo sladkorno bolezen ≤ 5 let, povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo 11,9 leta. Povprečni HbA_{1c} je bil 8,3 % in povprečni ITM 32,1 kg/m^2.

Izhodiščno je imelo 10,0 % bolnikov v anamnezi srčno popuščanje. Povprečna eGFR je bila 85,2 ml/min/1,73 m^2, 7,4 % bolnikov je imelo eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 in 30,3 % bolnikov je imelo mikro- ali makroalbuminurijo (UACR ≥ 30 do ≤ 300 mg/g [mikro-] oz. > 300 mg/g [makro-]).

Večina bolnikov (98 %) je izhodiščno uporabljala eno ali več zdravil za sladkorno bolezen, med njimi metformin (82 %), insulin (41 %) in sulfonilsečnino (43 %).

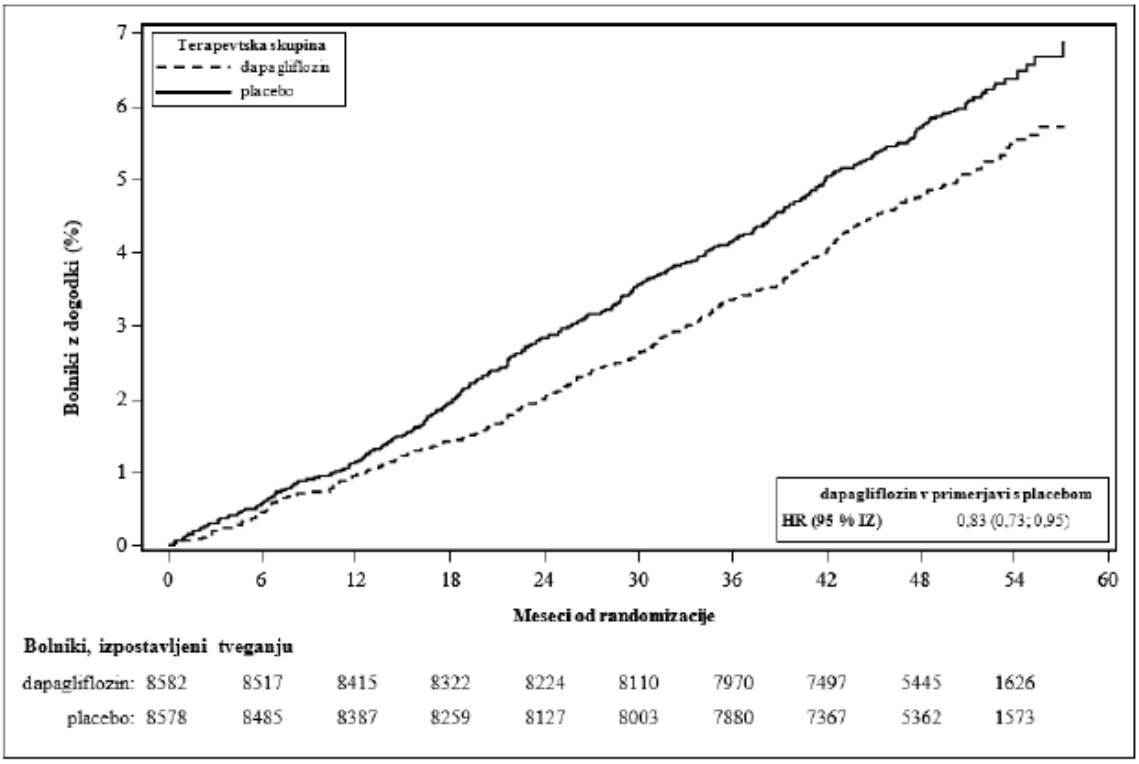
Primarna opazovana dogodka sta bila čas do prvega dogodka iz sestavljenega dogodka srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta ali ishemične možganske kapi (MACE - Major Adverse Cardiovascular Event) in čas do prvega dogodka iz sestavljenega dogodka sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja ali srčno-žilne smrti. Sekundarna opazovana dogodka sta bila sestavljeni ledvični opazovani dogodek in umrljivost zaradi vseh vzrokov.

Pomembni neželeni srčno-žilni dogodki
Dapagliflozin v odmerku 10 mg je bil v primerjavi s placebom neinferioren, kar zadeva sestavljeni dogodek srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta ali ishemične možganske kapi (enostranska vrednost $p < 0,001$).

Srčno popuščanje ali srčno-žilna smrt
Dapagliflozin v odmerku 10 mg je bil v primerjavi s placebom superioren, kar zadeva preprečitev sestavljenega dogodka sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja ali srčno-žilne smrti (slika 1). Glavni dejavnik za razliko v terapevtskem učinku so bili sprejemi v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja; razlik v srčno-žilni smrti ni bilo (slika 2).

Terapevtsko korist dapagliflozina v primerjavi s placebom so opažali tako pri bolnikih z izhodiščno prisotno razvito srčno-žilno boleznijo in tistih brez nje kot pri bolnikih z izhodiščno prisotnim srčnim popuščanjem in brez njega ter je bila prisotna v ključnih podskupinah, vključno s starostjo, spolom, delovanjem ledvic (eGFR) in regijo.

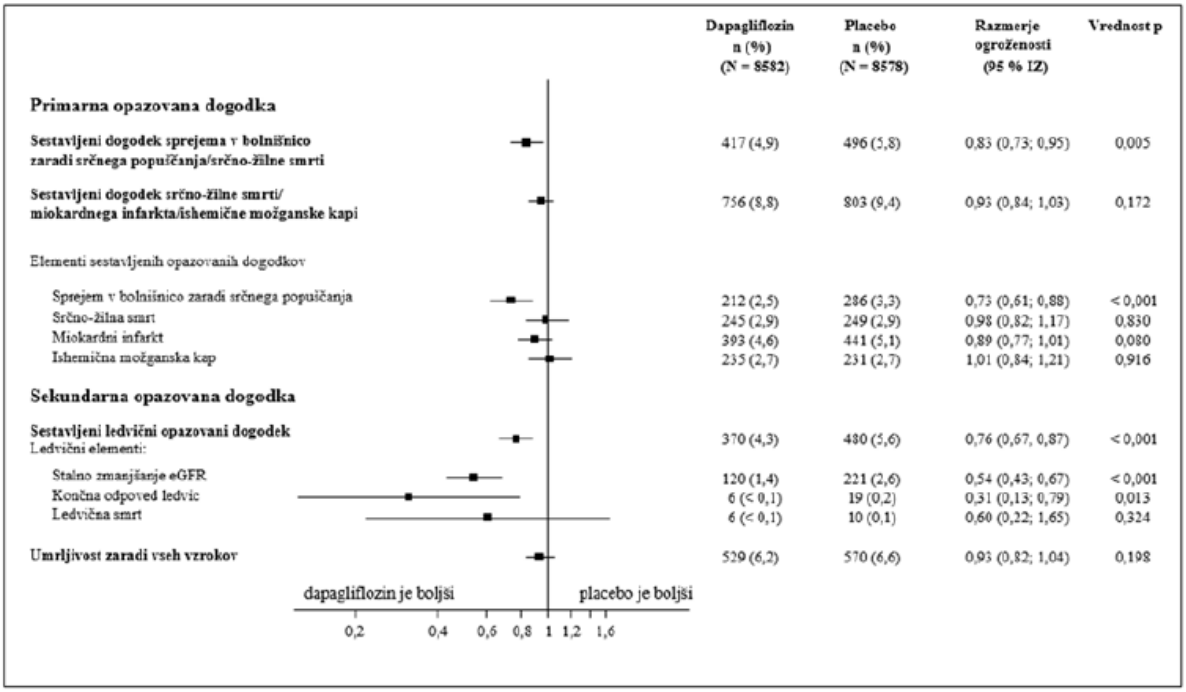
Slika 1: Čas do prvega sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja oz. do srčno-žilne smrti



Podatek o številu bolnikov, izpostavljenih tveganju, pomeni število bolnikov, izpostavljenih tveganju na začetku obdobja.
HR = razmerje ogroženosti (Hazard Ratio), IZ = interval zaupanja

Rezultati o primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkih so prikazani na sliki 2. Superiornost dapagliflozina v primerjavi s placebom za MACE ni bila dokazana (p = 0,172). Ledvični sestavljeni opazovani dogodek in umrljivost zaradi vseh vzrokov zato nista bila testirana kot del postopka potrditvenega testiranja.

Slika 2: Terapevtski učinki glede primarnih sestavljenih opazovanih dogodkov in njihovih elementov ter sekundarnih opazovanih dogodkov in njihovih elementov



Ledvični sestavljeni opazovani dogodek je bil opredeljen kot: trajno, potrjeno ≥ 40-odstotno zmanjšanje eGFR do eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 in/ali končna odpoved ledvic (dializa ≥ 90 dni ali presaditev ledvice, trajno, potrjeno zmanjšanje eGFR na < 15 ml/min/1,73 m^2) in/ali ledvična ali srčno-žilna smrt.
Vrednosti p so dvostranske. Vrednosti p za sekundarna opazovana dogodka in za posamezne elemente so nominalne. Čas do prvega dogodka je bil analiziran s Coxovim modelom sorazmernih ogroženosti. Števila prvih dogodkov posameznih elementov so dejanska števila prvih dogodkov za vsak element in se ne seštejejo v število dogodkov v sestavljenem opazovanem dogodku.
IZ = interval zaupanja

Nefropatija
Dapagliflozin je zmanjšal pojavnost elementov sestavljenega dogodka potrjenega, trajnega zmanjšanja eGFR, končne odpovedi ledvic in ledvične ali srčno-žilne smrti. Glavni dejavnik za razliko v terapevtskem učinku je bilo zmanjšanje pojavnosti elementov ledvičnih dogodkov: trajnega zmanjšanja eGFR, končne odpovedi ledvic in ledvične smrti (slika 2).

Razmerje ogroženosti (ROg) za čas do nefropatije (trajno zmanjšanje eGFR, končna odpoved ledvic in ledvična smrt) je bilo z dapagliflozinom v primerjavi s placebom 0,53 (95 % IZ 0,43; 0,66).

Poleg tega je dapagliflozin zmanjšal pojavljanje novonastale trajne albuminurije (ROg 0,79 [95 % IZ 0,72, 0,87]) in je povzročil večje nazadovanje makroalbuminurije (ROg 1,82 [95 % IZ 1,51, 2,20]) v primerjavi s placebom.

Srčno popuščanje

Študija DAPA-HF: srčno popuščanje z zmanjšanim iztisnim deležem (LVEF ≤ 40 %)
Študija DAPA-HF (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure) je bila mednarodna, multicentrična, randomizirana, dvojno slepa in s placebom primerjana študija. Vanjo so bili vključeni bolniki s srčnim popuščanjem (funkcijski razred od II do IV po klasifikaciji NYHA [New York Heart Association]) in zmanjšanim iztisnim deležem (LVEF [Left Ventricular Ejection Fraction] ≤ 40 %). Namen študije je bil ugotoviti vpliv dapagliflozina v primerjavi s placebom, dodanega osnovnemu standardnemu zdravljenju, na pojavnost srčno-žilne smrti in poslabšanje srčnega popuščanja.

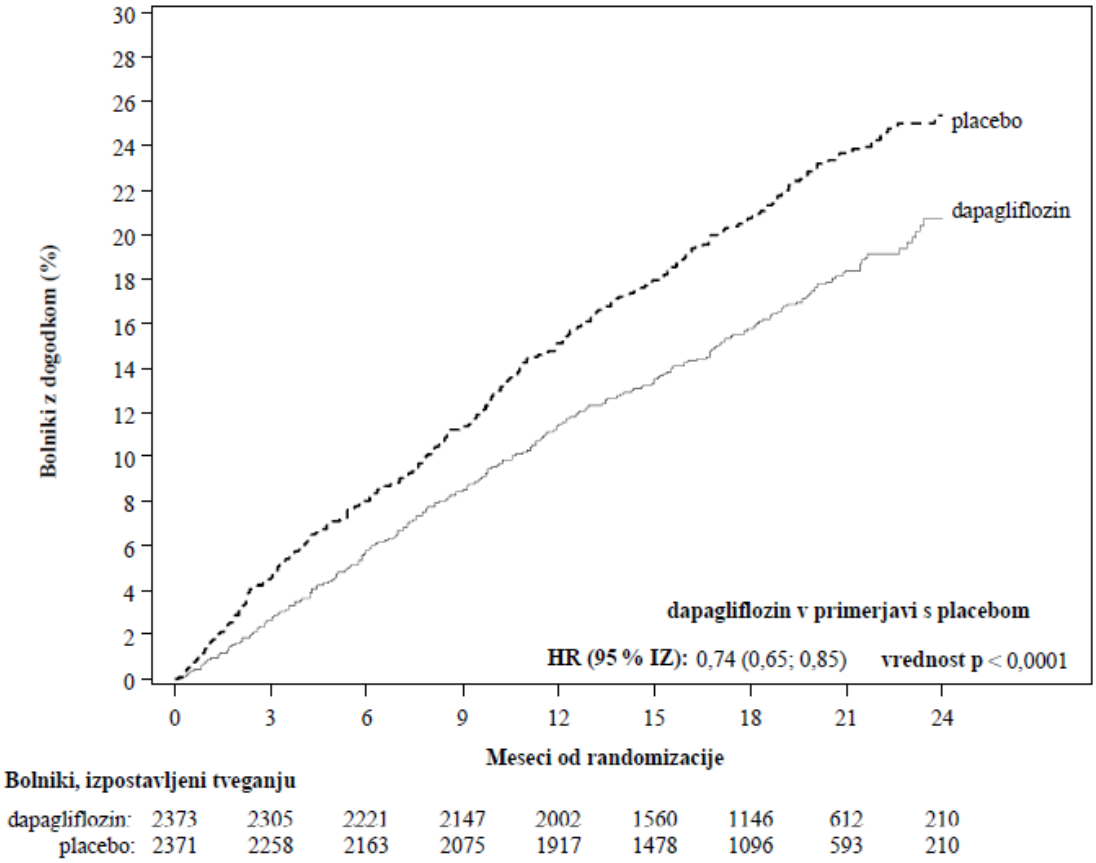
Od 4744 bolnikov jih je bilo 2373 randomiziranih na 10 mg dapagliflozina in 2371 na placebo; bolnike so spremljali mediano 18 mesecev. Povprečna starost populacije v študiji je bila 66 let, 77 % je bilo moških.

Izhodiščno je bilo 67,5 % bolnikov uvrščenih v razred II po NYHA, 31,6 % v razred III in 0,9 % v razred IV, mediani LVEF je bil 32 %, 56 % primerov srčnega popuščanja je bilo ishemične etiologije, 36 % neishemične in 8 % neznane etiologije. V vsaki od terapevtskih skupin je imelo 42 % bolnikov anamnezo sladkorne bolezni tipa 2, dodatne 3 % bolnikov v vsaki skupini pa so kot bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 opredelili na podlagi vrednosti $HbA_{1c} \geq 6,5$ % ob vključitvi v študijo in ob randomizaciji. Bolniki so bili deležni standardnega zdravljenja; 94 % jih je prejemalo zaviralec ACE, blokator receptorjev za angiotenzin II ali zaviralec neprilizina in blokator receptorjev za angiotenzin (ARNI –Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor, 11 %), 96 % antagonist adrenergičnih receptorjev beta, 71 % antagonist aldosteronskih receptorjev (MRA - Mineralocorticoid Receptor Antagonist), 93 % diuretik, 26 % pa jih je imelo implantabilno napravo (s funkcijo defibrilatorja).

Bolniki, ki so imeli ob vključevanju v študijo eGFR $\geq$ 30 ml/min/1,73 m^2, so bili vključeni v študijo. Povprečna eGFR je bila 66 ml/min/1,73 m^2, 41 % bolnikov je imelo eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 in 15 % jih je imelo eGFR < 45 ml/min/1,73 m^2.

Srčno-žilna smrt in poslabšanje srčnega popuščanja
Dapagliflozin je bil superioren placebu pri preprečevanju primarnega sestavljenega opazovanega dogodka srčno-žilne smrti, sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja ali nujnega obiska zaradi srčnega popuščanja (ROg 0,74 [95 % IZ: 0,65; 0,85], p < 0,0001). Učinek je bil opazen zgodaj in se je ohranil ves čas trajanja študije (slika 3).

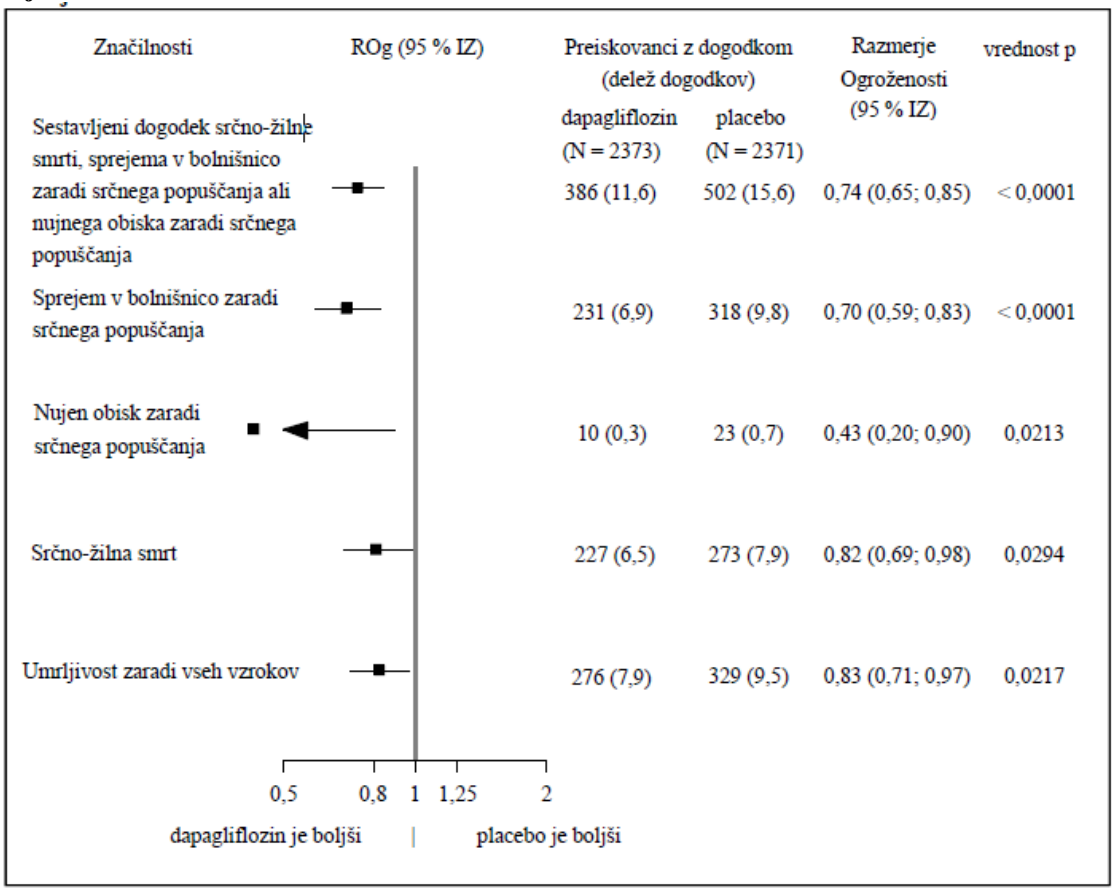
Slika 3: Čas do prvega pojava sestavljenega dogodka srčno-žilne smrti, sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja ali nujnega obiska zaradi srčnega popuščanja



Nujen obisk zaradi srčnega popuščanja je bil opredeljen kot nujen, nenačrtovan pregled pri zdravniku, npr. v ambulanti za nujno pomoč, s potrebo po zdravljenju poslabšanja srčnega popuščanja (razen zgolj povečanja odmerka peroralnih diuretikov). Podatek o številu bolnikov, izpostavljenih tveganju, pomeni število bolnikov, izpostavljenih tveganju na začetku obdobja.

K terapevtskemu učinku so posamezno pripomogli vsi trije elementi primarnega sestavljenega opazovanega dogodka (slika 4). Nujnih obiskov zaradi srčnega popuščanja je bilo malo.

Slika 4: Terapevtski učinki za primarni sestavljeni opazovani dogodek, njegove elemente in umrljivost zaradi vseh vzrokov



Nujen obisk zaradi srčnega popuščanja je bil opredeljen kot nujen, nenačrtovan pregled pri zdravniku, npr. v ambulanti za nujno pomoč, s potrebo po zdravljenju poslabšanja srčnega popuščanja (razen zgolj povečanja odmerka peroralnih diuretikov).
Števila prvih dogodkov posameznih elementov so dejanska števila prvih dogodkov za vsak element in se ne seštejejo v število dogodkov v sestavljenem opazovanem dogodku.
Deleži dogodkov so prikazani kot število preiskovancev z dogodkom na 100 bolnik-let spremljanja. Vrednosti p za posamezne elemente in za umrljivost zaradi vseh vzrokov so nominalne.

Dapagliflozin je zmanjšal tudi skupno število sprejemov v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja (prvih in ponovnih) in srčno-žilnih smrti; v skupini z dapagliflozinom je bilo 567 dogodkov in v skupini s placebom 742 (razmerje deležev 0,75 [95 % IZ: 0,65; 0,88], p = 0,0002).

Korist zdravljenja z dapagliflozinom so v primeru srčnega popuščanja opažali tako pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 kot pri bolnikih brez sladkorne bolezni. Dapagliflozin je zmanjšal primarni sestavljeni opazovani dogodek pojavnosti srčno-žilne smrti in poslabšanja srčnega popuščanja z ROg 0,75 (95 % IZ: 0,63; 0,90) pri bolnikih s sladkorno boleznijo in 0,73 (95 % IZ: 0,60; 0,88) pri bolnikih brez sladkorne bolezni.

Terapevtska korist dapagliflozina v primerjavi s placebom glede primarnega opazovanega dogodka je bila dosledna tudi po drugih ključnih podskupinah, vključno s sočasnim zdravljenjem srčnega popuščanja, delovanjem ledvic (eGFR), starostjo, spolom in regijo.

Izidi po navedbi bolnikov – simptomi srčnega popuščanja
Terapevtski učinek dapagliflozina na simptome srčnega popuščanja so ocenjevali z oceno KCCQ-TSS (Total Symptom Score of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire); ta kvantificira pogostnost in izrazitost simptomov srčnega popuščanja, vključno z utrujenostjo, perifernimi edemi, dispnejo in ortopnejo. Ocena sega od 0 do 100, pri čemer višja ocena pomeni boljše zdravstveno stanje. Zdravljenje z dapagliflozinom je statistično značilno in klinično pomembno koristilo pri simptomih srčnega popuščanja v primerjavi s placebom, merjeno s spremembo KCCQ-TSS od izhodišča do 8. meseca (razmerje dobitka 1,18 [95 % IZ: 1,11; 1,26], p < 0,0001). K rezultatom sta pripomogla tako pogostnost simptomov kot breme simptomov. Korist je bila opazna tako glede izboljšanja simptomov srčnega popuščanja kot preprečitve poslabšanja simptomov srčnega popuščanja.

Analiza bolnikov z odzivom je pokazala, da je bil delež bolnikov s klinično pomembnim izboljšanjem ocene KCCQ-TSS od izhodišča po 8 mesecih (opredeljeno kot 5 točk ali več) v terapevtski skupini z dapagliflozinom večji kot v skupini s placebom. Delež bolnikov s klinično pomembnim poslabšanjem (opredeljeno kot 5 točk ali več) pa je bil v terapevtski skupini z dapagliflozinom manjši kot v skupini s placebom. Z dapagliflozinom opažene koristi so se ohranile tudi v primeru uporabe bolj konzervativnih mejnih vrednosti za večjo klinično pomembno spremembo (preglednica 10).

Preglednica 10. Število in odstotek bolnikov s klinično pomembnim izboljšanjem in poslabšanjem ocene KCCQ-TSS po 8 mesecih

Sprememba od izhodišča po 8 mesecih:	**dapagliflozin 10 mg n[a]=2086**	**placebo n[a]=2062**		
Izboljšanje	**n (%) z izboljšanjem[b]**	**n (%) z izboljšanjem[b]**	**Razmerje obetov[c] (95 % IZ)**	**Vrednost p[f]**
≥ 5 točk	933 (44,7)	794 (38,5)	1,14 (1,06; 1,22)	0,0002
≥ 10 točk	689 (33,0)	579 (28,1)	1,13 (1,05; 1,22)	0,0018
≥ 15 točk	474 (22,7)	406 (19,7)	1,10 (1,01; 1,19)	0,0300
Poslabšanje	**n (%) s poslabšanjem[d]**	**n (%) s poslabšanjem[d]**	**Razmerje obetov[e] (95 % IZ)**	**Vrednost p[f]**
≥ 5 točk	537 (25,7)	693 (33,6)	0,84 (0,78; 0,89)	< 0,0001
≥ 10 točk	395 (18,9)	506 (24,5)	0,85 (0,79; 0,92)	< 0,0001

[a] Število bolnikov, ki so imeli zabeleženo oceno KCCQ-TSS ali so umrli pred potekom 8 mesecev.
[b] Število bolnikov, ki so imeli zabeleženo izboljšanje za vsaj 5, 10 ali 15 točk od izhodišča. Za bolnike, ki so umrli pred določeno časovno točko, je upoštevano, kot da se jim stanje ni izboljšalo.
[c] Pri izboljšanju je razmerje obetov > 1 v korist 10 mg dapagliflozina.
[d] Število bolnikov, ki so imeli zabeleženo poslabšanje za vsaj 5 ali 10 točk od izhodišča. Za bolnike, ki so umrli pred določeno časovno točko, je upoštevano, kot da se jim je stanje poslabšalo.
[e] Pri poslabšanju je razmerje obetov < 1 v korist 10 mg dapagliflozina.
[f] Vrednosti p so nominalne.

<u>*Nefropatija*</u>

Dogodkov ledvičnega sestavljenega opazovanega dogodka (potrjeno trajno zmanjšanje eGFR za ≥ 50 %, končna odpoved ledvic ali ledvična smrt) je bilo malo; pojavnost je bila 1,2 % v skupini z dapagliflozinom in 1,6 % v skupini s placebom.

Študija DELIVER: srčno popuščanje z iztisnim deležem levega prekata > 40 %
Študija DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to improve the LIVEs of patients with pReserved ejection fraction heart failure) je bila mednarodna, multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom primerjana študija. Zajela je bolnike v starosti ≥ 40 let s srčnim popuščanjem (razred II do IV po NYHA) z LVEF > 40 % in znaki strukturne bolezni srca. Namen študije je bila primerjava vpliva dapagliflozina in placeba na pojavnost srčno-žilnih smrti in poslabšanj srčnega popuščanja.

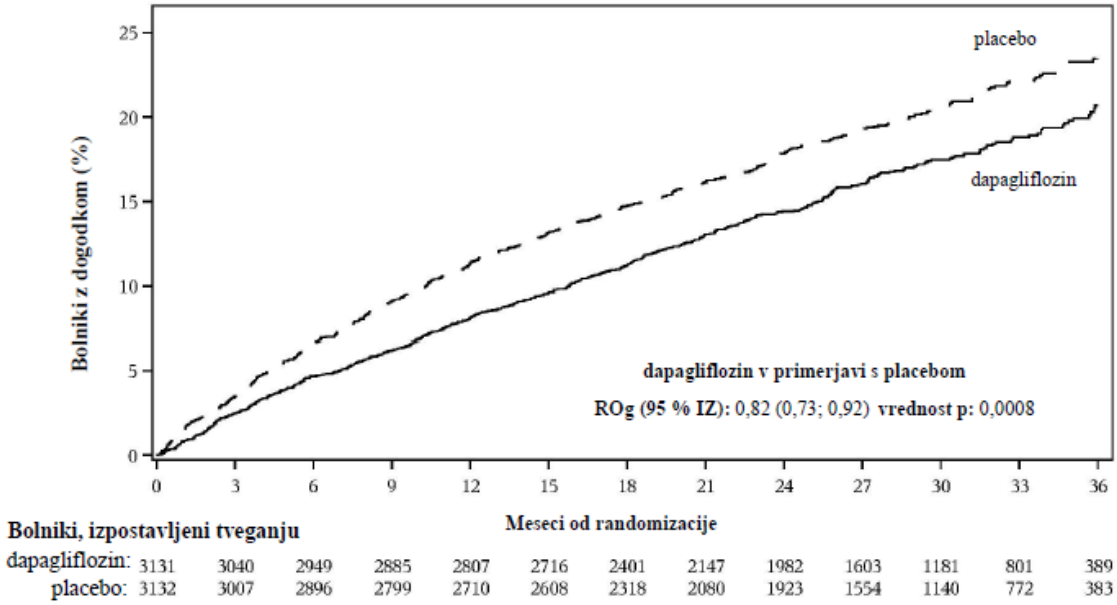
Od 6263 bolnikov je bilo 3131 randomiziranih na 10 mg dapagliflozina in 3132 na placebo; bolnike so mediano spremljali 28 mesecev. V študijo je bilo vključenih 654 (10 %) bolnikov s subakutnim srčnim popuščanjem (opredeljeni kot randomizirani med hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja ali v 30 dneh po odpustu). Povprečna starost bolnikov v študiji je bila 72 let in 56 % je bilo moških.

Izhodiščno je bilo 75 % bolnikov v razredu II po NYHA, 24 % v razredu III in 0,3 % v razredu IV. Mediani LVEF je bil 54 %, 34 % bolnikov je imelo LVEF ≤ 49 %, 36 % LVEF od 50 do 59 % in 30 % LVEF ≥ 60 %. V obeh terapevtskih skupinah je imelo 45 % bolnikov anamnezo sladkorne bolezni tipa 2. Izhodiščno zdravljenje je vključevalo ACE-I/ARBs/ARNI (77 %), antagoniste adrenergičnih receptorjev beta (83 %), diuretike (98 %) in antagoniste aldosteronskih receptorjev (43 %).

Povprečna eGFR je bila 61 ml/min/1,73 m^2, 49 % bolnikov je imelo eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2, 23 % eGFR < 45 ml/min/1,73 m^2 in 3 % eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2.

Dapagliflozin je bil superioren placebu pri zmanjšanju pojavnosti primarnega sestavljenega opazovanega dogodka srčno-žilne smrti, hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja ali nujnega obiska zaradi srčnega popuščanja (ROg 0,82 [95 % IZ: 0,73; 0,92], p = 0,0008) (slika 5).

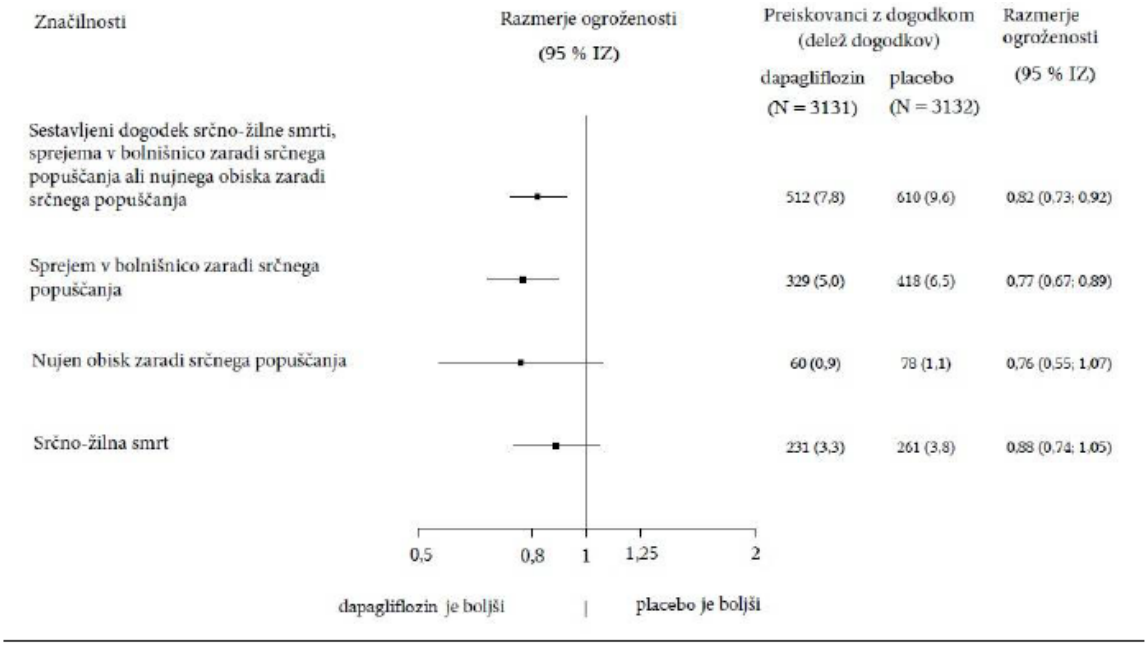
Slika 5: Čas do prvega pojava sestavljenega opazovanega dogodka srčno-žilne smrti, hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja ali nujnega obiska zaradi srčnega popuščanja



Nujen obisk zaradi srčnega popuščanja je bil opredeljen kot nujen, nenačrtovan pregled pri zdravniku, npr. v ambulanti za nujno pomoč, s potrebo po zdravljenju poslabšanja srčnega popuščanja (razen zgolj povečanja odmerka peroralnih diuretikov).
Podatek o številu bolnikov, izpostavljenih tveganju, pomeni število bolnikov, izpostavljenih tveganju na začetku obdobja.

Slika 6 prikazuje prispevek teh treh komponent primarnega sestavljenega opazovanega dogodka na učinek zdravljenja.

Slika 6: Terapevtski učinek za primarni sestavljeni opazovani dogodek in njegove komponente



Nujen obisk zaradi srčnega popuščanja je bil opredeljen kot nujen, nenačrtovan pregled pri zdravniku, npr. v ambulanti za nujno pomoč, s potrebo po zdravljenju poslabšanja srčnega popuščanja (razen zgolj povečanja odmerka peroralnih diuretikov).
Števila prvih dogodkov za posamezne elemente so dejanska števila prvih dogodkov za vsak element in se ne seštejejo v število dogodkov v sestavljenem opazovanem dogodku.
Deleži dogodkov so prikazani kot število preiskovancev z dogodkom na 100 bolnik-let spremljanja.
Srčno-žilna smrt, tukaj prikazana kot komponenta primarnega opazovanega dogodka, je bila testirana tudi kot sekundaren opazovani dogodek ob formalni kontroli za napako tipa 1.

Dapagliflozin je bil superioren placebu pri zmanjšanju celotnega števila dogodkov srčnega popuščanja (opredeljenega kot prva ali ponovna hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja ali nujen obisk zaradi srčnega popuščanja) in srčno-žilnih smrti; v skupini z dapagliflozinom je bilo 815 dogodkov in v skupini s placebom 1057 dogodkov (razmerje deležev 0,77 [95 % IZ: 0,67; 0,89], p = 0,0003).

Korist zdravljenja z dapagliflozinom v primerjavi s placebom za primarni opazovani dogodek je bila opazna v podskupinah bolnikov z LVEF ≤ 49 %, 50–59 % in ≥ 60 %. Učinki so se skladali tudi med drugimi ključnimi podskupinami, opredeljenimi npr. po starosti, spolu, razredu po klasifikaciji NYHA, ravni natriuretskega peptida tipa B (NT-proBNP - N-Terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide), statusu subakutne bolezni in statusu sladkorne bolezni tipa 2.

Izidi po navedbi bolnikov – simptomi srčnega popuščanja
Zdravljenje z dapagliflozinom je v primerjavi s placebom statistično značilno izboljšalo simptome srčnega popuščanja, merjene s spremembo ocene KCCQ-TSS od izhodišča do 8. meseca (razmerje dobitka 1,11 [95 % IZ: 1,03; 1,21], p = 0,0086). K rezultatom sta pripomogla tako pogostnost simptomov kot breme simptomov.

V analizi odzivnih bolnikov je bil delež bolnikov z zmernim (≥ 5 točk) ali velikim (≥ 14 točk) poslabšanjem ocene KCCQ-TSS po 8 mesecih v primerjavi z izhodiščem v skupini z dapagliflozinom nižji; zmerno poslabšanje so ugotovili pri 24,1 % prejemnikov dapagliflozina in 29,1 % prejemnikov placeba (razmerje obetov 0,78 [95 % IZ: 0,64; 0,95]), veliko poslabšanje pa pri 13,5 % prejemnikov dapagliflozina in 18,4 % prejemnikov placeba (razmerje obetov 0,70 [95 % IZ: 0,55; 0,88]). Delež bolnikov z majhnim do zmernim izboljšanjem (≥ 13 točk) ali velikim izboljšanjem (≥ 17 točk) se med terapevtskima skupinama ni razlikoval.

Srčno popuščanje v študijah DAPA-HF in DELIVER
V združeni analizi študij DAPA-HF in DELIVER je bilo razmerje ogroženosti med dapagliflozinom v primerjavi s placebom za sestavljeni opazovani dogodek srčno-žilne smrti, hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja ali nujnega obiska zaradi srčnega popuščanja 0,78 (95 % IZ: 0,72; 0,85), p < 0,0001. Učinek zdravljenja je bil enakomeren v celotnem razponu LVEF, brez zmanjšanja učinka glede na LVEF.

V vnaprej določeni združeni analizi študij DAPA-HF in DELIVER na ravni preiskovancev je dapagliflozin v primerjavi s placebom zmanjšal tveganje za srčno-žilno smrt (ROg 0,85 [95 % IZ: 0,75; 0,96], p = 0,0115). K učinku sta prispevali obe študiji.

Kronična ledvična bolezen

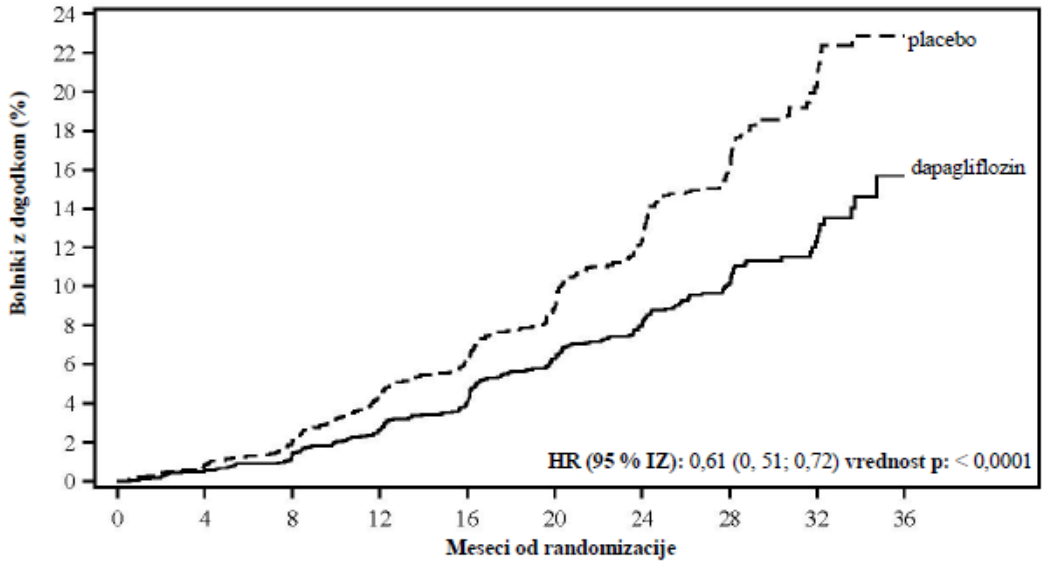
Študija o oceni učinka dapagliflozina na ledvične izide in umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo (DAPA-CKD) je bila mednarodna, multicentrična, randomizirana, dvojno slepa, s placebom primerjana študija pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo (CKD) z eGFR ≥ 25 do < 75 ml/min/1,73 m^2 in albuminurijo (UACR ≥ 200 in < 5000 mg/g) za ugotavljanje vpliva dapagliflozina v primerjavi s placebom, dodanega osnovnemu standardnemu zdravljenju, na pojavnost naslednjih sestavljenih opazovanih dogodkov: trajno zmanjšanje eGFR za ≥ 50 %, končna odpoved ledvic (ESKD – End-Stage Kidney Disease) (opredeljena s trajnim zmanjšanjem eGFR na < 15 ml/min/1,73 m^2, zdravljenjem s kronično dializo ali presaditvijo ledvice), smrt zaradi srčno-žilnih ali ledvičnih vzrokov.

Od 4304 bolnikov je bilo 2152 randomiziranih na 10 mg dapagliflozina in 2152 na placebo, bolnike so spremljali mediano 28,5 meseca. Zdravljenje se je nadaljevalo, če je eGFR med študijo padla na raven pod 25 ml/min/1,73 m^2 in se je lahko nadaljevalo v primerih, ko je bila potrebna dializa.

Povprečna starost populacije v študiji je bila 61,8 leta, delež moških pa je bil 66,9 %. V izhodišču je bila povprečna vrednost eGFR 43,1 ml/min/1,73 m^2, mediana UACR pa 949,3 mg/g, 44,1 % bolnikov je imelo eGFR 30 do < 45 ml/min/1,73 m^2, 14,5 % pa eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2. 67,5 % bolnikov je imelo sladkorno bolezen tipa 2. Bolniki so bili deležni standardnega zdravljenja (SOC – Standard Of Care); 97,0 % bolnikov je bilo zdravljenih z zaviralcem angiotenzinske konvertaze (ACE-I) ali blokatorjem receptorjev za angiotenzin II (ARB).

Študija je bila zaradi učinkovitosti ustavljena pred načrtovano analizo na podlagi priporočila neodvisnega odbora za spremljanje podatkov (Data Monitoring Committee). Dapagliflozin je bil superioren v primerjavi s placebom kar zadeva preprečitev primarnega sestavljenega opazovanega dogodka trajnega zmanjšanja eGFR za ≥ 50 % in končne odpovedi levic, smrti zaradi srčno-žilnih ali ledvičnih vzrokov. Na podlagi Kaplan-Meierjeve krivulje, ki prikazuje čas do prvega pojava primarnega sestavljenega opazovanega dogodka, se je učinek zdravljenja pokazal pri 4 mesecih in se je ohranil do konca študije (slika 7).

Slika 7: Čas do prvega pojava primarnega sestavljenega opazovanega dogodka trajnega zmanjšanja eGFR za ≥ 50 %, končne odpovedi levic, smrti zaradi srčno-žilnih ali ledvičnih vzrokov



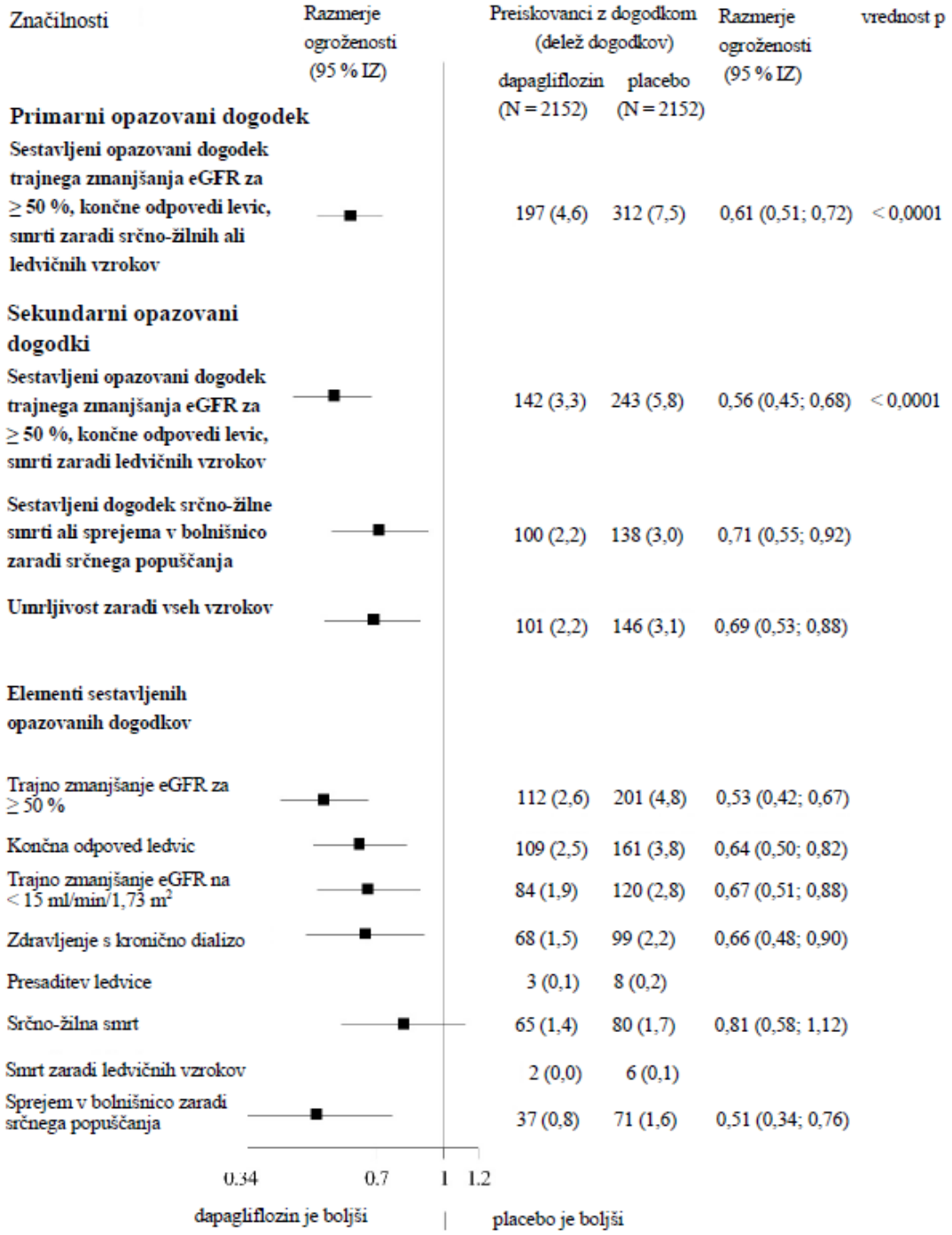
Bolniki, izpostavljeni tveganju

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

Podatek o številu bolnikov, izpostavljenih tveganju, pomeni število bolnikov, izpostavljenih tveganju na začetku obdobja.

Vse štiri komponente primarnega sestavljenega opazovanega dogodka so posamezno prispevale k učinku zdravljenja. Dapagliflozin je prav tako zmanjšal incidenco sestavljenega opazovanega dogodka trajnega zmanjšanja eGFR za ≥ 50 %, končne odpovedi levic, smrti zaradi srčno-žilnih ali ledvičnih vzrokov in sestavljenega opazovanega dogodka srčno-žilne smrti in sprejema v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja. Zdravljenje z dapagliflozinom je izboljšalo splošno preživetje bolnikov s kronično ledvično boleznijo in znatno zmanjšalo umrljivost zaradi vseh vzrokov (slika 8).

Slika 8: Terapevtski učinki za primarne in sekundarne sestavljene opazovane dogodke, njihove elemente in umrljivost zaradi vseh vzrokov



Števila prvih dogodkov posameznih elementov so dejanska števila prvih dogodkov za vsak element in se ne seštejejo v število dogodkov v sestavljenem opazovanem dogodku.
Deleži dogodkov so prikazani kot število preiskovancev z dogodkom na 100 bolnik-let spremljanja.
Ocene razmerja ogroženosti niso predstavljene za podskupine z manj kot 15 dogodki – vsota iz obeh skupin.

Terapevtska korist dapagliflozina je bila enaka pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo in sladkorno boleznijo tipa 2 ter pri bolnikih brez sladkorne bolezni. Dapagliflozin je zmanjšal pojavljanje primarnega sestavljenega opazovanega dogodka trajnega zmanjšanja eGFR za ≥ 50 %, končne odpovedi ledvic in smrti zaradi srčno-žilnih ali ledvičnih vzrokov, in sicer pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z razmerjem ogroženosti 0,64 (95 % IZ 0,52; 0,79), pri bolnikih brez sladkorne bolezni pa z razmerjem ogroženosti 0,50 (95 % IZ 0,35; 0,72).

Koristi zdravljenja z dapagliflozinom v primerjavi s placebom pri primarnem opazovanem dogodku so bile skladne tudi v drugih ključnih podskupinah, vključno z eGFR, starostjo, spolom in regijo.

Pediatrična populacija

Sladkorna bolezen tipa 2
V kliničnih študijah pri otrocih in mladostnikih starih 10 – 24 let s sladkorno boleznijo tipa 2, so bili bolniki, ki so že prejemali metformin, insulin ali kombinacijo metformina in insulina, randomizirani v skupino z 10 mg dapagliflozina (n = 39) in v skupino, ki je prejemala placebo (n = 33). Delež randomiziranih bolnikov mlajših od 18 let je bil 74 %. Prilagojena povprečna sprememba HbA_{1c} za dapagliflozin v primerjavi s placebom je bila od izhodišča do 24. tedna -0,75 % (95 % IZ -1,65; 0,15). V starostni skupini < 18 let je bila prilagojena povprečna sprememba HbA_{1c} za dapagliflozin v primerjavi s placebom -0,59 % (95 % IZ -1,66; 0,48). V starostni skupini ≥ 18 let je bila povprečna sprememba HbA_{1c} glede na izhodiščno vrednost -1,52 % v skupini, v kateri so prejemali dapagliflozin (n = 9), in 0,17 % v skupini, v kateri so prejemali placebo (n = 6). Poročali so o podobni učinkovitosti in varnosti pri odrasli populaciji, ki je prejemala dapagliflozin. Varnost in prenašanje sta bili nadaljnje potrjeni v 28-tedenski podaljšani študiji varnosti.

Srčno popuščanje in kronična ledvična bolezen
Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje dapagliflozin, za vse podskupine pediatrične populacije za preprečevanje srčno-žilnih dogodkov pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem in za zdravljenje kronične ledvične bolezni (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Dapagliflozin se po peroralni uporabi hitro in dobro absorbira. Največja koncentracija dapagliflozina v plazmi (C_{max}) je običajno dosežena v 2 urah po dajanju na tešče. Geometrični srednji vrednosti C_{max} in AUCτ dapagliflozina v stanju dinamičnega ravnovesja sta bili po odmerkih 10 mg enkrat na dan 158 ng/ml in 628 ng h/ml. Absolutna peroralna biološka uporabnost dapagliflozina po dajanju odmerka 10 mg je 78 %. Dajanje zelo mastnega obroka je zmanjšala C_{max} dapagliflozina za do 50 % in podaljšala t_{max} za približno 1 uro, ni pa spremenila AUC v primerjavi s stanjem na tešče. Te spremembe ne veljajo za klinično pomembne. Dapagliflozin se torej lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Dapagliflozin je približno v 91 % vezan na beljakovine. Različne bolezni (npr. okvara ledvic ali jeter) niso spremenile vezave na beljakovine. Povprečni volumen porazdelitve dapagliflozina v stanju dinamičnega ravnovesja je 118 litrov.

Biotransformacija

Dapagliflozin se obsežno presnovi, predvsem z nastankom neaktivnega presnovka dapagliflozin-3-O-glukuronida. Dapagliflozin-3-O-glukuronid ali drugi presnovki ne prispevajo k učinkom zmanjšanja vrednosti glukoze. Nastajanje dapagliflozin-3-O-glukuronida poteka z encimom UGT1A9, ki je prisoten v jetrih in ledvicah; presnova s sistemom CYP je bila pri človeku manj pomembna pot očistka.

Izločanje

Po enkratnem peroralnem odmerku 10 mg dapagliflozina pri zdravih osebah je bil povprečni plazemski končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) dapagliflozina 12,9 ure. Povprečni skupni sistemski očistek

dapagliflozina, danega intravensko, je bil 207 ml/min. Dapagliflozin in sorodni presnovki se izločijo predvsem z urinom, pri čemer je manj kot 2 % nespremenjenega dapagliflozina. Po dajanju 50 mg odmerka [^{14}C]-dapagliflozina se ga je 96 % izločilo, in sicer 75 % v urinu in 21 % v blatu. V blatu se je približno 15 % odmerka izločilo kot nespremenjenega.

Linearnost

Izpostavljenost dapagliflozinu se je v razponu odmerkov od 0,1 mg do 500 mg povečevala sorazmerno s povečevanjem odmerka. Njegova farmakokinetika se s časom, med ponavljajočim odmerjanjem enkrat na dan, v obdobju do 24 tednov, ni spremenila.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic
V primerjavi z osebami s sladkorno boleznijo tipa 2 in normalnim delovanjem ledvic so v stanju dinamičnega ravnovesja (20 mg dapagliflozina enkrat na dan, 7 dni) imele osebe s sladkorno boleznijo tipa 2 in z blago okvaro ledvic povprečno sistemsko izpostavljenost dapagliflozinu večjo za 32 %, tiste z zmerno okvaro 60 % in tiste s hudo okvaro 87 % (stopnja okvare je bila ugotovljena s plazemskim očistkom joheksola). Štiriindvajseturno izločanje glukoze z urinom v stanju dinamičnega ravnovesja je bilo močno odvisno od delovanja ledvic: pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 z normalnim delovanjem ledvic je to bilo 85 g glukoze/dan, z blago okvaro ledvic 52 g/dan, z zmerno okvaro 18 g/dan in s hudo okvaro 11 g/dan. Vpliv hemodialize na izpostavljenost dapagliflozinu ni znan. Vpliv zmanjšanega delovanja ledvic na sistemsko izpostavljenost so ocenjevali s populacijskim farmakokinetičnim modelom. V skladu s prejšnjimi rezultati je model napovedal, da je bila AUC pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo višja v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic in se ni bistveno razlikovala pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo in sladkorno boleznijo tipa 2 ter pri bolnikih brez sladkorne bolezni.

Okvara jeter
Pri osebah z blago ali zmerno okvaro jeter (razreda A in B po Child-Pughu) sta bili povprečna C_{max} in AUC dapagliflozina večji do 12 % oziroma do 36 % v primerjavi z usklajenimi zdravimi primerjalnimi osebami. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne. Pri osebah s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) je bila povprečna C_{max} dapagliflozina 40 % večja in njegova AUC 67 % večja kot pri usklajenih zdravih primerjalnih osebah.

Starejši (≥ 65 let)
Pri bolnikih, starih do 70 let, ni klinično pomembne večje izpostavljenosti zgolj zaradi starosti. Vendar je mogoče pričakovati večjo izpostavljenost zaradi s starostjo povezanega zmanjšanja delovanja ledvic. Za sklepanje o izpostavljenosti bolnikov, starejših od 70 let, ni dovolj podatkov.

Pediatrična populacija
Farmakokinetika in farmakodinamika (glukozurija) pri otrocih, starih 10 – 17 let, s sladkorno boleznijo tipa 2, sta bili podobni tistim pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Spol
Ocenjeno je, da je povprečna AUC_{ss} dapagliflozina pri ženskah približno 22 % večja kot pri moških.

Rasa
Sistemska izpostavljenost se med belo, črno in azijsko raso klinično ni pomembno razlikovala.

Telesna masa
Izpostavljenost dapagliflozinu se s povečevanjem telesne mase zmanjšuje. Zato je lahko izpostavljenost pri bolnikih z majhno telesno maso nekoliko večja in pri bolnikih z veliko telesno maso nekoliko manjša. Vendar te razlike ne veljajo za klinično pomembne.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na plodnost ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V dveletni študiji kancerogenosti dapagliflozin tako pri miših kot pri podganah ni sprožil nastanka tumorjev pri nobenem od ocenjevanih odmerkov.

Toksični učinki na razmnoževanje in razvoj

Neposredna uporaba dapagliflozina pri nedavno odstavljenih podganjih mladičih in posredna izpostavljenost med pozno brejostjo (časovni obdobji, ki ustrezata drugemu in tretjemu trimesečju nosečnosti glede na dozorevanje ledvic pri človeku) ter med obdobjem sesanja sta bili povezani z večjo pojavnostjo in/ali izrazitostjo razširitev ledvičnega meha in tubulov pri potomstvu.

V študiji toksičnosti pri mladičih so po neposredni uporabi dapagliflozina pri mladih podganah od 21. do 90. postnatalnega dneva pri vseh ravneh odmerkov ugotovili razširitve ledvičnega meha in tubulov; izpostavljenost mladičev pri najmanjšem preskušanem odmerku je bila ≥ 15-krat tolikšna, kot je največji priporočeni odmerek za človeka. Ti izsledki so bili povezani s povečanjem mase ledvic, ki je bilo povezano z odmerkom, in makroskopskim povečanjem ledvic, opaznim pri vseh odmerkih. Pri mladih živalih ugotovljene razširitve ledvičnega meha in tubulov, med približno 1-mesečnim obdobjem okrevanja, niso povsem izginile.

V ločeni študiji pre- in postnatalnega razvoja so podganjim samicam-materam odmerjali to zdravilo od 6. dne gestacije do 21. postnatalnega dneva; mladiči so bili posredno izpostavljeni *in utero* in med obdobjem sesanja. (Izvedena je bila satelitska študija za oceno izpostavljenosti dapagliflozinu v mleku in pri mladičih.) Večjo pojavnost in izrazitost razširitve ledvičnega meha so opažali pri odraslem potomstvu obravnavanih samic-mater, vendar le pri največjem preskušanem odmerku (pri katerem je bila izpostavljenost mater dapagliflozinu 1415-krat in mladičev 137-krat večja od izpostavljenosti človeka pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka). Dodatni toksični učinki na razvoj so bili omejeni na z odmerkom povezana zmanjšanja telesne mase mladičev, zabeležili pa so jih le pri odmerkih ≥ 15 mg/kg/dan (to je povezano z izpostavljenostjo mladičev, ki je ≥ 29-krat večja od izpostavljenosti človeka pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka). Maternalna toksičnost je bila opazna le pri največjemu preskušanemu odmerku in je bila omejena na prehodna zmanjšanja telesne mase in uživanje hrane pri tem odmerku. Raven brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL – No Observed Adverse Effect Level) za razvojne toksične učinke – najmanjši preskušani odmerek – je povezana z večkratnikom maternalne sistemske izpostavljenosti, ki je približno 19-krat tolikšna kot izpostavljenost človeka pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka.

V dodatnih študijah embrio-fetalnega razvoja pri podganah in kuncih so dapagliflozin dajali v presledkih, ki so se ujemali z glavnimi obdobji organogeneze pri posamezni živalski vrsti. Pri kuncih niso pri nobenem od odmerkov ugotovili niti maternalne niti razvojne toksičnosti; največji preskušani odmerek je bil povezan s sistemsko izpostavljenostjo, ki je bila približno 1191-krat tolikšna kot pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka. Pri podganah ni bil dapagliflozin ne embrioletalen ne teratogen pri izpostavljenostih, ki so bile do 1441-krat tolikšne kot pri največjemu priporočenemu odmerku za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete
mikrokristalna celuloza

laktoza monohidrat
hidroksipropilceluloza
krospovidon (vrsta A)
mikrokristalna celuloza (vrsta 102)
natrijev stearilfumarat

Filmska obloga
polivinilalkohol
makrogol 3350
titanov dioksid (E171)
smukec
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al): 14, 28, 30, 98 ali 100 filmsko obloženih tablet, v škatli.
Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al), koledarsko pakiranje: 14, 28 ali 98 filmsko obloženih tablet, v škatli.
Deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki (OPA/Al/PVC//Al): 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 98 x 1 ali 100 x 1 filmsko obložena tableta, v škatli.
Deljiv pretisni omot s posameznimi odmerki (OPA/Al/PVC//Al), koledarsko pakiranje: 14 x 1, 28 x 1 ali 98 x 1 filmsko obložena tableta, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/24/03075/001–032

1.3.1	Dapagliflozin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. 3. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 5. 2026